Thieme

Drug Report

14/2015

Eribulin

▶ Das Meer als Quelle für eine lebensverlängernde Therapie beim fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs

Eisai

human health care

Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme Drug Report
Heft 14, 9. Jahrgang, Juni 2015
ISSN 1865-2875

Dieser Thieme Drug Report ist der Zeitschrift Senologie beigelegt.

Die Drucklegung dieses Thieme Drug Reports wurde von der Eisai GmbH, Frankfurt am Main, unterstützt.

Herausgeber
Prof. Dr. med. Michael H. R. Eichbaum
St. Marienkrankenhaus
Leiter Kooperatives Brustzentrum
Richard-Wagner-Straße 14
60318 Frankfurt
E-Mail: Michael.Eichbaum@med.uni-heidelberg.de

Für den Verlag
Joachim Ortleb
Martin Bischoff, Planegg
Dr. Isabelle Berndt
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb
Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz
Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt

Titelabbildung
© Thieme Verlagsgruppe

Verlag
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-2 98
Internet-Adresse: http://www.thieme.de

Manuskripte
Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright
Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien
Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis
Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem *Wissensstand bei Fertigstellung* des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. *Jeder Benutzer ist angehalten,* durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany
GCC Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2015

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme
Drug Report

Editorial

Eribulin: neue Hoffnung beim metastasierten Mammakarzinom

Das metastasierte Mammakarzinom gilt nach wie vor als unheilbar. Die zentrale Aufgabe im Bemühen um neue Therapieoptionen muss es daher sein, möglichst lange eine gute Lebensqualität zu erhalten. Darüber hinaus muss es unser Bestreben sein, das Leben zu verlängern – nicht zuletzt, um Zeit für kommende Therapien zu gewinnen.

Mit dem Mitosehemmer Eribulin steht seit 2011 ein neuartiges Zytostatikum zur Verfügung, das diese Vorgaben hervorragend erfüllt. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich signifikant von dem anderer in die Mitose eingreifenden Chemotherapeutika. Daraus resultiert ein gut steuerbares Nebenwirkungsprofil bei reduzierter Neurotoxizität.

Im Rahmen der Zulassungsstudie EMBRACE (Studie 305) wurden stark vorbehandelte Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit Eribulin behandelt. Dabei konnte in dieser schwierigen Situation ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Mit der Folgestudie 301 wurde untersucht, ob Eribulin auch in früherer Behandlungslinie Sinn ergibt. In einem Head-to-Head-Vergleich gegenüber Capecitabin konnte zwar kein direkter prognostischer Vorteil erzielt werden. Die Subgruppenanalyse ergab jedoch besonders für Frauen mit triple-negativem Mammakarzinom ein beeindruckend verbessertes Gesamtüberleben. In der Folge wurde die Zulassung verändert, sodass jetzt auch Patientinnen nach nur *einer* Therapielinie in der fortgeschrittenen Krankheitssituation mit Eribulin behandelt werden können.

Eribulin ist mittlerweile beim metastasierten Mammakarzinom fest etabliert. Mit Spannung können Ergebnisse aus zukünftigen bzw. laufenden Studien erwartet werden, welche die Substanz in weiteren Indikationen sowie gemeinsam mit anderen Kombinationspartnern untersuchen.

Mit der Aufnahme von Eribulin in das onkologische Therapiespektrum konnte ein weiterer Beitrag dazu geleistet werden, dass das metastasierte Mammakarzinom eines Tages zu einer chronischen, nicht mehr lebensbedrohlichen Erkrankung wird. An dieser Aufgabe gilt es für uns alle stetig weiterzuarbeiten.

Prof. Dr. med.
Michael H. R. Eichbaum,
Frankfurt am Main

Inhalt 14/2015

2 Impressum
3 Editorial
4 Taxanresistenz als Motor für die Forschung
Tubulingerichtete Substanzen
6 Geringer Effekt auf axonalen Transport des neuronalen Aktionspotenzials
7 Klinische Phase II
Klinische Phase III EMBRACE: Eribulin gegen gängige Therapieoptionen im klinischen Alltag
ECOG-Status 0 – 2 und mindestens 3 Monate verbleibende Lebenszeit
8 Medianes Gesamtüberleben signifikant um 2,7 Monate verlängert
Studie 301: Eribulin vs. Capecitabin
9 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben als koprimärer Endpunkt
10 5 Monate Lebensgewinn beim triple-negativen MBC
11 Gepoolte Analyse 305/EMBRACE und 301
Lebensqualität: mehr Zeit bis zur Symptomverschlechterung unter Eribulin
12 Konsistentes Sicherheitsprofil in den Studien
Deutlich weniger periphere Neuropathien
Aktualisierte Sicherheitsdaten ohne Überraschung
13 Eribulin: Therapieoption auch für ältere Patientinnen
Patientinnen mit bestehenden Lebermetastasen
14 Dosisverzögerung und Dosisanpassung
Gabe von Eribulin

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Eribulin

Das Meer als Quelle für eine lebensverlängernde Therapie beim fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs

Prof. Dr. med. M. Eichbaum, MHBA

Leiter Kooperatives Brustzentrum, St. Marienkrankenhaus

Das Mammakarzinom als der häufigste maligne Tumor der Frau stellt trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und der Behandlung immer noch eine therapeutische Herausforderung dar. Dies gilt insbesondere in der metastasierten Situation. Systemische Chemotherapeutika wie Taxane oder Vincaalkaloide zeigen eine hohe Wirksamkeit. Jedoch limitieren die Ausbildung von Resistenzen sowie eine eingeschränkte Verträglichkeit deren Einsatz und machen Alternativen erforderlich. Eribulin, ein neuartiger Hemmer der Mikrotubuli-Dynamik, dessen Wirkstoff Halichondrin B aus einem Meeresschwamm isoliert wurde, zeigte in klinischen Studien eine breite Antitumorwirkung und ein beherrschbares Verträglichkeitsprofil. Als eine von wenigen Substanzen konnte Eribulin das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit stark vorbehandeltem Brustkrebs (nach Anthrazyklin und Taxan) signifikant verlängern. Nach einer Zulassungserweiterung im vergangenen Jahr können Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs davon bereits nach nur einer vorangegangenen Chemotherapie profitieren.

Die meisten Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom werden im Laufe ihrer Erkrankung mit Chemotherapeutika behandelt – oft in mehreren Linien [1]. Häufig eingesetzte Therapieoptionen sind Taxane, Anthrazykline, Antimetaboliten und Vincaalkaloide.

Taxanresistenz als Motor für die Forschung

Da Taxane häufiger auch in früheren Tumorstadien eingesetzt werden, kämpft man beim Wiederauftreten des Tumors mit dem Problem, dass sich vermehrt Resistenzen gegen diese Substanzen entwickelt haben. Diese führen zu einem deutlichen Verlust an Wirksamkeit. Selbst bei taxan-naiven Patientinnen kann eine primäre Taxanresistenz auftreten. Diese ist ein kritischer Faktor für die Krankheitsprogression. Insgesamt werden in der Literatur Resistenzen gegen Taxane mit einer Häufigkeit von bis zu 55% bei Anthrazyklin-vorbehandelten und von bis zu einem Drittel bei Anthrazyklin-naiven Patienten angegeben [2].

Dieses Problem hat die Suche nach alternativen zytotoxisch aktiven Substanzen mit ähnlichem Angriffspunkt vorangetrieben, welche in der Lage sind, bestehende Resistenzen zu umgehen. Einen wichtigen Beitrag lieferte die Meeresforschung, da eine ganze Reihe von Meeresorganismen chemische Verbindungen/Substanzen mit zytotoxischen und antiproliferativen Eigenschaften synthetisiert. Einer dieser Organismen ist *Halichondria okadai*, ein Meeresschwamm, der v.a. an der Küste Japans zu finden ist und dort Gezeitenpools bewohnt. Dieser Litoralbereich ist ein extremer Lebensraum, welcher bedingt durch die Gezeiten, hohen Temperaturschwankungen, Salinitätsschwankungen, Trockenheit und einem hohen physikalischen Druck durch Wind und Wellen ausgesetzt ist. Die dort ansässigen Lebewesen mussten daher spezielle Anpassungsmechanismen entwickeln. Um sich gegen andere Organismen, beispielsweise rasch wachsende Algenarten, zu behaupten, sezerniert der Schwamm Halichondrin B ein Polyether-Makrolid, das sich als Zellgift mit starker zytotoxischer Aktivität und In-vivo-Antitumor-Wirksamkeit herausgestellt hat. Eribulin (Halaven®) ist ein synthetisch hergestelltes, strukturell vereinfachtes Analogon des Halichondrin B (Abb. **1**).

