

Halaven® (Eribulin) zeigt als einzige Monochemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil beim metastasierten Brustkrebs (nach Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Vortherapie)

- Eisai stellt anlässlich des DKK 2016 in Berlin konsistente Daten zur Überlebensverlängerung durch Halaven® über mehrere Indikationen vor. Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist auch im fortgeschrittenen Stadium von Krebserkrankungen für Ärzte und Patienten relevant

Berlin (25. Februar 2016) – Halaven® als eine innovative zytostatische Therapiemöglichkeit bei der Behandlung des metastasierten Brustkrebses stand im Fokus eines Eisai-Satellitensymposiums anlässlich des Deutschen Krebskongresses (DKK) 2016 in Berlin. Die Frage nach den individuell wichtigsten Therapiezielen und patientenrelevanten klinischen Endpunkten rückt dabei immer stärker in den Vordergrund. Wie Dr. med. Rachel Würstlein, Geschäftsführende Oberärztin am Brustzentrum der Universitätsklinik München (LMU), im Rahmen einer Pressekonferenz anlässlich des DKK darstellte, wird das Gesamtüberleben (OS) von Ärzten und Patienten als klinisch relevantestes Ziel wahrgenommen. [1-3]

„Die Lebensverlängerung stellt zunehmend das wichtigste Therapieziel auch für Patienten dar. Dies steht unter anderem im Zusammenhang mit

vielversprechenden Daten beim metastasierten Mammakarzinom, die eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt haben. Diese überzeugenden Daten haben zu einer Verschiebung bei der Priorisierung der Therapieziele seitens der Patienten zugunsten des Gesamtüberlebens beigetragen, wie wir auf der 3. Internationalen „Consensus Conference“ for Advanced Breast Cancer (ABC) im November 2015 in Lissabon gesehen haben“, betonte Dr. Würstlein auf dem DKK in Berlin.

Entsprechende Daten liegen u.a. für den ersten Wirkstoff aus der Substanzklasse der Halichondrine, den Mikrotubuli-Inhibitor Halaven® (Eribulin), vor. [4] Eribulin ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (mBC) zugelassen, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung ihrer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. [5]

In der offenen randomisierten zulassungsrelevanten Phase-III-Studie EMBRACE verlängerte Eribulin das Gesamtüberleben (primärer Studienendpunkt) im Vergleich mit anderen Monochemotherapien nach Wahl des Arztes bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs nach mindestens zwei Vortherapien (\geq 3rd-Line) signifikant um 2,7 Monate (13,2 vs. 10,5 Monate; HR 0,81; 95%-KI 0,67–0,96; p-Wert = 0,014). [4]

In der Studie 301 [6], einer weiteren großen Phase-III-Studie, zeigte sich bei der Gesamtpopulation der Patientinnen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach mindestens einer erfolgten Vortherapie der fortgeschrittenen Erkrankung (mBC \geq 2nd-Line) eine Tendenz zur Überlegenheit hinsichtlich des OS von Eribulin versus Capecitabin. Subgruppenanalysen der Studie ergaben zudem nominal signifikante OS-Vorteile bei Patientinnen mit HER2-negativen (medianes OS: 15,9 vs. 13,5 Monate; HR 0,84; 95%-KI 0,72–0,98; $p = 0,03$) sowie triple-negativen Tumoren (medianes OS: 14,4 vs. 9,4 Monate; HR 0,70; 95%-KI 0,55–0,91; $p = 0,01$). [7] Die mit Eribulin in der Studie 301 gezeigte Lebensverlängerung ging nicht zulasten der Lebensqualität. [8] Vorhergehende Therapien der fortgeschrittenen Erkrankung sollten in beiden Studien (EMBRACE, 301) ein Anthrazyklin oder Taxan enthalten haben, sofern keine Kontraindikation bestand. [5]

