

Eribulin mesylát (Halaven®) – nová naděje pro předléčené pacientky s pokročilým a metastatickým karcinomem prsu

Jitka Abrahámová, Zuzana Donátová

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha

Eribulin je netaxanový inhibitor dynamiky mikrotubulů. Je syntetickým analogem halichondrinu B. Působením na mikrotubuly eribulin účinkuje antimitoticky v G2/M fázi buněčného cyklu, ničí mitotické vřeténko a způsobuje apoptózu. Specificky inhibuje růstovou fázi mikrotubulů a sequestruje tubulin v neproduktivní agregáty. V poslední době byly publikovány výsledky preklinického výzkumu „nemitotického“ mechanismu účinku eribulinu (zejm. vliv na vaskularizaci nádoru, epiteliálně mezenchymální přechod, invazivitu a schopnost migrace).

Klíčová slova: pokročilý a metastatický karcinom prsu, eribulin, studie III. fáze 305,301.

Eribulin mesylate (Halaven®): a new hope for pretreated patients with advanced and metastatic breast cancer

Eribulin is a non-taxane microtubule dynamics inhibitor. It is a synthetic analogue of halichondrin B. By acting on microtubules, eribulin has an antimitotic effect in the G2/M phase of cell cycle, disrupting the mitotic spindle and inducing apoptosis. It specifically inhibits the growth phase of microtubules and sequesters tubulin in non-productive aggregates. Recently, the results of preclinical research of “non-mitotic” mechanism of action of eribulin (particularly the effect on tumour vascularization, epithelial-mesenchymal transition, invasiveness, and migration ability) have been published.

Key words: advanced and metastatic breast cancer, eribulin, phase III trials 305,301.

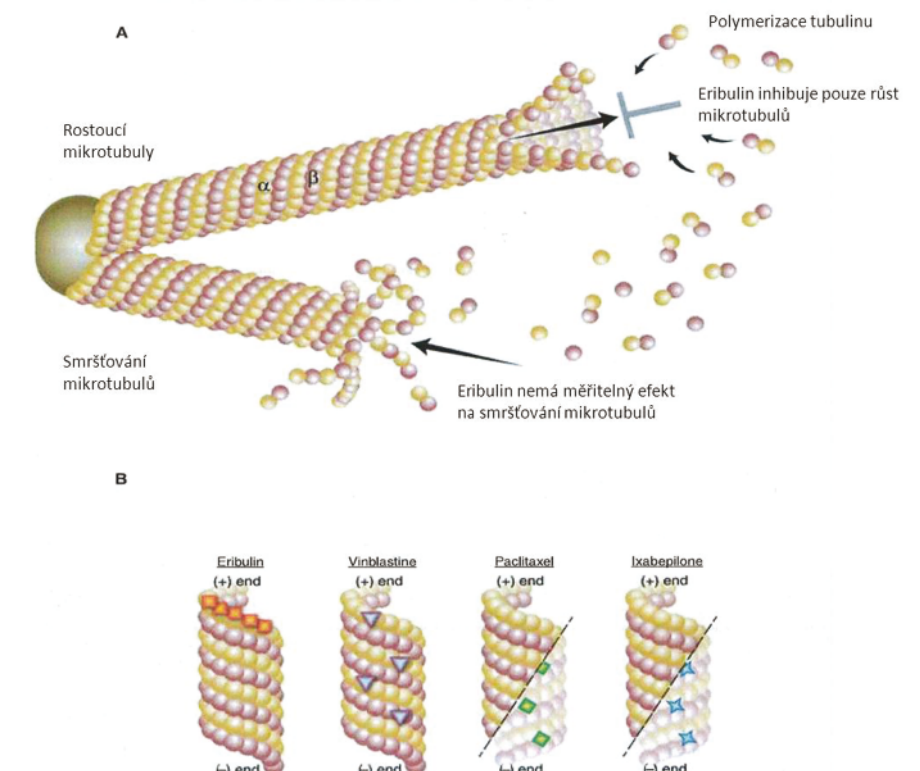
Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen nejen u nás, ale ve většině vyspělých zemí. V ČR bylo v roce 2011 nově zjištěno 6 620 případů karcinomu prsu (123,9 na 100 000) a to představovalo více než 16,2 % ze všech

hlášených zhoubných novotvarů žen. Přestože je léčba karcinomu prsu zejména v raných stádiích velmi úspěšná (relativní přežití I. a II. stadia činí 90 %), zůstává toto onemocnění nejčastější onkologickou příčinou smrti žen. V roce 2011

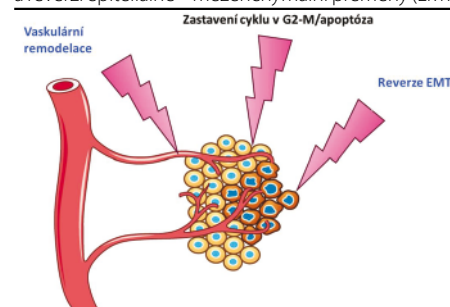
zemřelo na karcinom prsu 1 725 žen. Jelikož incidence této choroby stoupá a mortalita klesá a postupně se stabilizuje, tak dochází ke značnému vzestupu prevalence (1). Tento jev přináší zvýšené nároky na zdravotnický systém ve všech směrech, počítaje v to i zvýšené nároky na léčbu dlouhodobě přežívajících žen s pokročilou chorobou a léčbu nemocných s pozdními relapsy (tabulka1).