Tubulingerichtete Substanzen: unterschiedliche Angriffspunkte

Mikrotubuli sind dynamische Polymere und spielen eine wichtige Rolle bei vielen zellulären Prozessen. Sie sind zusammengesetzt aus Tubulinfilamenten und befinden sich in einem stän-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

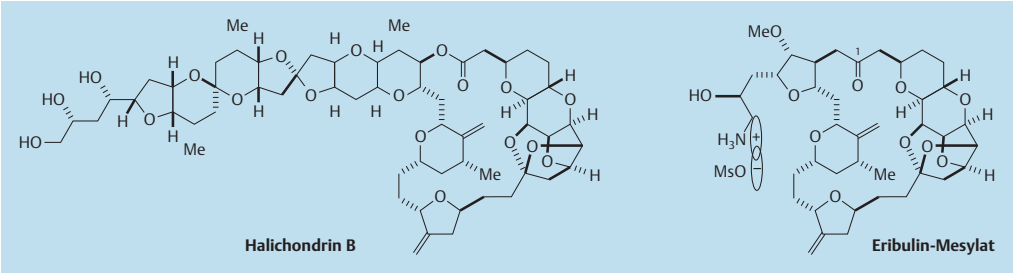


Abb. 1 Strukturformeln Halichondrin B und Eribulin-Mesylat.

digen dynamischen Wechsel zwischen Polymerisation und Depolymerisation der Filamente – v.a. an den Plus-Enden der Mikrotubuli. Die räumliche und zeitliche Dynamik ist dabei genau geregelt und von entscheidender Bedeutung für die Funktionalität. Mikrotubuli bilden im Zuge der Zellteilung den Spindelapparat, über welchen die Chromatiden zu den Polen der Zelle (Minus-Enden der Mikrotubuli) gezogen werden. Der Wirkmechanismus von Taxanen, Vincaalkaloiden und Eribulin beruht auf der Inhibition der Mikrotubuli-Dynamik und zielt besonders auf die Mitose ab, um die Proliferation von Tumorzellen zu stoppen.

Eine Reihe von unterschiedlichen Substanzen bindet an verschiedenen Angriffspunkten mit variierenden Affinitäten. Daraus ergeben sich unterschiedliche Wirkungsweisen der einzelnen tubulingerichteten Substanzen. Das Halichondrin-B-Analogon Eribulin gehört zur neuen Substanzklasse der Halichondrine und bindet durch eine hohe Affinität zur GDP (Guanosin-Diphosphat)-Form von β-Tubulin am positiv geladenen Ende der Mikrotubuli, dem Ort, an dem die Polymerisation stattfindet (Endpoisoning). Eribulin inhibiert so den Aufbau der Tubulinmoleküle und somit das Wachstum der Mikrotubuli. Es kommt zur Tubulinsequestration in nicht funktionelle Aggregate. Der Spindelapparat kann sich nicht richtig aufbauen und die Zellteilung bleibt aus. Die Folge ist eine Blockade der Mitose und Apoptose der Zelle. Die Verkürzungsphase wird von Eribulin dagegen nicht beeinflusst (Abb. **2**).

Taxane binden reversibel an β-Tubulineinheiten im Inneren der Mikrotubuli-Strukturen, welches die Mikrotubuli stabilisiert. Sie fördern die Mikrotubuli-Polymerisation und inhibieren die Verkürzungsphasen der Mikrotubuli. Dies hat eine Blockade des Zellzyklus sowie schlussendlich die Apoptose der Tumorzellen zur Folge. Vincaalkaloide docken im Gegensatz dazu seitlich und am positiven Ende an und bewirken eine Destabilisierung der Mikrotubuli. Wie bei

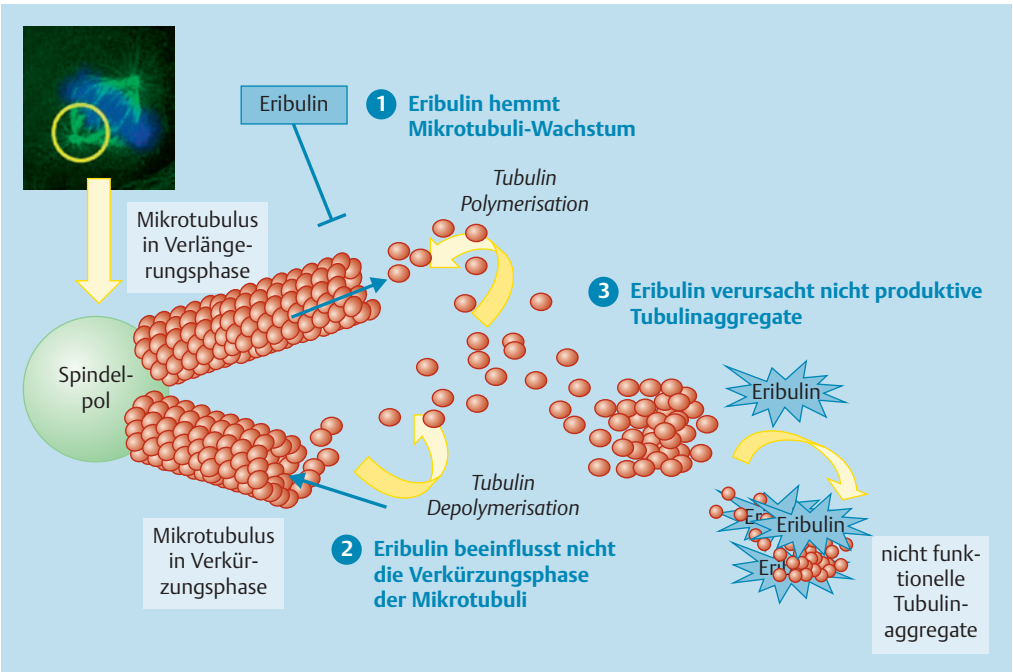


Abb. 2 Wirkmechanismus von Eribulin; mod. nach [3].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

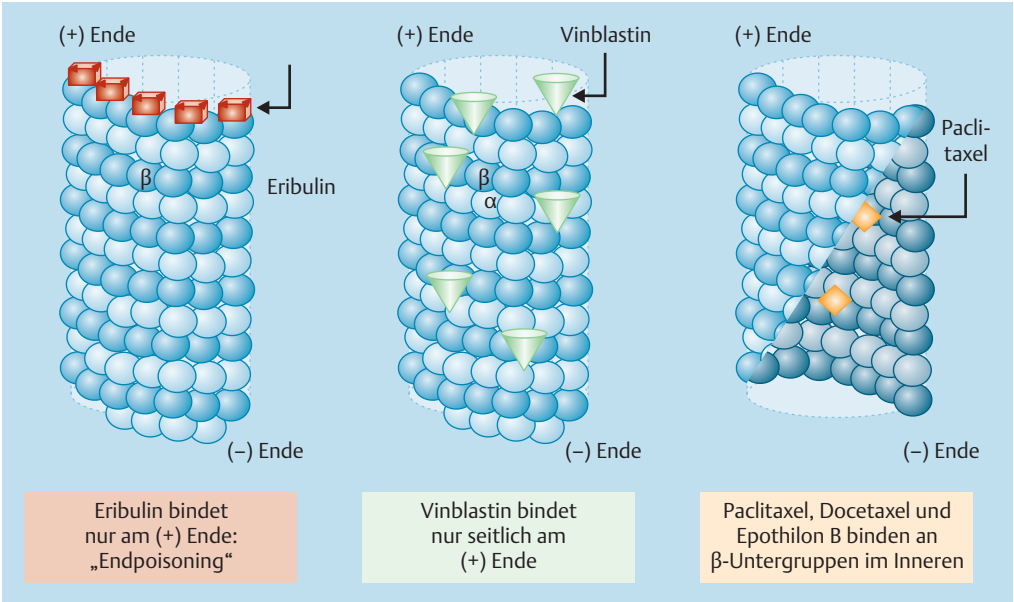


Abb. 3 Eribulin bindet an anderer Stelle an Mikrotubuli als Vincaalkaloide und Taxane; mod. nach [6, 7].

