site.print_copyright

Eribuline bij gemetastaseerd wekedelensarcoom na twee eerdere lijnen systeembehandeling

Introductie

Het wekedelensarcoom (WDS) is een mesenchymale tumorsoort die bestaat uit diverse subtypen. Er zijn meer dan 50 histologisch te onderscheiden WDS. Liposarcoom met zijn verschillende subtypen (onder andere gedifferentieerd, myxoïd of rondcellig en pleiomorf liposarcoom) en leiomyosarcoom zijn daar voorbeelden van.
De eerstelijns behandeling van gemetastaseerd liposarcoom en leiomyosarcoom bestaat uit doxorubicine. Standaardbehandeling in de tweede lijn varieert en kan bestaan uit ifosfamide, pazopanib (liposarcoom niet geïncludeerd in fase III-registratiestudie) of trabectidine (dat met name effectief is voor myxoïd liposarcoom en leiomyosarcoom). Voor behandeling na de tweede lijn bestaat geen standaard, maar kan afhankelijk van het subtype WDS een van de hiervoor genoemde, maar dan nog niet gebruikte middelen (pazopanib, ifosfamide, trabectidine) worden gekozen. Internationaal is dacarbazine een gebruikelijke derdelijns optie, hoewel dit medicament in Nederland zelden voor deze indicatie wordt gebruikt.
Eribuline-mesylaat is een synthetisch analogon van halicondrine B; een stof verkregen uit de zeespons Halichondira okodai. Eribuline remt de groei van microtubuli op een andere wijze dan een taxaan. Eribuline is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom en is door de commissie BOM hiervoor eerder beoordeeld.[1-2] De EMA heeft op basis van de in dit rapport beschreven studie eribuline recentelijk geregistreerd voor de behandeling van gevorderd en gemetastaseerd liposarcoom na eerdere behandeling met een antracycline.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde, niet-geblindeerde fase III-multicenterstudie betreft de vergelijking van eribuline met dacarbazine bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd intermediair of hooggradig liposarcoom of leiomyosarcoom met ziekteprogressie na ten minste 2 lijnen systeemtherapie, waaronder ten minste een antracycline.[3] De subgroep liposarcoom wordt in een aparte publicatie nogmaals beschreven.[4]

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is er geen standaard derdelijns behandeling. Afhankelijk van het subtype en van de eerder gegeven behandeling in eerste en tweede lijn kan gekozen worden voor een behandeling met pazopanib, ifosfamide of trabectidine. In Nederland wordt dacarbazine voor deze indicatie zelden gebruikt. Internationaal is het echter een gebruikelijke derdelijns optie.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

Deze studie is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label). Tussen maart 2011 en mei 2013 werden na randomisatie (1:1) 228 patiënten behandeld met eribuline en 224 met dacarbazine. De studie werd uitgevoerd in 110 centra in 22 landen. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder, hadden een ECOG-performancescore 0-2 en een gevorderd of gemetastaseerd liposarcoom of leiomyosarcoom van intermediaire of hoge maligniteitsgraad. Patiënten moesten ten minste 2 eerdere lijnen systeem- →

site.print_copyright

therapie hebben ondergaan voor gevorderde ziekte, met in ieder geval een antracycline. Patiënten moesten meetbare ziekte hebben volgens *RECIST 1.1* en gedocumenteerde progressie binnen 6 maanden voor randomisatie. Er was geen maximum voor het aantal voorafgaande behandelingen. Patiënten moesten adequate orgaan- en beenmergfunctie hebben. Eerdere behandeling met eribuline of dacarbazine was een exclusiecriterium.
De randomisatie was gestratificeerd voor subtype sarcoom (liposarcoom of leiomyosarcoom), geografische regio (regio 1: Verenigde Staten en Canada; regio 2: West-Europa, Australië en Israël; regio 3: Oost-Europa, Latijns Amerika en Azië) en het aantal voorafgaande lijnen behandeling (2 of meer dan 2).
Eribuline mesylate werd gegeven in een dosis van 1,4 mg/m² (equivalent aan eribuline 1,23 mg/m² als vrije base) i.v. in 2 tot 5 minuten op dag 1 en 8 elke 21 dagen. Dosisreducties naar 1,1 mg/m² (equivalent aan eribuline 0,97 mg/m² als vrije base) en 0,7 mg/m² (equivalent aan eribuline 0,62 mg/m² als vrije base) waren toegestaan. Dacarbazine werd gegeven in een dosis van 850 mg/m², 1.000 mg/m² of 1.200 mg/m² i.v. op dag 1 elke 21 dagen. De dosis dacarbazine werd vooraf aan randomisatie gekozen door de behandelend arts op basis van de conditie en kenmerken van de patiënt en de voorkeur van het behandelend centrum.
Het primaire eindpunt was overleving (OS) voor de totale studiepopulatie, gedefinieerd als het interval tussen datum van randomisatie en overlijden. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als het interval tussen randomisatie en eerste documentatie van ziekteprogressie of overlijden, het aantal nog levende patiënten zonder ziekteprogressie 12 weken na randomisatie, het aantal patiënten met klinisch voordeel (gedefinieerd als complete respons, partiële respons of stabiele ziekte gedurende ≥ 11 weken) en veiligheid en verdraagbaarheid van eribuline en dacarbazine. Tumorrespons werd bepaald volgens *RECIST 1.1* na 6 en 12 weken en daarna elke 9 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.02*. Exploratieve eindpunten waren objectieve respons (ORR), het aantal patiënten met ziektecontrole (DCR), duur van stabiele ziekte en kwaliteit van leven (gemeten met vragenlijsten *QLQ-C30* en *EQ-5D*).
Het totaal benodigde aantal patiënten was gebaseerd op een geschatte mediane overleving van 6 maanden in de dacarbazine-arm. Een verbetering van 2,5 maanden werd klinisch relevant geacht (HR = 0,71). Om een power van 90 procent te garanderen bij een nominale tweezijdige alfa van 0,05, waren 353 overlijdens nodig. Met een verwachte instroom van 20 patiënten per maand moesten 450 patiënten worden geïncludeerd. Een interim-analyse voor OS werd verricht door een onafhankelijke commissie bij 70 procent van de events (overlijdens). Voor de interim-analyse (en eindanalyse) werd de type I fout gecorrigeerd volgens de veelgebruikte O'Brien-Fleming-grenzen gebaseerd op de Lan-DeMets-aanpak. De primaire vergelijking tussen de behandelingen werd gebaseerd op een gestratificeerde logranktoets.

