

Eribuline als tweedelijns behandeling bij het gemetastaseerd mammacarcinoom

Inleiding

Eribuline-mesylaat is een synthetisch analogon van halichondrine B; een stof verkregen uit de zeespons *Halichondria okodai*. Eribuline remt de groei van microtubuli op een andere wijze dan een taxaan. In 2011 werd de EMBRACE-studie door de commissie BOM beoordeeld.¹ In deze fase III-studie werd eribuline vergeleken met *treatment of physicians choice* (TPC) bij patiënten die eerder 2 of meer lijnen chemotherapie kregen (inclusief een antracycline en een taxaan) voor hun gemetastaseerd mammacarcinoom.² De mediane overleving in deze studie bedroeg 13,1 maanden voor de groep behandeld met eribuline en 10,5 maanden voor de groep behandeld met TPC.

Inmiddels is er ook een registratie van eribuline als tweedelijns behandeling bij patiënten die eerder zijn behandeld met een antracycline of een taxaan, hetzij in de adjuvante hetzij in de gemetastaseerde setting, tenzij zij niet in aanmerking kwamen voor deze behandeling. Deze registratie is verkregen op grond van de hier te bespreken studie waarin eribuline werd vergeleken met capecitabine als eerstelijns, tweedelijns of derdelijns behandeling bij vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom.³

1. Kankersoort en lijnen van behandeling

Deze fase III-studie betreft vrouwen met gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom die eerder maximaal 3 chemotherapieregimes ondergingen, waarvan maximaal 2 lijnen voor gemetastaseerde ziekte. Eerdere behandeling met een antracycline en een taxaan was vereist.³

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De huidige richtlijn voor het gemetastaseerd mammacarcinoom⁴ stelt dat chemotherapie de behandeling van keuze is indien de hormoonreceptoren negatief zijn, endocriene therapie niet meer effectief is, de ziekte snel progressief is, uitgebreide en snelgroeïende viscerale metastasen aanwezig zijn of indien er ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmergmetastasering aanwezig is. Antracyclines en taxanen verdienen de voorkeur als primaire behandeling. Capecitabine is effectief na behandeling met antracyclines en taxanen.⁴ De controlearm uit deze studie is derhalve vergelijkbaar met de referentiebehandeling in Nederland. Na eerdere adjuvante behandelingen is er soms geen mogelijkheid meer om antracyclines of taxanen opnieuw te gebruiken in gemetastaseerde setting.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Het betreft een gerandomiseerde fase III-studie (open label) waarin patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen een behandeling met eribuline-mesylaat 1,4 mg/m² intraveneus op dag 1 en dag 8 of capecitabine 2 d.d. 1.250 mg/m² per os van dag 1 t/m 14. Bij beide behandelingen was de cyclusduur 21 dagen. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele bijwerkingen. Behandeling met groeifactoren was toegestaan.

De deelnemende vrouwen waren ouder dan 18 jaar, hadden een ECOG PS 0-2 en hadden maximaal 3 chemotherapieregimes ondergaan, waarvan maximaal 2 lijnen voor →

gemetastaseerde ziekte. Eerdere behandeling met een antracycline en een taxaan was vereist. De nierfunctie, leverfunctie en beenmergfunctie moesten goed zijn. Zowel vrouwen met meetbare als niet-meetbare ziekte konden deelnemen. Eerdere behandeling met capecitabine was niet toegestaan, evenals eerdere bestraling van meer dan 30 procent van het beenmerg. Patiënten met HER2-positieve ziekte mochten voor en na participatie aan deze studie worden behandeld met HER2-gerichte behandeling, maar niet tijdens participatie in deze studie.

Er waren 2 coprimaire eindpunten: totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS). OS werd gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden en PFS als de tijd van randomisatie tot geobjectiveerde progressie dan wel overlijden. Responseevaluatie werd verricht volgens RECIST (1.0) en werd onafhankelijk beoordeeld. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens de CTCAE v3.0. Analyse van kwaliteit van leven werd verricht met de EORTC-QOL-C30-lijst en de BR23-module.

Secundaire eindpunten waren objectieve respons (RR), responsduur, 1-, 2- en 3-jaars OS, veiligheid, kwaliteit van leven en farmacokinetiek. De randomisatie werd gestratificeerd voor geografische regio en de HER2-status van de tumor. Met de verwachting dat de mediane OS in de capecitabine-groep 12 maanden zou zijn, waren 905 sterfgevallen nodig om met 90 procent power een verbetering van de mediane OS van 3 maanden vast te stellen (HR: 0,80) en een type I error van 0,04. Hiervoor moesten 1.100 patiënten participeren. Er werden 2 interim-analyses gepland na respectievelijk 453 en 603 sterfgevallen. De studie was positief als bij de finale analyse de OS met eribuline beter was met een $P \leq 0,0372$ of de PFS beter was met een $P \leq 0,01$ en de HR voor overleving (eribuline/capecitabine) < 1 was.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen september 2006 en september 2009 werden 1.102 patiënten gerandomiseerd: 554 in de eribuline-arm en 548 in de capecitabine-arm. De gemiddelde leeftijd was 54 jaar in de eribuline-arm en 53 jaar in de capecitabine-arm. In totaal 20 procent van de patiënten had geen eerdere chemotherapie gehad voor gemetastaseerde ziekte, 52 procent had

1 lijn chemotherapie gehad en 27 procent had 2 lijnen chemotherapie gehad voor gemetastaseerde ziekte. Ongeveer 85 procent had viscerale metastasen en ongeveer 25 procent had *triple negative* ziekte.