Taxanen wird auch die Verkürzungsphase beeinflusst und darüber hinaus bestehende Strukturen angegriffen (Abb. **3**) [3].

Geringer Effekt auf axonalen Transport des neuronalen Aktionspotenzials

Diese Unterschiede haben auch Konsequenzen für das Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Chemotherapeutika. Bedingt durch den antimitotischen Effekt, der nicht auf Tumorzellen beschränkt ist, ergeben sich für tubulingerichtete Substanzen typische Nebenwirkungen wie beispielsweise Neutropenie und Alopezie. Mikrotubuli spielen nicht nur bei der Mitose eine Rolle, sondern bilden wichtige Strukturen für zahlreiche zelluläre Prozesse, wie etwa die neuronale Signalübertragung. Die durch Schädigung der neuronalen Strukturen entstehenden Neuropathien sind für die betroffenen Patienten sehr belastend. Präklinische Studien liefern Hinweise auf ein geringeres Schädigungspotenzial von Eribulin auf neuronale Strukturen als bei Taxanen.

Es wird angenommen, dass Taxane eine hyperstabilisierende Wirkung auf die für die neuronale Reizübertragung wichtigen axonalen Mikrotubuli ausüben. Diese verhindert, dass das Zytoskelett in den Axonen flexibel reorganisiert werden kann. Damit wird die axonale Übertragung behindert und es kann eine Neuropathie entstehen (Kasten 1).

Kasten 1

Eribulin

- **bindet an anderer Stelle an Mikrotubuli als Vincaalkaloide und Taxane**
- **ist wirksam gegen Zelllinien mit β-Tubulin-Mutationen, breites therapeutisches Fenster**
- **hemmt nur den Aufbau der Mikrotubuli, Taxane/Vincaalkaloide tangieren auch bestehende Strukturen**
- **induziert weniger Neuropathien im Mausmodell als Paclitaxel oder Ixabepilon**
- **geringe Affinität mit dem für axonale Transporte wichtigen βIII-Tubulin**

In-vitro-Untersuchungen von Vincristin, Ixabepilon, Paclitaxel und Eribulin ergeben ein niedriges Hemmpotenzial für den axonalen Transport und die Leitfähigkeit von Nervenzellen

Belegt wurde diese unterschiedliche Neurotoxizität beispielsweise im Tierversuch. Bei äquivalenten maximal tolerierten Dosen hat Eribulin bei Mäusen weniger Neuropathien induziert als Ixabepilon oder Paclitaxel [4–6].

Eribulin zeigte präklinisch Wirksamkeit gegen Zelllinien mit β-Tubulin-Mutationen sowie eine gute Aktivität gegen Tumorzellen, die resistent gegen bestimmte andere tubulingerichtete Substanzen waren [7]. Daraus ergab sich die Rationale, diese Substanz in der Behandlung von Patienten mit therapieresistenten, bösartigen Tumoren klinisch weiter zu untersuchen [8].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Klinische Phase II: effektiv und verträglich beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von intravenös appliziertem Eribulin wurde bei umfangreich vorbehandelten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/rezidiviertem bzw. metastasiertem Brustkrebs in einer ganzen Reihe von Studien untersucht. In Phase II wurden 2 offene einarmige Studien durchgeführt, die beide als primären Endpunkt die objektive Ansprechrate (ORR, objective response rate) analysierten.

Eine davon war die Studie 201 [9], die als „Proof of Concept" diente. Sie schloss Patientinnen ein, die im Median bereits 4 Therapien inklusive Taxanen und Anthrazyklinen erhalten hatten. Eribulin wurde initial als Kurzinfusion über 2 bis 5 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 28-Tage-Zyklus appliziert. Die Zyklusdauer wurde allerdings auf 21 Tage verkürzt. Die Studie konnte den Nachweis der Wirksamkeit von Eribulin bei beherrschbarer Verträglichkeit erbringen. Insbesondere Neuropathien Grad 3 und 4 traten sehr selten auf. Bei 5 Patienten kam es zu einer peripheren Neuropathie (PNP) Grad 3. Von diesen befanden sich 4 in der 28-Tage-Kohorte, einer in der 21-Tage-Kohorte. Fälle einer PNP Grad 4 wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Auch die Inzidenz einer febrilen Neutropenie war niedrig. Diese ereignete sich nur bei 4% der Patientinnen.

Dieses Ergebnis bestätigte sich in der 2. Phase-II-Studie (Studie 211 [10]), in der die Frauen als Vortherapien zusätzlich zu Taxanen und Anthrazyklinen das Nukleosidanalogon Capecitabin erhalten hatten.

Klinische Phase III: Studien 305/EMBRACE und 301

Nachdem die Untersuchungen in Phase II die Wirksamkeit von Eribulin belegen konnten, wurde im Jahr 2006 mit Studien in Phase III begonnen. Diese umfasste die Studie 305 (EMBRACE, Eisai metastatic Breast Cancer study assessing Treatment of Physician's Choice versus E7389 [Eribulin]) [11] und die Studie 301 [12].

EMBRACE: Eribulin gegen gängige Therapieoptionen im klinischen Alltag

Die offene 305-Studie EMBRACE hatte als primäres Zielkriterium das Gesamtüberleben (OS) bei stark vorbehandelten Frauen unter Behandlung mit Eribulin im Vergleich zu anderen verfügbaren und gängigen Monotherapien, deren Wahl alleine dem Prüfarzt oblag. Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als Effektivitätsparameter trägt dem Wunsch von Patientinnen in der metastasierten palliativen Situation nach möglichst viel verbleibender Lebenszeit eher Rechnung als das üblicherweise als Kriterium gewählte progressionsfreie Überleben (PFS).

Eingeschlossen waren insgesamt 762 Patientinnen mit einem lokal rezidivierten oder metastasierten Brustkrebs. Die Frauen hatten zuvor bereits zwischen 2 und 5 Chemotherapien erhalten. Mindestens 2 davon waren im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erfolgt. Die Vortherapien mussten auch in dieser Studie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, sofern diese Chemotherapeutika nicht kontraindiziert waren.

ECOG-Status 0–2 und mindestens 3 Monate verbleibende Lebenszeit

Als weiteres Einschlusskriterium war definiert, dass die Tumorprogression innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eingetreten war. Außerdem sollten die Patientinnen einen ECOG-(Eastern-Cooperative-Oncology-Group-)Performance-Status von 0 bis 2 und eine verbleibende Lebenserwartung von mind. 3 Monaten haben. Randomisiert im Verhältnis 2 : 1 erhielten die Frauen entweder Eribulin oder eine im Vorfeld gemäß den jeweils bestehenden lokalen Gegebenheiten festgelegte Therapie nach Wahl der Prüfärzte (TPC, Treatment of Physician's Choice). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Herkunft, Vorbehandlung mit Capecitabin und HER2-Status (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2).

Eribulin wurde in einer Dosierung von 1,23 mg/m^2 als Kurzinfusion von 2 bis 5 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus appliziert. TPC beinhaltete jede Form von Monotherapie (zytotoxisch, hormonell oder biologisch), palliative Behandlung oder Radiotherapie. In der Kontrollgruppe erhielten 96% der Frauen eine Chemotherapie, vorrangig Vinorelbin (n = 61), Gemcitabin (n = 46), Capecitabin (n = 44) und andere. In keinem Fall beschränkte sich die Therapie ausschließlich auf eine Supportivtherapie oder die Gabe von Biologicals. Mit diesem Konzept einer freien Wahl der Therapie bildet die 305-Studie EMBRACE den klinischen Alltag ab, da ab der 1. Therapielinie in

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

der metastasierten Situation bisher noch kein fester Behandlungsstandard definiert ist.

Medianes Gesamtüberleben signifikant um 2,7 Monate verlängert

In welch fortgeschrittener palliativen Situation sich die Teilnehmerinnen dieser Studie befanden, zeigt sich auch daran, wie sehr sich der Tumor bereits im Körper ausgebreitet hatte. Bei jeder 3. Frau bestanden Metastasen in 2 Organen, betroffen waren in erster Linie Knochen, Leber, Lymphknoten oder die Lunge. Immerhin fast jede 4. Frau wies sogar Metastasen an 4 oder mehr Stellen im Körper auf. Im Median hatten die Patientinnen 4 Vortherapien erhalten.