Asi 20 % žen s karcinomem prsu trpí metastatickým onemocněním. Přestože metastatický karcinom je dosud nevyléčitelný, mortalita karcinomu prsu jako celku klesá. Je to způsobeno nejen časnější diagnózou, ale i podstatně zlepšenými léčebnými postupy a to chirurgickými, radiačními a medikamentózními. Rozvoj nových možností cytostatické a cílené léčby způsobil významné prodloužení života žen a to i žen s po-

Obrázek 1. Mechanismus účinku eribulinu (16)



Obrázek 2. Mimo klasický antimitotický efekt způsobuje eribulin remodelaci vaskularizace nádoru a reverzi epiteliálně – mezenchymální přeměny (EMT)



Tabulka 1. Souhrnný odhad počtu pacientů potenciálně léčených v roce 2014

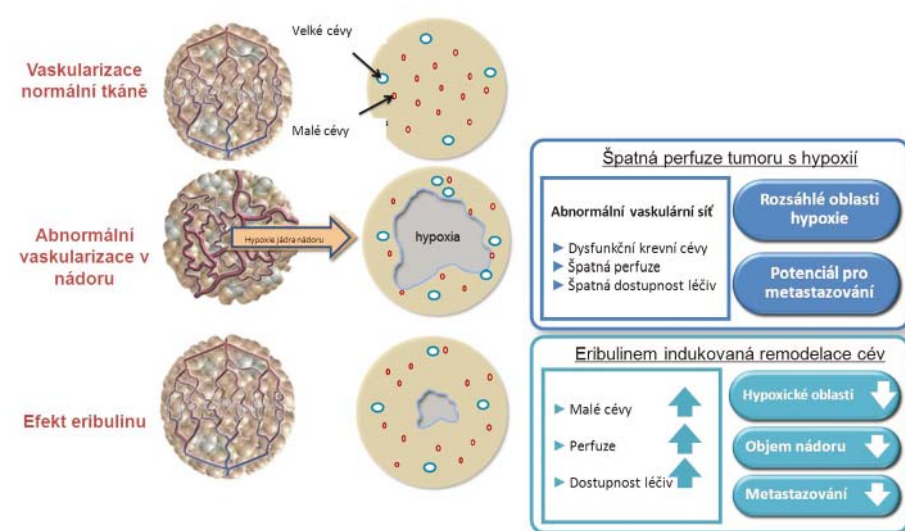
Karcinom prsu C50	Nově diagnostikovaní léčeni pacienti v roce 2014 (Klinické stadium I–III)		Počty pacientů léčených v roce 2014 v klinickém stadiu IV	
			Nově diagnostikovaní léčení pacienti ve stadiu IV	Léčená relabující a progredující onemocnění u pacientů diagnostikovaných v minulých letech
	Stadium I	3262 (2954; 3572)	408 (351; 464)	1398 (1292; 1504)
	Stadium II	2200 (2018; 2383)		
Stadium III	1084 (970; 1199)			
CELKEM	6546 (5942; 7154)		1806 (1643; 1968)	
	8352 (7585; 9122)			

Podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2006–2010): stadium I 98,7 %, stadium II 97,8 %, stadium III 96,0 %, stadium IV 77,8 % (pramen IBA, ÚZIS)

Tabulka 2. Účinnost a bezpečnost léčby eribulin mesylátem v klinických studiích II. a III. fáze

Studie	Zařazení pts (počet)	Počet předchozích linií chemoterapie	ORR (%)	Median PFS (měsíce)	Median OS (měsíce)	Hematologická toxicita G3/4 (%) N/FN/L/T	GI toxicita G3/4 (%) (C, D, Na, S)	Všecká toxicita G3/4 (%) (A, P)	Periferní neuropatie G3/4 (%)
Vahdat et al. fáze II	103	Median 4 (1-11)	11,5	2,6	9,0	64%/4%/18%/2%	0%/2%/1%/2%	5%/0%	5%
Cortes et al. fáze II	299	Median 4 (2-5)	9,3	2,6	10,4	54%/5,5%/14,1%/UN	0,7%/1%/2,1%/1%	10%/0,7%	6,9%
Aogi et al. fáze II	84	Median 3 (1-5)	21,3	3,7	11,1	95,1%/13,6%/74,1%/UN	0%/0%/1,2%/2,5%	1,2%/0%	3,7%
Cortes et al. fáze III	508	Median 4 (2-7)	12	3,7	13,1	24%/4,6%/2%/UN	1%/0%/1%/1%	9%/<1%	8%, <1% G4