Indikationsübergreifender OS-Vorteil mit Halaven®

Darüber hinaus zeigen aktuell in The Lancet veröffentlichte Phase-III-Daten der Studie 309 [9] einen signifikanten Überlebensvorteil für Eribulin auch bei bestimmten Formen des Weichteilsarkoms (STS). Auch in dieser Studie wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt gewählt. Im Vergleich zur gängigen Standardtherapie Dacarbazin verbesserte Eribulin das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Leiomyosarkom (LMS) und Liposarkom (LPS) (Gesamtstudienpopulation) nach mindestens zwei erfolgten Vortherapien der fortgeschrittenen Erkrankung u.a. mit einem Anthrazyklin (\geq 3rd-Line) signifikant um zwei Monate (13,5 vs. 11,5 Monate, HR = 0,768, 95% KI 0,618-0,954; $P=0,017$). [9] Eribulin wies dabei ein Toxizitätsprofil auf, das die bisherigen

Erfahrungen widerspiegelt, wobei es keine unerwarteten oder neuen Sicherheitserkenntnisse gab.

Subgruppenanalysen ergaben zudem, dass der Überlebensvorteil mit Eribulin in der Gruppe der Patienten mit Liposarkom am größten war (medianes OS: 15,6 vs. 8,4 Monate; HR 0,51, 95% KI 0,35–0,75). [9] Auf Grundlage dieser Daten hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA dem Wirkstoff Eribulin im Januar 2016 für die Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Liposarkom (\geq 3rd-Line, eine Vortherapie mit Anthrazyklin) die Zulassung erteilt. [10] In Deutschland besteht noch keine Zulassung von Eribulin für diese Indikation, aber sie wurde durch die europäische Zulassungsbehörde EMA beantragt und wird noch in diesem Jahr erwartet. Auch in Japan wurde der Zulassungsantrag für Eribulin für die neue Indikation bei Weichteilsarkomen gestellt. [11]

Besonderer Wirkmechanismus von Eribulin als mögliche Erklärung

Eine mögliche Erklärung für den gezeigten konsistenten Gesamtüberlebens-Vorteil könnte der besondere Wirkmechanismus von Eribulin sein, der in verschiedenen Studien untersucht worden ist. [12-15]

Eribulin ist ein neuartiger Hemmer der Mikrotubulidynamik, der aufgrund seiner hohen Affinität für β -Tubulin am Plus-Ende der Mikrotubuli bindet (Endpoisoning) und selektiv nur die Wachstumsphase der Mikrotubuli inhibiert. [5]

Im Mausmodell wurden darüber hinaus vaskuläre Effekte von Eribulin gezeigt (tumor vascular remodeling), die einer Hypoxie im Tumorgewebe entgegenwirkten. [12] Eribulin führte in der präklinischen Studie zu einer gleichmäßigen Durchblutung der Tumorkerne. Daraus könnten ein verbessertes Ansprechen auf die Therapie, auch in nachfolgenden Behandlungslinien, und durch die gezeigte antihypoxische Wirkung von Eribulin eine Herabsetzung von Metastasierungsprozessen resultieren. [12]

Weitere, u.a. auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2015 vorgestellte Daten sprechen zudem dafür, dass Eribulin den Erhalt des epithelialen Charakters der Tumorzellen fördert und die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) umkehren kann. [13, 14] Im Zuge der EMT erlangen Krebszellen die Fähigkeit zur Metastasenbildung. Eine Umkehr kann entsprechend der Metastasierung entgegenwirken. [15] In vorklinischen Studien von Dybdal-Hargreaves et. al. [13] und Rohena et al. [14] konnten unter Eribulin an Zellkulturen eine Zunahme an epithelialen Markern [13] sowie eine Abnahme an mesenchymalen Markern [14] gezeigt werden.

Primärer Endpunkt Patient: Was bedeuten die vorliegenden Daten?

„Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sind relevante, von den Zulassungsbehörden akzeptierte Studienendpunkte – ihre spezielle Bedeutung ist auch von den jeweiligen Studienergebnissen abhängig. Die besondere Wirkweise von Eribulin und die vorliegenden klinischen Daten für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms unterstreichen die Bedeutung des Gesamtüberlebens als patientenrelevanter Endpunkt bei Krebspatienten auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Dabei ist das Gesamtüberleben der valideste klinische Endpunkt. Und mit Blick auf den Patienten können wir sagen, dass sich beim Endpunkt Gesamtüberleben der statistische Parameter mit den Interessen des Patienten deckt“, resümiert Dr. Rachel Würstlein.

Halaven® (Eribulin)

Eribulin ist der erste Vertreter aus der Klasse der Halichondrine, bei denen es sich um Inhibitoren der Mikrotubuli-Dynamik mit neuartigem Wirkmechanismus handelt. Eribulin ist eine vereinfachte und synthetisch hergestellte Form von Halichondrin B, einer natürlichen Verbindung, die aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadai* isoliert wird. Es wird angenommen, dass Eribulin die Mikrotubuli-Dynamik in der Wachstumsphase hemmt und so die Zellteilung verhindert. [16]

Metastasierter Brustkrebs

Mehr als 300.000 Frauen werden jedes Jahr in Europa mit Brustkrebs diagnostiziert. Etwa ein Drittel von ihnen entwickelt später Metastasen. [17, 18] Die Bildung von Metastasen ist kennzeichnend für ein fortgeschrittenes Stadium der Krankheit. Dabei lösen sich die Zellen aus dem Zellverband, gelangen in die Blut- oder Lymphbahnen, werden weitertransportiert, dringen in andere Gewebe ein und bilden dort solide Metastasen.

Weichteilsarkome

„Weichteilsarkom“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene Gruppen maligner Tumoren.

Das Leiomyosarkom ist einer der häufigeren Sarkomtypen bei Erwachsenen. Es hat seinen Ursprung in einer bestimmten Art von Muskelgewebe, der sogenannten glatten Muskulatur. Die glatte Muskulatur arbeitet autonom, das heißt, sie kann nicht bewusst gesteuert werden. Sie befindet sich in den Wänden von muskulären Organen wie dem Herzen und dem Magen sowie in den Wänden von Blutgefäßen im gesamten Körper. Das bedeutet, dass sich Leiomyosarkome überall im Körper bilden können. Häufige Entstehungsorte sind die Wände der Gebärmutter (Uterus), der Rumpf sowie Arme und Beine. [19] Liposarkome (adipozytäre Sarkome) bilden sich aus Fettzellen und können ebenfalls im ganzen Körper entstehen.

Die Inzidenz ist bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen. [20] Leiomyosarkome und Liposarkome machen etwa 30% aller Fälle von Weichteilsarkomen aus. [21] In Europa werden pro Jahr etwa 29.000 Weichteilsarkome diagnostiziert. [22] In den Vereinigten Staaten werden dieses Jahr etwa 11.930 Fälle eines Weichteilsarkoms festgestellt werden. [20] Etwa 2.000 Fälle eines Weichteilsarkoms werden pro Jahr in Japan diagnostiziert. [23, 24] Für Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf sind die Aussichten ungünstig: Das mediane Überleben beträgt etwa ein Jahr oder weniger. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren liegen nur wenige aussagekräftige Daten vor. [25]

Eisai in der Onkologie

Basierend auf unserer wissenschaftlichen Expertise setzen wir uns für sinnvolle Innovationen in der Krebsforschung ein. Dabei kommt uns die Fähigkeit zugute, Forschungsarbeiten und präklinische Forschung global durchführen zu können, sowie kleine Moleküle, therapeutische Impfstoffe, biologische Wirkstoffe und die Therapie unterstützende Pflegemittel für Krebserkrankungen mit unterschiedlichen Indikationen zu entwickeln.

Über Eisai Co., Ltd.