In dieser Patientengruppe ergab die aktualisierte Analyse nach 589 Ereignissen für Eribulin im Vergleich mit TPC einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (OS) von 2,7 Monaten (Abb. **4**) (13,2 vs. 10,5 Monate; HR 0,81; nominaler p-Wert = 0,014). EMBRACE [13] ist damit eine von nur 25 Studien innerhalb der vergangenen 40 Jahre, die eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im primären oder sekundären Endpunkt beim metastasierten Brustkrebs zeigen konnte.

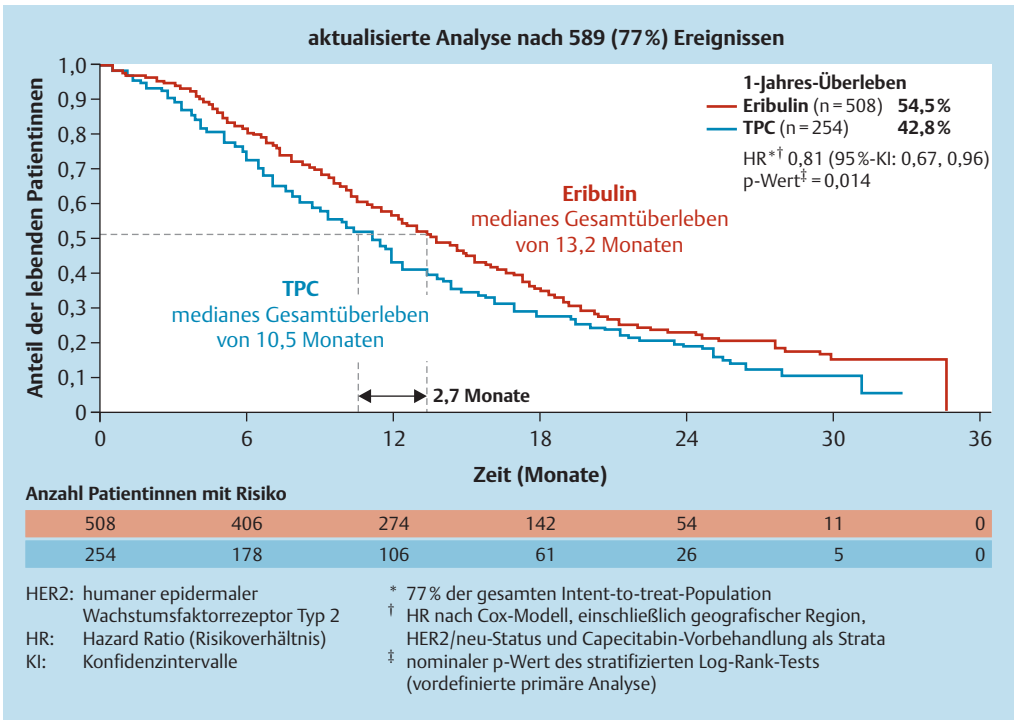
Die objektive Ansprechrate (ORR, objective response rate) nach RECIST-(Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors-)Kriterien [13] als Summe aus komplettem (CR, complete response) und partiellem Ansprechen (PR, partial response) lag in diesen späten Therapielinien (3. bis 6. Therapielinie) in der Eribulin-Gruppe mit 12% immerhin doppelt so hoch wie in der TPC-Gruppe mit 5%.

Studie 301: Eribulin vs. Capecitabin

Die 2. Phase-III-Studie (301) war als multizentrische, multinationale offene Head-to-Head-Studie zwischen Eribulin und Capecitabin beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs angelegt. Mit 1102 Patientinnen handelt es sich um eine der größten Studien, die eine Mono-Chemotherapie beim metastasierten Brustkrebs untersucht haben. Ein wichtiger Aspekt bestand außerdem darin, dass im Gegensatz zu anderen Untersuchungen zum metastasierten Mammakarzinom Patientinnen unabhängig von ihrem individuellen Rezeptorstatus – humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2), Östrogenrezeptor (ER) oder Progesteronrezeptor (PR) – an der Studie teilnehmen konnten.

Die Frauen sollten im Vorfeld keine bis maximal 3 Chemotherapien für die metastasierte Therapiesituation erhalten haben, wiederum unter Einschluss eines vorhergehenden Anthrazyklin und Taxan in Kombination oder getrennten Regimen. Mit diesem Studiendesign ergab sich

Abb. 4 EMBRACE-Gesamtüberlebensvorteil: aktualisierte Analyse; mod. nach [15].



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

eine gewisse Überlappung zwischen den Studien 301 und 305/EMBRACE, da 41% (309/761) der Teilnehmerinnen die Studienmedikation ebenfalls in der 3. Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhielten.

Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben als koprimärer Endpunkt

Eribulin (n = 554) wurde auch in der Studie 301 in einer Dosierung von 1,23 mg/m² als Kurzinfusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus gegeben. Die Kontrollgruppe (n = 548) erhielt Capecitabin in einer Dosierung von zweimal täglich oral 1,250 mg/m², an den Tagen 1 bis 14 eines 21-tägigen Zyklus. Auch in dieser Studie wurden die Patientinnen im Vorfeld nach ihrer geografischen Herkunft und ihrem HER2-Status stratifiziert.

Als wichtigstes Studienkriterium hatte man einen koprimären Endpunkt aus Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben gewählt. Mit diesem kombinierten Endpunkt wurde die statistische Anforderung sehr hoch gelegt, da dadurch der p-Wert für die statistische Signifikanz auf 0,0372 sinkt. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Lebensqualität, die objektive Ansprechrate, die Ansprechdauer sowie das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben.

Die von Kaufman et al. auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2012 erstmals im Rahmen eines mündlichen Vortrags vorgestellten und kürzlich publizierten Daten der Studie 301 zeigen beim Gesamtüberleben (OS) im Intention-to-Treat-(ITT-)Kollektiv einen Vorteil zugunsten von Eribulin im Vergleich zu Capecitabin mit 15,9 vs. 14,5 Monaten. Der Unterschied von 1,4 Monaten war jedoch nicht statistisch signifikant (HR 0,879; 95%-KI: 0,770 – 1,003; p = 0,056). Eine Auswertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) ermittelte für die Teilnehmer der Eribulin-Gruppe 4,1 Monate, für die der Capecitabin-Gruppe 4,2 Monate (HR 1,079; 95%-KI: 0,932 – 1,250; p = 0,3045).

Die Auswertung der Gesamtüberlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren macht deutlich, dass die Behandlung mit Eribulin für die Patientinnen bereits frühzeitig und dauerhaft von Vorteil war. Lebten unter Eribulin nach einem Jahr noch 64,4% der Frauen, so waren es unter Capecitabin 58,0% (p = 0,0351). Die entsprechenden Anteile nach 2 Jahren betrugen 32,8 vs. 29,8% (p = 0,3235) und nach 3 Jahren 17,8 vs. 14,5% (p = 0,1751) (Abb. **5**).

Wichtige Einsichten liefert die Analyse der vordefinierten Subgruppen (Abb. **6**). In der relativ kleinen Gruppe (n = 169) von Patientinnen mit einem HER2-positiven Rezeptorstatus wurde das Gesamtüberleben unter Eribulin mit 14,3 Monaten und unter Capecitabin mit 17,1 Monaten ermittelt (HR 0,965; 95%-KI: 0,688 – 1,355). Dieses Ergebnis hat möglicherweise auch Auswirkungen auf das Gesamtkollektiv gehabt.