A: Asthenia/fatigue; C: constipace; D: diarrhea; FN: febrilní neutropenie; G: stupeň; L: leukopenie; N: neutropenie; Na: nauzea; ORR: overall response rate; P: pyrexie; PFS: progression free survival; S: stomatitis; T: trombocytopenie

Obrázek 3. Eribulin může zmenšit velikost nádoru a snížit metastazování indukovaním změn ve vaskularizaci tumoru

kročilou chorobou. Chemická léčba založená na taxanech a antracyklinech je u pokročilého karcinomu prsu stále léčbou fundamentální a to i přes současný úspěšný rozvoj účinné cílené léčby zejména anti HER2 léčivy (u HER2 pozitivních pacientek). Většina postupů medikamentózní léčby pro pokročilé onemocnění je obsahem mezinárodních i domácích doporučení. Neexistuje však žádný standard chemické léčby třetí linie u pacientek s metastatickým kar-

cinomem prsu, které se již v předchozím období podrobily chemoterapii na podkladě antracyklinu a taxanů. Léčebná strategie nemocných s metastatickou chorobou musí brát v úvahu beznádorový interval, počet a typ předchozích linií chemoterapie, endokrinní a cílenou léčbu aplikovanou na podkladě průkazu hormonálních receptorů a průkazu stavu receptoru HER2, předchozí senzitivitu k léčbě a její snášenlivosti. Důležitá je samozřejmě kvalita života a v nepo-

slední řadě i preference nemocné. U metastatického karcinomu prsu vyléčení dosud není možné, proto je naším cílem prodloužení života s nádorem při zachování jeho dobré kvality, stabilizace choroby a zmenšení nádorové masy.

Mechanismus účinku eribulinu

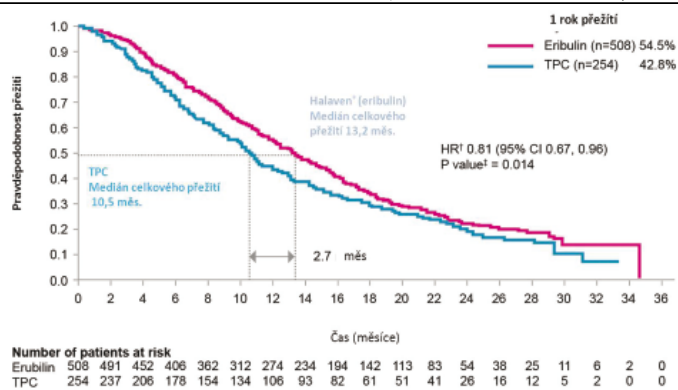
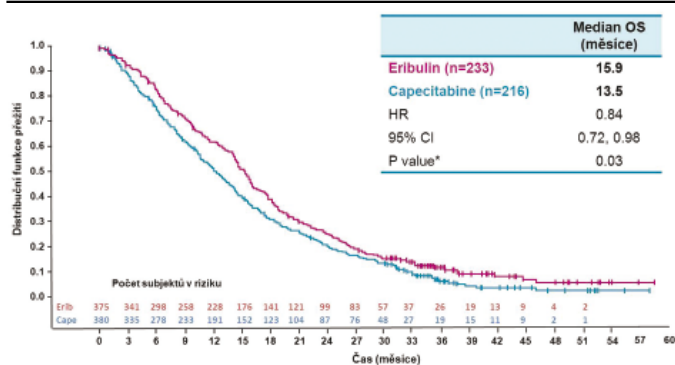
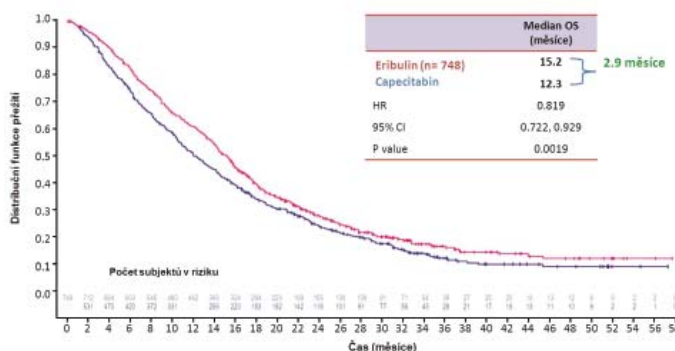
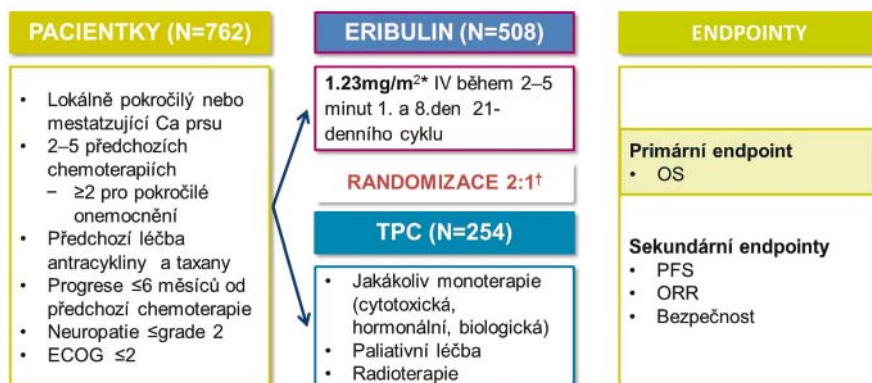
Jednou z možností léčby třetí linie je použití Halavenu (eribulin mesylát). Eribulin mesylát je netaxanový inhibitor dynamiky mikrotubulů. Je syntetickým analogem halichondrinu B, což je produkt izolovaný z japonské mořské houby Halichondria okada. Působením na mikrotubuly eribulin účinkuje antimitoticky v G2/M fázi buněčného cyklu, ničí mitotické vřeténko a způsobuje apoptotickou buněčnou smrt způsobenou prolongovanou a nevratnou mitotickou bloádou. Specificky inhibuje růstovou fázi mikrotubulů a sekvstruje tubulin v neproduktivní agregáty. Tento mechanismus se liší od působení vinca alkaloidů a taxanů, které také zamezují mitóze a způsobují apoptózu, ale činí tak buď zabráněním polymerizace tubulinu (vinca alkaloidy) nebo depolymerizace tubulinu (taxany). Účinnost eribulinu je schématicky znázorněna na obrázku 1. V poslední době byly též publikovány výsledky preklinického výzkumu (2) „nemitotického“ mechanismu účinku eribulinu (zejm. vliv na vaskularizaci nádoru, epiteliálně mezenchymální přechod, invazivitu a schopnost migrace). Tyto preklinické výsledky pomáhají nasměrovat další klinický výzkum eribulinu (kombinace, léčba v adjuvanci a neoadjuvanci, prediktory účinnosti) (obrázky 2, 3).