De mediane OS was 15,9 maanden (95%-BI: 15,2 -17,6) in de eribuline-arm en 14,5 maanden (95%-BI: 13,1-16,0) in de capecitabine-arm (HR: 0,88; 95%-BI: 0,77-1,0; $P = 0,056$). De mediane PFS was 4,1 maanden (95%-BI: 3,5-4,3) in de eribuline-arm en 4,2 maanden (95%-BI: 3,9-4,8) in de capecitabine-arm (HR: 1,08; 95%-BI: 0,93-1,25; $P = 0,30$). Het responspercentage was vrijwel gelijk: respectievelijk 11 en 11,5 procent. Er was geen effect van HER2-status op OS. De mediane behandelduur in deze studie was 6 cycli (range: 1-65) eribuline (4,1 maanden) en 5 cycli (range: 1-61) capecitabine (3,9 maanden). De relatieve dosisintensiteit bedroeg respectievelijk 87 en 86 procent.

Bijwerkingen kwamen in beide behandelarmen frequent voor (> 90 procent). De meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen waren neutropenie (46 versus 5 procent), leukocytopenie (15 versus 2 procent), febriele neutropenie (2 versus 1 procent), perifere neuropathie (7 versus 1 procent) en hand-voetsyndroom (0 versus 14 procent). Hematopoëtische groeifactoren werden gebruikt bij respectievelijk 15 en 4 procent van de patiënten. De analyse van kwaliteit van leven toonde in beide groepen een vergelijkbaar beeld.

Discussie

Eribuline gebruikt als derdelijns chemotherapie liet een OS-voordeel zien van 2,5 maanden (HR: 0,81; 95%-BI: 0,66-0,99; $P = 0,041$) ten opzichte van TPC, en werd in 2011 volgens de toen geldende PASKWIL-criteria positief beoor-

Eribuline als eerstelijns of tweedelijns therapie bij het gemetastaseerd mammacarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	geen bekend
totale behandelkosten	7.608 euro

Palliatief, effectiviteit		
• winst overleving	15,9 vs 14,5 maanden HR: 0,88 (95%-BI: 0,77-1,00; P = 0,056)	-
• winst progressievrije overleving	4,1 vs 4,2 maanden HR: 1,08 (95%-BI: 0,93-1,25; P = 0,30)	-
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%	< 1%	+
• acuut, ernstig < 25%	< 25%	+
• chronisch < 10%		?
Kwaliteit van leven		
• geen ernstige deterioratie		+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten per 21 dagen	€ 1.268 vs € 146	

Tabel 1. De PASKWIL-criteria: eribuline vergeleken met capecitabine.

deeld. TPC was in 25 procent vinorelbine, 19 procent gemcitabine, 18 procent capecitabine, 15 procent (opnieuw) een taxaan, 10 procent (opnieuw) een antracycline, 10 procent andere chemotherapie en in 4 procent endocriene therapie.

In de huidige studie werd eribuline gebruikt als eerstelijns, tweedelijns of dertelijns chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte bij vrouwen die eerder een behandeling hadden gehad met een antracycline en een taxaan. In deze studie werd geen OS-voordeel van eribuline gezien ten opzichte van capecitabine. De resultaten van deze studie voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Op verzoek van de EMA is er een gepoolde analyse verricht van deze beide studies.⁵ De mediane OS voor eribuline was

15,2 maanden en voor de controle-arm 12,8 maanden (HR: 0,85; 95%-BI: 0,77-0,95; P = 0,03). In subanalyses naar tumorkarakteristieken waarvoor in de oorspronkelijke studies was gerandomiseerd leken HER2-negatieve tumoren en *triple negative* tumoren wellicht iets meer voordeel te hebben, met een HR van respectievelijk 0,82 (95%-BI: 0,72-0,93; P = 0,002) en 0,74 (95%-BI: 0,60-0,92; P = 0,006). Ook deze resultaten voldoen niet aan de huidige PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Bij het afwegen van mogelijke behandelingen bij het gemetastaseerd mammacarcinoom kunnen eerder ondervonden bijwerkingen de keuze voor een volgende lijn beïnvloeden. Ook kan er soms voorkeur zijn voor een intraveneuze of juist orale toedieningsweg. →

5. Kosten

De kosten voor behandeling met eribuline (1,4 mg/m²) zijn bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m² (totaal 2,52 mg) per gift 1.268 euro. Er werden mediaan 6 cycli gegeven.

De totale kosten bedragen hiermee 7.608 euro (www.medicijnkosten.nl d.d. 22 november 2016).

De kosten voor behandeling met capecitabine (2 d.d. 1.250 mg/m² per dag) is bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m² (2 d.d. 2.300 mg) per cyclus – bij afgifte van het goedkoopste preparaat – 146 euro. Er werden mediaan 5 cycli gegeven.

De totale kosten bedragen hiermee 730 euro.

Conclusie

Bij vrouwen met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die eerder zijn behandeld met een antracycline of een taxaan, geeft een behandeling met eribuline als eerstelijns, tweedeelijns of derdeelijns behandeling geen overlevingswinst in vergelijking met capecitabine. De toedieningsroute en het bijwerkingenprofiel zijn verschillend. ←

Referenties

- 1 Kerst JM, Eskens FALM, Gelderblom AJ, et al. Eribuline bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2011;14(6):28-30.
- 2 Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al; EMBRACE investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914-23.
- 3 Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594-601.
- 4 Landelijke richtlijn Mammacarcinoom (versie 2.0). Nationaal Borstkanker Overleg Nederland, 13 februari 2012.
- 5 Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(3):553-61.