Eisai ist ein führendes weltweit operierendes, forschungs- und entwicklungsorientiertes (F&E) Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Japan. Eisai

hat sein Unternehmensleitbild wie folgt definiert: Im Mittelpunkt stehen die Patienten und ihre Angehörigen sowie die Verbesserung der Gesundheitsfürsorge – wir nennen dies unsere „human health care (hhc)“-Philosophie. Mit mehr als 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in unserem weltweiten Netzwerk von Forschungs- und Entwicklungseinrichtungen, Produktionsstätten und Vertriebsniederlassungen arbeiten wir an der Verwirklichung unserer hhc-Philosophie, indem wir innovative Produkte in verschiedenen therapeutischen Bereichen anbieten, in denen ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht, wie etwa der Onkologie und der Neurologie.

Als global operierendes pharmazeutisches Unternehmen engagieren wir uns gemäß unseres Unternehmensleitbilds für Patienten überall auf der Welt – durch Investitionen und Beteiligungen an partnerschaftlichen Initiativen zur Verbesserung des Zugangs zu Arzneimitteln in Entwicklungs- und Schwellenländern.

- Weitere Informationen zu Eisai Co., Ltd. finden Sie unter www.eisai.com

Literatur

1. FDA. Guidance for Industry. May 2007:ucm071590.

2. Ellis LM, et al. J Clin Oncol. 2014;32:1277–1280.
3. Beusterien K, et al. Int J Womens Health. 2012;4:279–287.
4. Cortes J et al.: The Lancet. 2011;377:914-923
5. Fachinformation HALAVEN® 0,44mg/ml Injektionslösung. Stand November 2015.
6. Kaufman PA et al.: Cancer Res 2012;72: abstr S6-6.
7. Kaufman PA , Cortes J et al.: ASCO 2013; Poster 1049.
8. Velikova G et al.: ESMO 2014; Poster392P.
9. Schöffski P et al. The Lancet in press 2016: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, available online 10 February 2016.
10. FDA News Release: FDA approves first drug to show survival benefit in liposarcoma. January 28, 2016.
11. Eisai Press Release v. 31.07.2015: <http://www.presseportal.de/pm/80515/3085011>
12. Funahashi Y et al.: Cancer Sci 2014;105:1334–1342.
13. Dybdal-Hargreaves NF et al.: SABCS 2015; Poster Session: P5-03-09.
14. Rohena CC et al.: SABCS 2015; Poster Session: P5-03-08.
15. Yoshida T et al.: Br J Cancer. 2014 Mar 18;110(6):1497-505.
16. SmPC Halaven (updated November 2015). Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24382>
. Last accessed December 2015
17. World Health Organisation. Atlas of Health in Europe. 2003. World Health Organization, Regional Office of Europe, Copenhagen, Denmark.
18. Cancer Research UK. Breast cancer incidence statistics. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/cancerstats/types/breast/incidence/#world>
. Last accessed: December 2015.
19. Macmillan. What are soft tissue sarcomas? Available at: <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Softtissuesarcomas/Aboutsofttissuesarcomas/Softtissuesarcomas.aspx> . Accessed: September 2015.
20. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-soft-tissue/sarcoma/HealthProfessional/page1>
Accessed: September 2015.
21. Cancer Research UK, Soft Tissue Sarcoma Incidence Statistics: <http://>

www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/cancerstats/types/soft-tissue-sarcoma/incidence/

Accessed: September 2015.

22. ESMO Guidance: http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/ii1102.full.pdf+html Accessed: July 2015.

23. M. Schuichi, et al. Soft-Tissue Sarcoma Surveillance Counterpoint: Japan. Current Clinical Oncology. 2013; 233-234.

24. H. Tsujii, et al. Carbon-Ion Radiotherapy: Principles, Practices, and Treatment Planning. Springer. 2014; (XII)312:237

25. Schöffski P, et al. Randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). DGHO 2015; Abstract 258.

Quelle: Eisai Pharma, 25.02.2016 (tB).