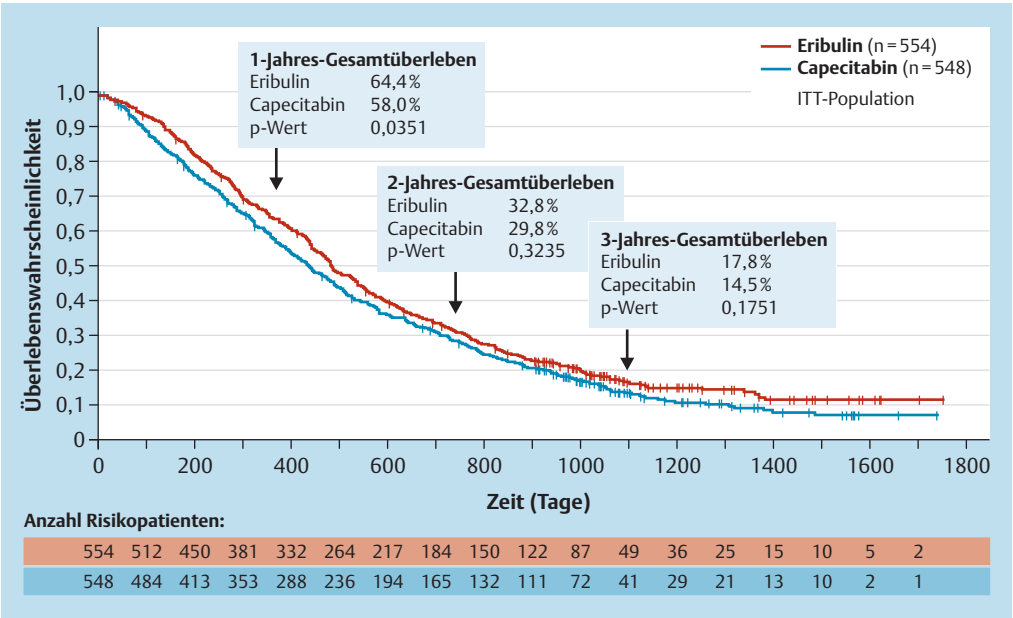


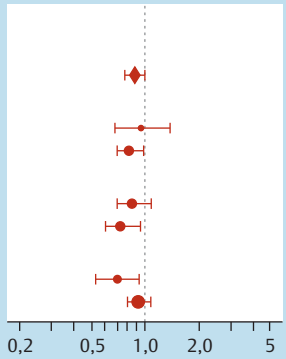
Abb. 5 Studie 301: Überleben nach 1, 2 und 3 Jahren; mod. nach [16].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Abb. 6 Studie 301: Gesamtüberleben – vordefinierte Subgruppenanalyse; mod. nach [22].

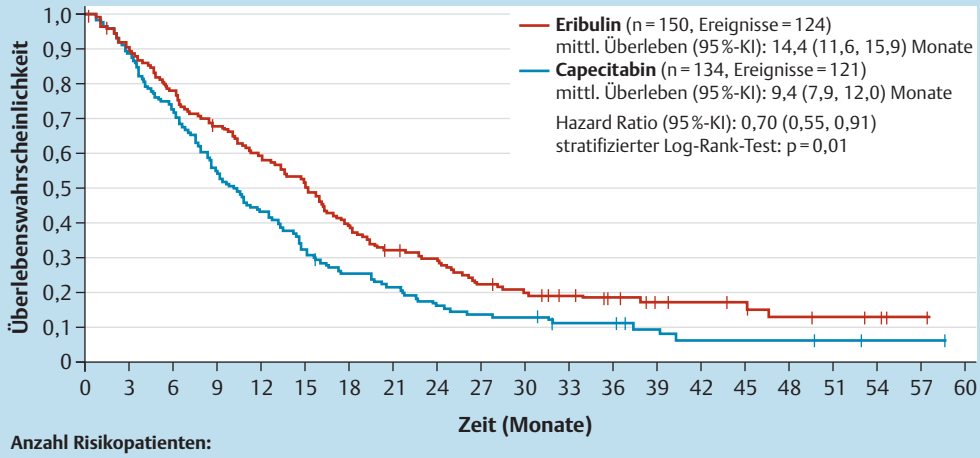
Gesamtüberleben in Subgruppen nach Rezeptorstatus

Subgruppe	Ereignisse/N Eribulin	Ereignisse/N Capecitabin	HR (95%-KI)	Median (Monate) Eribulin	Median (Monate) Capecitabin	
gesamt	446/554	459/548	0,88 (0,77, 1,00)	15,9	14,5	Δ = 1,4
HER2-Status						
positiv	73/86	73/83	0,97 (0,69, 1,36)	14,3	17,1	
negativ	296/375	316/380	0,84 (0,72, 0,98)	15,9	13,5	Δ = 2,4
ER-Status						
positiv	198/259	219/278	0,90 (0,74, 1,09)	18,2	16,8	
negativ	196/233	199/216	0,78 (0,64, 0,96)	14,4	10,5	Δ = 3,9
triple-negative Patienten						
ja	124/150	121/134	0,70 (0,55, 0,91)	14,4	9,4	Δ = 5
nein	322/404	338/414	0,93 (0,80, 1,08)	17,5	16,6	



KI: Konfidenzintervall
ER: Östrogenrezeptor
HR: Hazard Ratio

Abb. 7 Studie 301: Gesamtüberleben bei triple-negativen Patienten; mod. nach [22].



Anzahl Risikopatienten:

150	129	107	93	78	60	45	40	29	24	18	13	9	8	5	4	3	1
134	113	88	63	47	32	26	19	15	14	8	6	3	3	3	2	1	1

im Prüfplan vordefinierte exploratorische Subgruppenanalyse

Unter Umständen kommt hier zum Tragen, dass trotz gleicher Häufigkeit eines HER2-positiven Status in beiden Gruppen (15,5 vs. 15,1%) eine spezifisch gegen HER2 gerichtete Therapie in der Eribulin-Gruppe deutlich seltener war [14]. Tatsächlich haben 23% (19/83) der Frauen in der Capecitabin-Gruppe, aber nur 8% (7/86) in der Eribulingruppe nach Progression den monoklonalen Antikörper Herceptin erhalten [14, 18].

5 Monate Lebensgewinn beim triple-negativen MBC

Das Gesamtüberleben bei HER2-negativen Frauen unter Eribulin fiel im Median mit 2,4 Monaten deutlich länger aus als unter der Vergleichssubstanz (15,9 vs. 13,5 Monate, HR 0,838; 95%-KI: 0,715 – 0,983; p = 0,030). Bei Frauen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus (ER-negativ) ergab sich eine Differenz von 3,9 Monaten (14,4 vs. 10,5 Monaten, HR 0,779; 95%-KI: 0,635 – 0,955; p = 0,0162) zugunsten des Halichondrin-B-Analogons. Ganz besonders profitierten Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom, eine Patientengruppe (Eribulin n = 150, Capecitabin n = 134) mit sehr schlechter Prognose. Für sie wurde ein im Median 5 Monate längeres Überleben (OS) ermittelt (14,4 vs. 9,4 Monate, HR 0,78; 95%-KI: 0,64 – 0,96; p = 0,02) (Abb. **7**).

Obwohl der primäre Endpunkt in der Gesamtgruppe der Studie 301 nicht erreicht wurde und ein Korrelationstest in Bezug auf Wirksamkeit und HER2-Status negativ war [12] ergeben sich Hinweise auf Überlebensvorteile in bestimmten Subgruppen. Dies hat die EMA (Euro-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

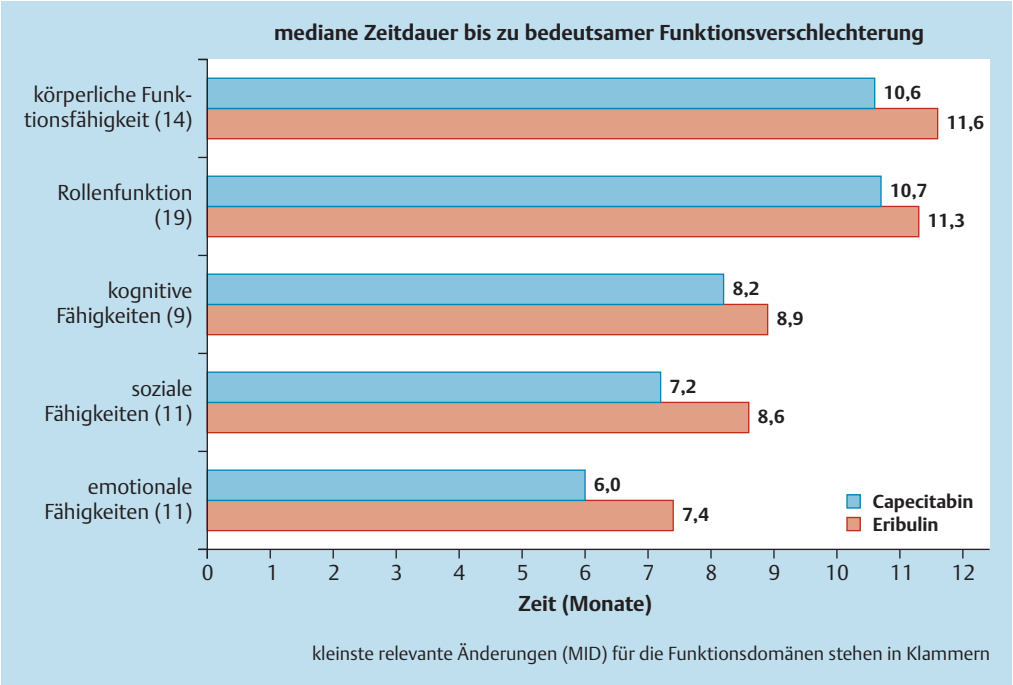


Abb. 8 Studie 301; mediane Zeitdauer bis zu bedeutsamer Funktionsverschlechterung; mod. nach [15].