Klinický význam eribulinu

Eribulin byl prvně zkoušen *in vitro* a byla zjištěna jeho schopnost inhibovat růst různých nádorových linií zejména karcinomu prsu, tlustého střeva, prostaty a melanoblastomu (3). Dvě klinické studie fáze I probíhaly v letech 2009–2011 u různých solidních nádorů. Prostřednictvím těchto studií se určilo dávkování a příslušné vedlejší účinky. Další studie zkoumaly možnosti kombinací s jinými cytostatiky.

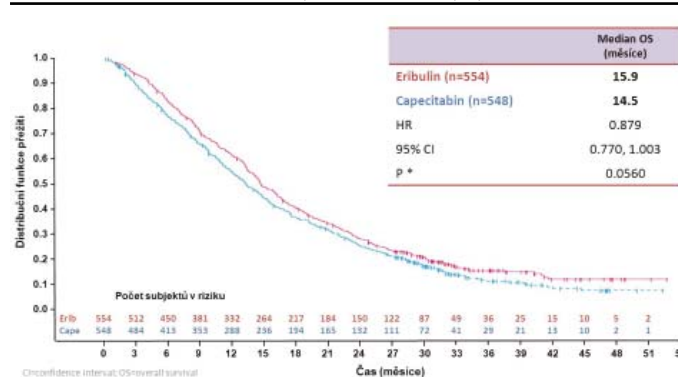
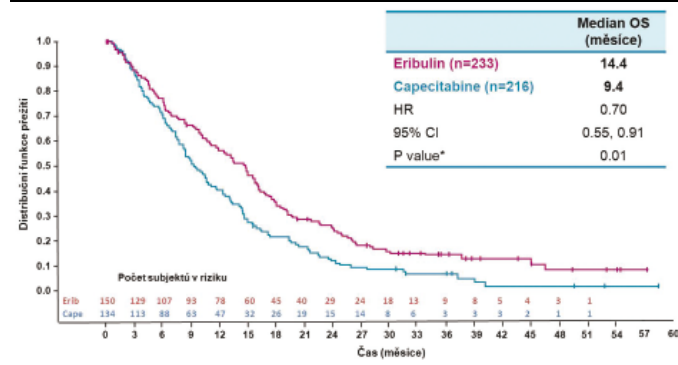
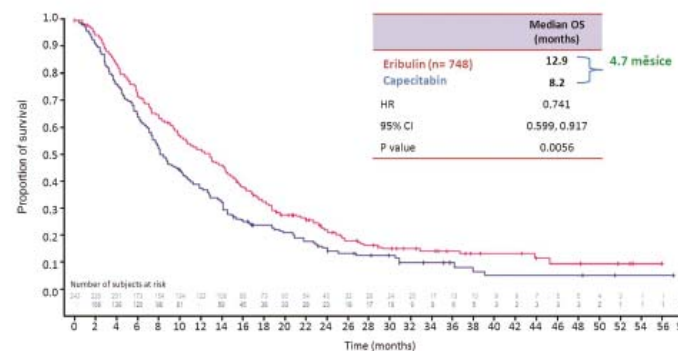
Studie II. fáze