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

De effectiviteitsanalyse is gebaseerd op 452 gerandomiseerde patiënten: 228 in de eribuline-arm en 224 in de dacarbazine-arm (de OS-populatie). De behandelarmen waren vergelijkbaar ten aanzien van leeftijd en andere demografische gegevens en zijn representatief voor patiënten met een liposarcoom of leiomyosarcoom (met name vrouwen en jonger dan 65 jaar). Er waren 153 patiënten met liposarcoom en 297 patiënten met leiomyosarcoom (2 patiënten bleken een andere diagnose te hebben). De mediane follow-up was 31 maanden (ten tijde van de eerste PFS-analyse).
De mediane OS voor de totale studiepopulatie was 13,5 maanden (95%-BI:10,9-15,6) in de eribuline-arm en 11,5 maanden (95%-BI: 9,6-13,0) in de dacarbazine-arm (HR: 0,77; 95%-BI: 0,62-0,95; P = 0,0169). De mediane OS voor patiënten met een liposarcoom (n = 153) bedroeg 15,6 maanden (95%-BI: 10,2-18,6) in de eribuline-arm en 8,4 maanden (95%-BI: 5,2-10,1) in de dacarbazine-arm

Eribuline bij gevorderd of gemetastaseerd liposarcoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	mediane behandelduur onbekend

site.print_copyright

Palliatief, effectiviteit • winst totale overleving (primair eindpunt) • winst progressievrije overleving (secundair eindpunt)	 15,6 versus 8,4 maanden HR: 0,51; 95%-BI: 0,35-0,75; nominale P < 0,001 2,9 versus 1,6 maanden HR: 0,52; 95%-BI: 0,35-0,78; nominale P = 0,0015	 + + – +
ESMO-MCBS-gradering		3
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	 < 1% 8% –	 + + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	 vragenlijsten QLQ-C30 en EQ-5D	 +
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		 +
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	€ 2.455 per 21 dagen totale behandelkosten: onbekend	

Tabel 1. Resultaten van studie eribuline versus dacarbazine in geplande subgroep gevorderd of gemetastaseerd liposarcoom afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

(HR: 0,51; 95%-BI: 0,35-0,75; nominale P < 0,001). Voor patiënten met een leiomyosarcoom (n = 297) bedroeg dit 12,7 maanden (95%-BI: 9,8-14,8) in de eribuline-arm en 13,0 maanden (95%-BI: 11,3-15,1) in de dacarbazine-arm. De mediane PFS voor de totale studiepopulatie was gelijk in beide behandelarmen; 2,6 maanden (95%-BI: 1,9-2,8) in de eribuline-arm en 2,6 maanden (95%-BI: 1,8-2,7) in de dacarbazine-arm (HR: 0,88; 95%-BI: 0,71-1,09; P = 0,23). De mediane PFS voor patiënten met een liposarcoom bedroeg 2,9 maanden in de eribuline-arm en 1,7 maanden in de dacarbazine-arm (HR: 0,52; 95%-BI: 0,35-0,78; nominale P = 0,0015).

Het percentage patiënten zonder ziekteprogressie na 12 weken behandeling was voor de totale studiepopulatie vergelijkbaar in beide behandelarmen: 33 procent (95%-BI: 27,2-39,9) in de eribuline-arm versus 29 procent (95%-BI: 22,8-35,0) in de dacarbazine-arm (odds ratio: 1,3; 95%-BI: 0,8-1,9; P = 0,25). Dit gold evenzo voor het percentage patiënten met klinisch voordeel: 46 procent (95%-BI: 39,5-52,8) in de eribuline-arm versus 48 procent (95%-BI: 41,1-54,5) in de dacarbazine-arm (odds ratio: 0,9; 95%-BI: 0,7-1,4; P = 0,74).