pean Medicines Agency) dazu bewogen mehr klinische Evidenz in Form einer gepoolten Analyse der beiden großen Phase-III-Studien zu fordern und letztlich die Zulassung für Eribulin zu erweitern. Eribulin kann demnach nicht mehr erst nach mind. 2, sondern bereits nach einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Therapiesituation eingesetzt werden (Kasten 2).

Gepoolte Analyse 305/EMBRACE und 301

Auf Wunsch der EMA wurde mit beiden Eribulin-Phase-III-Studien eine gepoolte Analyse hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Ansprechraten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser kombinierten Studie mit insg. 1864 Patientinnen (1062 unter Eribulin, 802 unter Kontrolle) wurden auf dem ASCO 2014 präsentiert und sind mittlerweile auch publiziert [16]. Das mediane Gesamtüberleben wurde für die Behandlung mit Eribulin mit 15,2 Monaten ermittelt, für die Kontrolle ergaben sich 12,8 Monate (HR 0,85; p = 0,003). Das Gesamtüberleben fiel auch in allen untersuchten Subgruppen zugunsten des nicht taxan-basierten Hemmers der Mikrotubuli-Dynamik aus. Beispielhaft seien die 70% der Patientinnen genannt, die einen HER2-negativen-Rezeptorstatus aufwiesen. Für diese Subgruppe ergab sich in der gepoolten Auswertung ein relativer Gewinn an Lebenszeit von 3,1 Monaten (15,1 vs. 12,0 Monate, HR 0,84; 95%-KI: 0,74 – 0,96; p = 0,011).

Kasten 2

Zulassungserweiterung: früher Einsatz von Eribulin (Halaven®)

Die Erstzulassung von Eribulin im März 2011 bezog sich auf die Monotherapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach mind. 2 Vorbehandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung sowie einer vorangegangenen Anthrazyklin- und Taxanbehandlung in einer der Vortherapien, es sei denn, die Patienten waren hierzu nicht geeignet.

Mit der erweiterten europäischen Zulassung vom 27. Juni 2014 ist Eribulin beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom bereits bei Progress nach mind. einer Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium indiziert. Die vorhergehende Therapie sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, entweder in der adjuvanten oder metastasierten Therapiesituation, es sei denn, die Behandlung war für diese Patienten nicht geeignet.

Lebensqualität: mehr Zeit bis zur Symptomverschlechterung unter Eribulin

Zu den sekundären Endpunkten in Studie 301 gehörte auch die Lebensqualität, ein zentraler Aspekt bei der Entwicklung neuer Substanzen zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Lebensqualität besitzt gerade auch im Hinblick auf die Bereitschaft der Patienten, in der palliativen Situation eine Therapie längerfristig beizubehalten, große Bedeutung. Anhand der Studiendaten untersuchten Veliko-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

va et al. [15] die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL) im Vergleich von Eribulin und Capecitabin (Abb. **8**). Als Messinstrument verwendeten sie dabei den EORTC QLQ (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)-C30. Ermittelt wurde die Lebensqualität zu Beginn der Studie, nach 6 Wochen, nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten oder bei Fortschreiten der Erkrankung/Therapiewechsel sowie bei ungeplanten Visiten. Die Auswertung der dabei gewonnenen Daten ergab, dass sowohl Eribulin als auch Capecitabin die Lebensqualität nach Vortherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen laut den Autoren nicht beeinträchtigen. Eribulin zeigte insbesondere bei Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich ein günstigeres Verhalten als Capecitabin.

Tab. 1 Aktualisierte Sicherheitsdaten aus 7 klinischen Studien (hämatologische Nebenwirkungen); mod. nach [19].

hämatologische Nebenwirkungen	alle Schweregrade % (n = 1503)	Grad ≥ 3 % (n = 1503)
Neutropenie	57%	50%
Leukopenie	30%	17%
Anaemie	21%	2%
febrile Neutropenie	5%	5%

Fachinformation Stand Juni 2014

Tab. 2 Aktualisierte Sicherheitsdaten aus 7 klinischen Studien (nicht hämatologische Nebenwirkungen); mod. nach [19].

nicht hämatologische Nebenwirkungen	alle Schweregrade % (n = 1503)	Grad ≥ 3 % (n = 1503)
Asthenie/Fatigue	48%	8%
Alopezie	45%	–[1]
periphere Neuropathie*	36%	8%
Übelkeit	34%	1%
Appetitlosigkeit	22%	1%
Verstopfung	20%	1%
Pyrexie	20%	1%
Arthralgie/Myalgie	20%	1%
Erbrechen	18%	1%
Diarrhö	18%	1%
Kopfschmerzen	17%	1%
Husten	14%	1%
Atemnot	14%	3%
Husten	14%	1%
Gewichtsverlust	11%	< 1%

[1] Die hier angewandten CTC-Kriterien klassifizieren Allopezie nur nach Grad 1 und 2 (Quelle: Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services; published: May 28, 2009 [v4.03: June 14, 2010]).
Inzidenz > 10% (alle Schweregrade) oder 1% (Grad 3 oder höher)
Fachinformation Stand Juni 2014: aktualisierte Sicherheitsdaten von 1503 MBC-Patienten aus 5 Phase-II- (201, 209, 211, 221, 224) und 2 Phase-III-Studien (Embrace; 301); Werte aufgerundet

Konsistentes Sicherheitsprofil in den Studien

Wichtigste hämatologische Nebenwirkung unter Eribulin in beiden Studien war mit jeweils etwa 50% (alle Grade) und etwa 45% (Grad 3/4) die Neutropenie [13, 14]. Diese Nebenwirkung tritt somit in ihrer Häufigkeit unabhängig davon auf, ob das Chemotherapeutikum in einem früheren Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung wie in Studie 301 (1.–3. Therapielinie) oder erst später wie in Studie 305 (3.–6. Therapielinie) eingesetzt wird. Für das Auftreten einer febrilen Neutropenie hingegen scheint der Grad der Vorschädigung der Patientinnen bedeutsam zu sein. Diese Nebenwirkung trat in Studie 301 mit 2% und in Studie 305/EMBRACE mit 5% auf.

Deutlich weniger periphere Neuropathien

Eine periphere Neuropathie entwickelte sich in Studie 301 mit einer Häufigkeit von 27% und in Studie 305 von 35%. Damit hebt sich Eribulin in dieser Hinsicht deutlich positiv ab von Chemotherapeutika wie nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Docetaxel. Bei diesen wurden in Studien periphere Neuropathieraten im Bereich zwischen 59% [17] und 71% [18] beobachtet.