První ze studií II. fáze studující účinnost a tolerabilitu eribulinu pracovala se 103 pacientkami s metastatickým karcinomem prsu, které byly předléceny režimy na podkladě antracyklinu nebo taxanů (4). Eribulin byl podáván ve formě mesylátu v dávce 1,4 mg/m² (ekvivalent dávky 1,23 mg/m² eribulinu) 1., 8., a 15. den každých 28 dní. Vzhledem ke vzácné neutropenii bylo podání modifikováno na 1. a 8. den každých

Obrázek 4. Studie 305: EMBRACE; Celkové přežití: Aktualizovaná analýza (7)**Obrázek 6.** Studie 301: Celkové přežití u HER2 – negativních pacientek (8, 9)**Obrázek 8.** Celkové přežití HER2 – negativních pacientek: sdružená analýza studií 305 a 301 (10)**Tabulka 3.** Studie EMBRACE (305) porovnala eribulin s výběrem protinádorové terapie používané v reálné praxi (7)**Globální otevřená randomizovaná studie III: fáze***Ekvivalent 1.4mg/m² eribulin mesilate

†Pacientky byly stratifikovány podle geografického regionu, předchozí léčby kapecitabinem a HER2 statu před randomizací

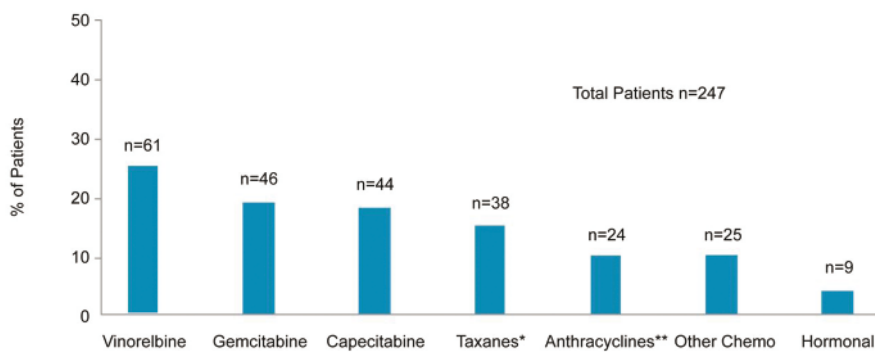
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EMBRACE = Eisai Metastatic Breast cancer study Assessing physician's Choice versus Eribulin; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate.

Obrázek 5. Studie 301: Celkové přežití (8, 9) (ITT populace)**Obrázek 7.** Studie 301: Celkové přežití u triple – negativních pacientek (8, 9)**Obrázek 9.** Celkové přežití u triple – negativních pacientek: sdružená analýza studií 305 a 301 (10)

21 dní. Celkové procento léčebných odpovědí (ORR) činilo 11,5%, medián doby do progresu (PFS) byl 79 dní a medián celkového přežití byl 275 dní. Toxicita 3.–4. stupně se týkala zejména neutropenie (64%), slabosti (5%), periferní neuropatie (5%) a febrilní neutropenie (4%). Další dvě studie druhé fáze (5, 6) z nichž v první bylo zařazeno 299 pacientek a ve druhé 84 japonských nemocných prokázaly podobné výsledky. Shrnutí uvádí tabulka 2.

Studie III. fáze

Jasný průkaz o účinnosti eribulinu u těžce předlčených pacientek s metastatickým karcinomem prsu podala studie EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus Eribulin mesylate E305). Tato otevřená, randomizovaná, multicentrická,

Tabulka 4. Studie 305: EMBRACE – léčba dle indikace lékaře (TPC) použití léčiv v kontrolním rameni (7)**•96% pacientů léčeno chemoterapií****Žádný pacient nedostal pouze paliaci či pouze biologickou léčbu**

*Taxany: paclitaxel, docetaxel, abraxane, (ixabepilone)

**Anthracycliny: doxorubicin, liposomal doxorubicin, mitoxantrone

TPC, treatment of physician's choice; intent-to-treat population

Tabulka 5. Prodloužení celkové doby přežití u eribulinu versus TPC bylo delší u pacientek, které podstoupily ≤ 3 předchozí chemoterapeutické režimy (11)

Analýza podskupin prokázala konzistentně delší medián celkové doby přežití po eribulinu ve srovnání s TPC u pacientek, které podstoupily ≤ 3 předchozí chemoterapeutické režimy pro pokročilé onemocnění