Er was geen verschil in de behandelarmen ten aanzien van de exploratieve eindpunten objectieve respons (ORR), het aantal patiënten met ziektecontrole (DCR), duur van stabiele ziekte en kwaliteit van leven. Bijwerkingen leidden in een klein deel van de patiënten tot staken van behandeling: 8 procent in de eribuline-arm en 5 procent in de dacarbazine-arm. Dosisreductie vond plaats bij 26 procent van de patiënten in de eribuline-arm en 14 procent van de patiënten in de dacarbazine-arm. Uitstel van kuren vond plaats bij 33 procent van de patiënten in de eribuline-arm →

site.print_copyright

en 32 procent van de patiënten in de dacarbazine-arm. Graad 3/4 toxiciteit trad vaker op bij de met eribuline behandelde patiënten (152 van de 226 patiënten; 67 procent) dan bij de met dacarbazine behandelde patiënten (126 van de 224 patiënten; 56 procent). De meest voorkomende graad 3/4 bijwerkingen (> 2 procent voorkomend) van eribuline waren neutropenie (35 procent), leukopenie (10 procent), anemie (7 procent) en vermoeidheid (3 procent). Bij dacarbazine waren dat neutropenie (16 procent), trombopenie (15 procent), anemie (12 procent), leukopenie (5 procent), buikpijn (4 procent) en asthenie (3 procent). Het optreden van febriele neutropenie was zeldzaam in beide behandelarmen. Er overleden 13 patiënten vanwege problemen ontstaan tijdens de behandeling. Er overleed 1 patiënt in de eribuline-arm waarvan het overlijden werd beschouwd als gerelateerd aan de behandeling (overlijden door neutropene sepsis) en er was 1 patiënt met een septische shock met een onduidelijke oorzaak.

Een post-hocanalyse liet zien dat de behandelingen na deelname aan de studie vergelijkbaar waren tussen de beide behandelarmen: 69 procent van de patiënten in de eribuline-arm en 63 procent van de patiënten in de dacarbazine-arm kreeg een volgende systemische behandeling. Deze behandeling bestond uit dacarbazine bij 34 procent van de patiënten in de eribuline-arm. Ook het gebruik van radiotherapie en chirurgie na de studie was gelijk in beide behandelarmen.

Discussie

Deze studie toont een significant verlengde OS aan van eribuline in vergelijking met dacarbazine in derdelijns en laterelijns behandeling bij het gevorderd of gemetastaseerd intermediair of hooggradig liposarcoom of leiomyosarcoom met ziekteprogressie na eerdere therapie met ten minste 2 lijnen systeembehandeling, waaronder ten minste een antracycline (13,5 versus 11,5 maanden; HR: 0,77; 95%-BI: 0,62-0,95; P = 0,0169). Er is geen verschil in PFS, hoeveelheid ernstige bijwerkingen en kwaliteit van leven. Deze winst in het primaire eindpunt OS voor de totale studiepopulatie voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

In een vooraf geplande subgroep van patiënten met liposarcoom werd een duidelijker voordeel van eribuline ten opzichte van dacarbazine gezien (n = 153). De mediane OS bedroeg 15,6 maanden (95%-BI: 10,2-18,6) versus 8,4 maanden (95%-BI: 5,2-10,1) (HR: 0,51; 95%-BI: 0,35-0,75; nominale P < 0,001). In de subgroep van patiënten met een leiomyosarcoom werd geen voordeel van eribuline ten opzichte van dacarbazine gezien (n = 297). De mediane OS bedroeg 12,7 maanden (95%-BI: 9,8-14,8) versus 13,0 maanden (95%-BI: 11,3-15,1).

Registratie voor eribuline is door de EMA alleen verleend voor de indicatie liposarcoom. Het eindpunt OS in deze vooraf geplande liposarcoom-subgroep voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

5. Kosten

Behandeling met eribuline 1,4 mg/m² (equivalent aan eribuline 1,23 mg/m² als vrije base) (4 ampullen van 3 ml) kost 2.455 euro per 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 28 november 2017).

Conclusie

Bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd intermediair of hooggradig liposarcoom met ziekteprogressie na eerdere therapie met ten minste 2 lijnen systeembehandeling, waaronder ten minste een antracycline, geeft behandeling met eribuline een significante verlenging van het primaire eindpunt overleving van 7,2 maanden (15,8 versus 8,4 maanden; HR: 0,51; 95%-BI: 0,35-0,75). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

[1] Kerst JM, Eskens FALM, Gelderblom AJ, et al; NVMO-commissie BOM. Eribuline bij gemetastaseerd mammacarcinoom. Med Oncol 2011;14(6):28-31.

[2] Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al. NVMO-commissie BOM. Eribuline als tweedelijns behandeling bij het gemetastaseerd mammacarcinoom. Med Oncol 2017;20(1):39-42.

[3] Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2016;387(10028):1629-37.

[4] Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, et al. Activity of eribulin in patients with advanced liposarcoma demonstrated in a subgroup analysis from a randomized phase III study of eribulin versus dacarbazine. J Clin Oncol 2017;35(30):3433-9.