Aktualisierte Sicherheitsdaten ohne Überraschung

Einen Gesamtüberblick über das Sicherheitsprofil von Eribulin bietet eine aufgrund der erweiterten Zulassung aktualisierte Darstellung [19] mit Daten aus 7 Studien der Phasen II und III mit insg. 1503 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (Tab. **1** und **2**).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Eribulin: Therapieoption auch für ältere Patientinnen

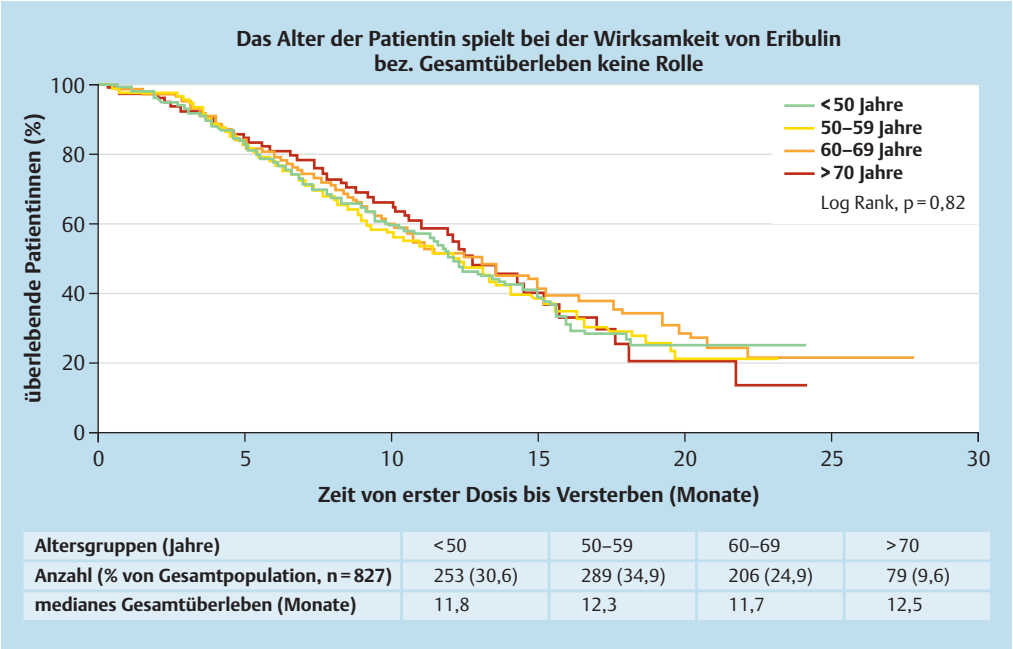
In den Studien der Phase III hat sich gezeigt, dass insbesondere Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und Rezeptorstatus HER2-negativ oder triple-negativ von dieser neuen Therapieoption profitieren können. Eine weitere Gruppe von Patientinnen, für die diese Substanz von Interesse sein kann, sind Patientinnen jenseits der 65. Obwohl Frauen in dieser Altersgruppe mit 49% fast die Hälfte aller Brustkrebspatientinnen ausmachen, waren sie bisher in entsprechenden Studien nur mit 9% vertreten [20]. Bei älteren Menschen wird die Behandlung des metastasierten Brustkrebses in der Regel noch durch Komorbiditäten und eine eingeschränkte Toleranz gegenüber Chemotherapeutika erschwert. Entsprechend besteht ein hoher klinischer Bedarf für Substanzen mit vorteilhaftem Nebenwirkungsprofil und günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Bei Behandlung mit Eribulin hat das Alter der Patientin keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. In einer Untersuchung von Muss et al. [21] auf Basis der Studien 201, 211 und 305 waren die Kaplan-Meier-Kurven in den verschiedenen Altersgruppen < 50, 50 – 59, 60 – 69 und > 70 Jahre weitgehend deckungsgleich (Abb. **9**). Das mediane Gesamtüberleben in diesen Untergruppen variierte zwischen 11,7 und 12,5 Monaten. Was für das Gesamtüberleben gilt, gilt auch für die klinischen Ansprechraten. Auch diese erwiesen sich mit Werten zwischen 20,2 und 21,5% als weitgehend altersunabhängig.

Kaufmann et al. [22] untersuchten den Einfluss des Alters auf Verträglichkeit und Effektivität von Eribulin vs. Capecitabin. Sie fanden dabei heraus, dass Eribulin zwar insgesamt mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) hervorrief. Die Rate an schweren UAWS in der Altersgruppe der über 65-jährigen aber lag unter dem Nukleosidanalogon (29,8 vs. 19,0%) um über 10% höher. Auch die Zahl der Patientinnen, die nebenwirkungsbedingt die Therapie abbrachen, war unter Capecitabin erheblich höher (21,1 vs. 10,7%). Bei Patientinnen im Alter unter 65 unterschieden sich diese beiden Kriterien in den beiden Behandlungsgruppen nur geringfügig.

Patientinnen mit bestehenden Lebermetastasen

O'Shaugnessy et al. [23] untersuchten in einer Post-hoc-Analyse der 305/EMBRACE-Studie die Wirksamkeit von Eribulin bei Patientinnen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen. Dabei fanden sie heraus, dass Eribulin im Vergleich zu TPC sowohl das Gesamtüberleben (OS) als auch das progressionsfreie Überleben (PFS) unabhängig vom Metastasierungsort relativ verlängerte. Bei genauerer Analyse der Metastasierungsorte kam man zusätzlich zu dem Ergebnis, dass insbesondere Patienten mit Le-



Altersgruppen (Jahre)	< 50	50–59	60–69	> 70
Anzahl (% von Gesamtpopulation, n = 827)	253 (30,6)	289 (34,9)	206 (24,9)	79 (9,6)
medianes Gesamtüberleben (Monate)	11,8	12,3	11,7	12,5

Abb. 9 Studie 301: Gesamtüberleben bei der älteren Patientin; mod. nach [26].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

bermetastasen besonders gut von einer Eribulintherapie profitieren. Hier ermittelten die Autoren ein um 2,1 Monate verbessertes OS (12,2 vs. 10,1 Monate; HR 0,743; 95%-KI: 0,58 – 0,96; p = 0,02) und einen Anstieg des PFS um 1,7 Monate (3,7 vs. 2,0 Monate; HR 0,652; 95%-KI: 0,53 – 0,81; p < 0,0001). Besonders hoch waren in diesem Klientel auch die objektiven Ansprechraten mit 31,5% unter Eribulin und 14,6% in der Kontrollgruppe.

GBA sieht Anhaltspunkte für beträchtlichen Zusatznutzen durch Eribulin

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat in einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Eribulin im November 2014 folgendes festgestellt: Eribulin ist ein neues wirksames Zytostatikum in der Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen nicht indiziert ist. Das Medikament führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, insbesondere in den prognostisch ungünstigen, biologischen Subgruppen. Die Nebenwirkungen sind relevant, insbesondere Asthenie und Fatigue können für die Patientinnen belastend sein. Nebenwirkungen sind gut beherrschbar, ggf. auch durch Dosisanpassung. Eribulin ist gut in der ambulanten Betreuung applizierbar. Es hat sich in dieser Indikation als neuer Standard etabliert.

Dies hat den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) mit Stand vom 22. Januar 2015 zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) veranlasst. In Anlage XII unter Punkt 1a werden demnach für Patientinnen, die nicht mehr mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelt werden können, für Eribulin gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen postuliert.

Dosisverzögerung und Dosisanpassung [19]

- Die Gabe von Eribulin an den Tagen 1 oder 8 soll verschoben werden, wenn folgende Gründe vorliegen:
  - absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1×10^9/l
  - Thrombozyten < 75×10^9/l
  - nicht hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades
- Danach erfolgt die angepasste Gabe laut Fachinformation (s. Tab. **3**).
- Keine Dosisanpassung bei leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Dosisanpassung bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und eingeschränkter Leberfunktion (siehe Fachinformation).

Gabe von Eribulin

I. v. Gabe möglich über peripheren Zugang, ZVK oder Port [19]:

- vor erster Gabe von Eribulin:
  - ggf. EKG durchführen; Patienten mit Long-QT-Syndrom sollten nicht mit Eribulin behandelt werden
  - EKG-Monitoring bei Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, Behandlung mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten (z. B. Antiarrhythmika Klasse Ia und III, Elektrolystörungen)
  - Elektrolyte überwachen: Hypokaliämie und Hypomagnesiämie vor Therapiebeginn korrigieren

Tab. 3 Dosisanpassungen.

Nebenwirkung	empfohlene Eribulin-Dosis
hämatologisch	0,97 mg/m² Eribulin
Neutropenie Grad 4 länger als 7 Tage	
Neutropenie der Grade 3 oder 4 mit Fieber oder Infektion als Komplikation	
Thrombozytopenie Grad 4	
Thrombozytopenie Grad 3 mit einer Blutung als Komplikation oder wenn Blut- oder Thrombozytentransfusionen benötigt werden	
nicht hämatologisch	0,97 mg/m² Eribulin
Alle Ereignisse der Grade 3 oder 4 im vorangegangenen Zyklus	
bei Wiederauftreten der genannten Nebenwirkungen …	**empfohlene Eribulin-Dosis**
… trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m²	0,62 mg/m² Eribulin
… trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m²	Therapieabbruch in Erwägung ziehen

Tab. 4 Gabe von Eribulin.