	≤3 předchozí chemoterapeutické režimy	>3 předchozí chemoterapeutické režimy
OS (95% CI)		
Eribulin	13.3 měsíce (404 dnů [365.0, 454.0]) n=362	11.7 měsíců (355 dnů [282.0, 380.0]) n=106
TPC	10.7 měsíců (326 dnů [282.0, 380.0]) n=162	10.0 měsíců (304 dnů [191.0, 547.0]) n=51
Rozdíl mediánu přežití	2.6 měsíce	1.7 měsíce
P-value	0.039	0.607
Hazard ratio (95% CI)	0.774 (0.606, 0.988)	0.899 (0.600, 1.348)

Tato analýza podskupin byla vytvořena z dat primární analýzy OS (nikoliv aktualizované analýzy); nebyla designována k zjištění signifikance

CI = confidence interval; TPC = treatment of physician's choice

Tabulka 6. Neuropatie (7)

Incidence v EMBRACE	Pre-existující neuropatie v EMBRACE	Management
- Všechny stupně: 35% - Grade 3: 8% - Grade 4: <1% - Neuropatie trvající >1 rok byla vzácná (5%)	- Pacientky >grade 2 nebyly zařazeny - Grade 1/2 při zařazení: 12.6% došlo ke grade 3 0% došlo ke grade 4 - Grade 0 při zařazení: 7% došlo ke grade 3 0.5% došlo ke grade 4	- Přerušení léčby do zotavení k ≤grade 2 - Snížení dávky

dvojramenná klinická studie III. fáze srovnávala léčbu eribulinem proti léčbě podle výběru lékaře (TPC – treatment of physician's choice) u předléčených nemocných s metastatickým karcinomem prsu (tabulka 3). Všechny nemocné se podrobily

v předchozím období chemoterapii s antracykliny a taxany ve dvou až sedmi cyklech (7). Eribulin byl podáván v dávce 1,4 mg/m² intravenózně během 2–5 minut v den 1 a 8 každých 21 dní. Léčbou zvolenou lékařem (kontrolní rameno)

byla monoterapie cytostatikem schváleným pro léčbu karcinomu prsu nebo hormony nebo samotná symptomatická léčba (tabulka 4). Primárním cílem bylo celkové přežití pacientek (OS), sekundárním cílem pak přežití do progresu (PFS), procento celkových odpovědí (ORR) a trvání léčebné odpovědi. Do studie vstoupilo celkem 762 nemocných, v rameni s eribulinem 508 žen, v rameni kontrolním 254 žen. Celkem 73% pacientek bylo předléčeno kapecitabinem. Studie splnila primární cíl a v aktualizované analýze (76%, resp. 80% ukončených případů) měly pacientky léčené eribulinem lepší OS (13,2 měsíce) oproti pacientkám s TPC (10,35 měsíce). Výsledek je signifikantní (obrázek 4). Prodloužení přežití bylo lepší u nemocných předléčených méně než třemi předchozími cykly chemoterapie (obrázek 5). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 25% nemocných v rameni s eribulinem a 26% pacientek s TPC. Nejčastějšími vedlejšími účinky eribulinu byla neutropenie, astenie, alopecie a periferní neuropatie (tabulky 5, 6, 7). Eribulin je prvním cytostatikem, které prokázalo jasný přínos pro celkové přežití těžce předléčených nemocných s metastatickým karcinomem prsu a proto byl na základě uvedených výsledků schválen k léčbě metastatického karcinomu prsu (11).

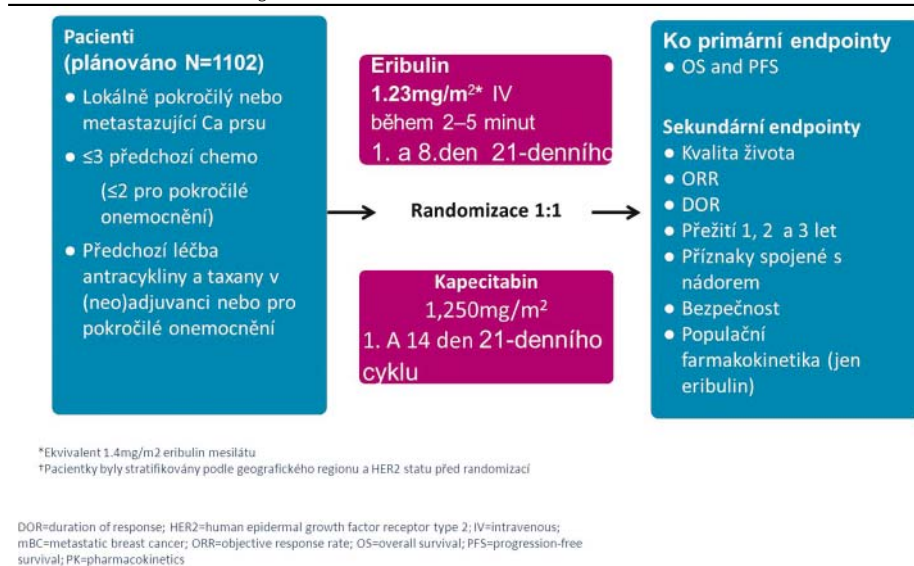
Z poznatků studie EMBRACE a z faktu, že jedním z nejširěji používaných cytostatik v 1., 2., i 3. linii chemoterapie metastatického karcinomu prsu je cytostatikum capecitabin, vychází studie 301 (8, 9). Tato studie zařadila 1 102 žen s metastatickým karcinomem mléčné žlázy předléčených antracykliny a taxany a to méně než třemi cykly chemoterapie (tabulka 8). Šlo o studii III. fáze, která byla otevřená, randomizovaná, multicentrická, dvojramenná a srovnávala léčbu eribulinem oproti léčbě kapecitabinem. Pacientky byly stratifikovány podle geografického regionu a podle stavu HER2. V rameni s eribulinem bylo 16% HER2 pozitivních nemocných a 47% s pozitivními estrogenními receptory, triple negativních bylo 27% nemocných. V rameni s kapecitabinem bylo 15% nemocných HER2 pozitivních, 51% mělo pozitivní ER a 25% bylo triple negativních. Medián OS (obrázek 5) činil pro populaci léčenou eribulinem 15,9 měsíců a pro populaci s kapecitabinem 14,5 měsíce (p = 0,056). Pokud se srovnával OS u nemocných HER2 negativních, tak rozdíl mediánu přežití byl 15,9 měsíců versus 13,5 měsíce (p = 0,03) ve prospěch eribulinu (obrázek 6). Medián OS u triple negativních pacientek (obrázek 7) činil 14,4 měsíce u léčených eribulinem a 9,4 měsíce u léčených kapecitabinem (p = 0,01).