Gabe als i. v. – gebrauchsfertige Lösung oder als Kurzinfusion in 50 oder 100 ml NaCl 0,9%

- venösen Zugang mit NaCl 0,9% spülen und auf Durchgängigkeit prüfen
- Eribulin-Injektionslösung unverdünnt (ca. 4 – 6 ml) innerhalb von 2 – 5 Minuten injizieren oder als Bolusinfusion gelöst in 50 – 100 ml NaCl 0,9%-Infusionslösung, die Infusionsdauer richtet sich nach dem Volumen
- Venösen Zugang mit NaCl 0,9% nachspülen. Bitte ausschließlich NaCl 0,9% zum Spülen und Verdünnen verwenden!

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

- Vorsicht bezüglich möglicher Interaktionen über CYP3A4:
  - Enzyminduzierende Substanzen (z. B. Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) können den Plasmaspiegel von Eribulin reduzieren.
  - Substanzen, die hepatische Transportproteine hemmen (wie z. B. Cyclosporine, Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir und bestimmte andere Proteasehemmer, Efavirenz, Emtricitabin, Quinin, Quinidin, Disopyramid, u. a.), sind nicht empfohlen.
  - Eribulin kann das Enzym CYP3A4 hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten mit engem therapeutischen Fenster ist Vorsicht geboten und Patienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden.
- Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion: Bei ALT oder AST > 3 × ULN sowie Bilirubin > 1,5 × ULN wurden vermehrt Neutropenien 4. Grades und febrile Neutropenien beobachtet. Bei eingeschränkter Leberfunktion (Child Pugh A bzw. Child Pugh B) wird eine Dosisreduktion auf 0,97 mg/m² bzw. 0,62 mg/m² Eribulin empfohlen.

Literatur

1 Gradishar W et al. Curr Oncol Rep 2011; 13: 11 – 16
2 Yardley DA et al. Clin Breast Cancer 2008; 8: 487 – 492
3 Jordan MA et al. Nat Rev Cancer 2004; 4: 253 – 265
4 Wozniak KM et al. Cancer Res 2011; 71: 3952 – 3962
5 Wozniak KM et al. Neurotox Res 2013; 24: 338 – 344
6 LaPointe NE. Neurotoxicology 2013; 37: 231 – 239
7 Kuznetsov G et al. Proc Am Assoc Cancer Res 2007; 48: 275
8 Morris PG et al. Anti-Cancer Drugs 2010; 21: 885 – 889
9 Vahdat LT et al. J Clin Oncol 2009; 27: 2954 – 2961
10 Cortes L et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3922 – 3928
11 Cortes L et al. Lancet 2011; 377: 914 – 923
12 Kaufman PA et al. J Clin Oncol 2015; 33: 594 – 601
13 Therasse P et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205 – 216
14 Awada A et al. SABCS 2014; Poster P3-13-03
15 Velikova G et al. ESMO 2014; Poster 392P
16 Twelves C et al. Breast Cancer Res Treat 2014; 148: 553 – 561
17 Jones SE et al. J Clin Oncol 2005; 23: 5542 – 5551
18 Gradishar WJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 7794 – 7803
19 Fachinformation, Stand Juni 2014
20 Spano JP et al. The Oncologist 2011; 16: 1144 – 1153
21 Muss H et al. The Oncologist 2014; 19: 1 – 10
22 Kaufman PA et al. SABCS 2013; Poster P3-13-04
23 O'Shaughnessy J et al. Miami Breast Cancer Symposium 2014
24 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Guidelines breast 2104, 1D. Im Internet: www.ago-online.de; Stand: März 2014
25 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Im Internet: www.dgho-onkopedia.de; Stand: Januar 2013
26 NCCN Version 1. 2015. Im Internet: www.nccn.org/patients; Stand: 10.02.2015

Fazit für die Praxis

Die AGO-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.) [24] in der Version von 2015 bewerten Eribulin als Monotherapie in der palliativen Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklinvorbehandlung mit 1b B ++.

Die Leitlinien der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.) [25] sehen Eribulin in der metastasierten Situation des Mammakarzinoms nach Vortherapie mit Anthrazyklin und Taxan als eine empfohlene Option neben Capecitabin, Vinorelbin oder Gemcitabin.

Die Leitlinien der ASCO (American Society of Clinical Oncology) bescheinigen Eribulin ab der 2. Therapielinie die überzeugendsten Daten. Dies bezieht sich auf die Überlegenheit beim Gesamtüberleben gegenüber der besten Standardtherapie.

Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) führen Eribulin in ihrer neuesten Version [26] unter den besonders empfehlenswerten Substanzen auf.

Eribulin auf einen Blick

Indikation
- Eribulin ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

Wirkmechanismus
- nicht taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik mit antimitotischer Aktivität und Antitumor-Zytotoxizität

Dosierung und Verabreichung
- 1,23 mg/m² (1,4 mg/m² Eribulin-Mesylat) – intravenös über 2 – 5-minütige Kurzinfusion
- an Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus

pharmakokinetisches Profil
- lineare Pharmakokinetik
- rasche und extensive Verbreitung
- langsame bis moderate Clearance
- lange Eliminationshalbwertszeit (≈ 40 Stunden)

wichtigste Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 35 %)
- Asthenie oder Fatigue, Neutropenie, Alopezie, periphere Neuropathie, Übelkeit

nach Perry Eribulin ADIS Drug Profile

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Eribulin *Zus.:* Durchstechflasche zu 2 ml enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin. Sonst. Bestandt.: Ethanol, Wasser f. Injektzw., Salzsäure, Natriumhydroxid. **Anw.:** lokal fortgeschrittener o. metastasierter Brustkrebs, Progression nach mindestens einer Chemotherapie b. fortgeschrittener Brustkrebsbehandlung (inkl. Anthrazyklin u. Taxan entw. adjuv. od metast.). **Gegenanz.:** Überempf. geg. Wirkstoff o. sonst. Bestandt., Stillzeit. **Nebenw.:** Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Appetitmind., periph. Neuropathie, Kopfschmrz., Dyspnoe, Husten, Übelkt., Verstopfg., Diarrhoe, Erbrechen, Alopezie, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmrz., Schmrz. i. d. Extremitäten, Fatigue/Asthenie, Pyrexie, Gewichtsabn. Häufig: Harnwegsinfekt., Pneumonie, orale Candidiasis, Lippenherpes, Infekt. d. ob. Atemwege, Nasopharyngitis, Rhinitis, Lymphopenie, febr. Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Insomnie, Depress., Dysgeusie, Schwindel, Hypoästhesie, Lethargie, Neurotoxizität, verstärkt. Tränenfluss, Konjunktivitis, Vertigo, Tachykardie, Hitzewallg., oropharyng. Schmrz., Epistaxis, Rhinorrhoe, Bauchschmrz., Stomatitis, Mundtrockenh., Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankh., Mundschleimhautgeschwüre, aufgeblähtes Abdomen, ALT/AST/GGT erhöht, Hyperbilirubinämie, Hautausschlg, Pruritus, Nagelerkrankg., nächtl. Schweißausbrüche, trock. Haut, Erythem, Hyperhidrose, Kochenschmrz., Muskelspasmen, muskuloskelettale (Brust-) Schmrz., Muskelschwäche, Dysurie, Schleimhautentzündg, peripher. Ödem, Schmrz., Schüttelfrost, Brustschmrz., grippeähnl. Zustand. Gelegentlich: Sepsis, neutropen. Sepsis, Herpes z., Tinnitus, tiefe Venenthromb., Pulmonalembolie, Hepatotoxizität, palmar-plantare Erythrodysästhesie, Hämaturie, Proteinurie, Nierenvers. Selten: Dissemin. intravasal. Koagulopathie, interstit. Lungenerkrankg, Pankreatitis, Angioödem. **Warnhinw.:** zytotoxisch. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Juni 2014.

HAL0094

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.