Tabulka 7. Neutropenie: Management (7)

Incidence v EMBRACE	Potenciální rizikové faktory	Prevence/Management
- Neutropenie: Grade 3: 21% Grade 4: 24% - Febrilní neutropenie: 4,6% - Nadir 13. den 94% pacientek se zotavilo od nejnižší hodnoty v mediánu 8 dnů	- Zasažení kostní dřeně - Předchozí léčba - Radioterapie	- Krevní obraz před dnem 8 - Vynechání dávky v den 8 - Redukce dávky - G-CSF (je-li indikováno)

< 1% pacientek ukončilo léčbu z důvodu hematologické toxicity

G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor

Tabulka 8. Studie 301: design

Sdružená analýza studií 301 a 305 (8, 9, 10) prokázala velice zajímavé výsledky. Celkem bylo v obou studiích dohromady randomizováno 1 062 pacientek do ramene s eribulinem a 802 pacientek do kontrolní skupiny (TPS nebo kapecitabin). Medián celkového přežití činil 15,2 měsíce pro eribulin a 12,8 měsíce pro kontrolní rameno ($p = 0,003$). Při srovnání pacientek HER2 negativních (obrázek 8) byl medián OS 15,2 měsíce u eribulinu a 12,3 měsíce u kontrolní skupiny ($p=0,0019$). Při srovnání skupin nemocných triple negativních (obrázek 9) byl rozdíl mediánu OS ještě markantnější a činil v rameni s eribulinem 12,9 měsíců oproti 8,2 měsíce v kontrolní skupině. Rozdíl mediánu OS činí 4,7 měsíce a je velmi významný ($p = 0,0056$). V roce 2014 byly zveřejněny výsledky studie 301 týkající se kvality života (obrázek 10). Veškeré vedlejší účinky byly lépe snášeny při léčbě eribulinem a tyto nemocné měly podstatně delší čas do zhoršení gastro-

intestinálních příznaků ve srovnání s kapecitabinem (12, 13).

Diskuze

Z předchozího vyplývá, že eribulin je dosud jediným lékem, který prokázal u pokročilého metastatického těžce předléčeného karcinomu prsu v monoterapii významné prodloužení mediánu OS oproti monoterapii dle výběru lékaře (studie 305) nebo oproti kapecitabinu (studie 301). Obzvláštní pozornost si zaslouží jeho efektivita u nemocných HER2 negativních a zejména u triple negativních nemocných. Vyšší efektivita eribulinu u pacientek méně předléčených (méně než 3 předchozí linie) oproti více předléčeným (více než 3 předchozí linie) ukazuje na reálnou možnost použití tohoto léčiva v časnějších liniích. Vzhledem k tomu, že metastatický karcinom prsu je dosud nevyléčitelné onemocnění, je pro jeho léčbu důležitá tolerance a efektivita. Obojí

eribulin splňuje a jeví se nyní optimálním cytotatikem pro nemocné, které byly většinou léků u této diagnózy doporučených (antracykliny, taxany, kapecitabin) předléčeny a jsou v dobrém klinickém stavu (PS 0–2). Jako výhodný se jeví i způsob podání v krátké pětiminutové infuzi.

Vlastní zkušenosti (Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice) Popis případů

Eribulin je dostupný v ČR od 1. 1. 2014 v režimu VILP. Prezentující pracoviště disponuje zkušenostmi již z roku 2007 (2 pacientky v klinické studii EMBRACE). V běžné klinické praxi v letech 2014–2015 jsme léčili dalších 7 nemocných. Vzhledem k indikačnímu omezení se jednalo o pacientky ve 4. a další linii s výskytem viscerálních i non viscerálních metastáz. Soubor se ještě vyvíjí, část pacientek dosud pokračuje v léčbě. Dosud byly zaznamenány parciální remise (1 x) a stabilizace onemocnění (3 x). Tolerance dosud aplikované léčby byla výborná, s výhodou bolusového krátkodobého podání léčivého přípravku. Standardně jsme použili premedikaci setrony. Z nežádoucích účinků se vyskytla zejména alopecie, neurotoxicita a hematologická toxicita.

Eribulin představuje významné obohacení terapeutických možností u pokročilého karcinomu prsu a měl by být zvažován u pacientek, které již vyčerpaly možnosti antracyklinů, taxanů a kapecitabinu.

Průměrný věk všech pacientek v době diagnózy karcinomu prsu byl 45 let (40–51 let) a v době léčby eribulinem 57 let (45–68let).

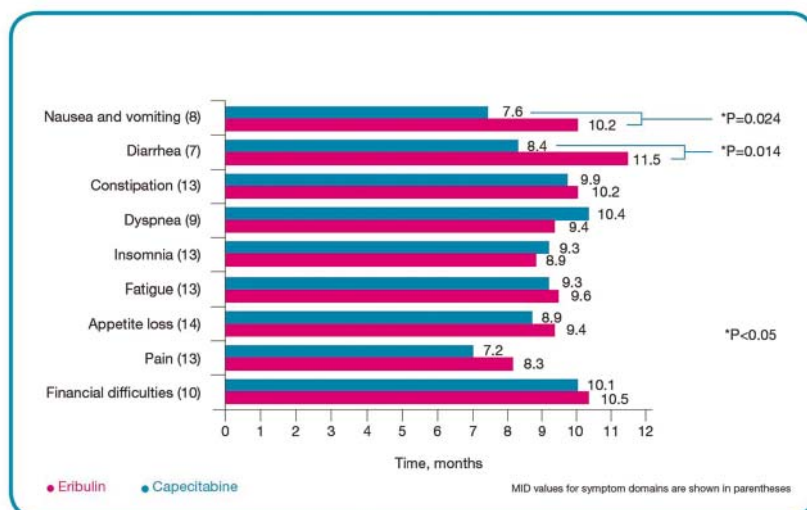
Ve všech případech byly pacientky ve výborném celkovém stavu (PS 0–1).

Pacientky byly velmi předléčené a terapie eribulinem byla u jedné z nich čtvrtou linií léčby, u sedmi pacientek to byla pátá linie léčby, a u jedné nemocné se jednalo o sedmou linii.

V době léčby eribulinem se u pěti pacientek vyskytovaly metastázy v játrech, u třech dalších nemocných v lymfatických uzlinách, ve třech případech bylo zjištěno postižení kostí a peritonea.

Celkově jsme v našem souboru u devíti pacientek podali 47 cyklů eribulinu, průměrný počet cyklů byl 5,2 (1–10 cyklů). V deseti cyklech léčby byla dávka redukována. Standardně jsme použili premedikaci setrony. Tolerance aplikované léčby byla výborná, s výhodou bolusového krátkodobého podání léčiva, což nemocné ocení.

Ve výčtu pozorovaných vedlejších účinků se vyskytla alopecie, neurotoxicita a hematologická toxicita. Jedna z pacientek byla hospitalizována po epiparoxysmu typu grand mal, který byl však

Obrázek 10. Medián doby do pozorovatelného zhoršení příznaků vedlejších účinků léčby (13)

- Pacientky léčené eribulinem měly delší čas do zhoršení gastrointestinálních příznaků ve srovnání s kapecitabinem

způsoben progresí choroby do oblasti mening. V jednom případě se aplikace léčby zkomplikovala trombózou jugulární žíly v místě implantovaného žilního portu.

Při vyhodnocení léčebné odpovědi jsme u jedné pacientky zaznamenali parciální regresí (PR), u 4 pacientek stabilizovanou chorobu (SD) a u 4 pacientek nádorová choroba progredovala (PD). Nyní pokračují 2 stabilizované pacientky dále v léčbě.

Závěr

Z hlediska správné indikace eribulinu (Halaven®) je relevantní zejména doporučení týkající se 2. a další linie. Druhá a další linie léčby může přinést klinický benefit a měla by být pacientce nabídnuta v souladu s předchozími stanovisky, toxicitou, komorbiditami a volbou pacientky. Stejně jako u první linie neexistuje jasný důkaz superiority jakéhokoliv specifického léku nebo režimu. Nejpřesvědčivější data jsou k dispozici pro eribulin na základě superiority celkového přežití proti nejlepšímu standardu léčby prokázané v recentní randomizované klinické studii, i když není dostatek dat pro dobré porovnání s jednotlivými léky tvořícími standard (15).

Přípravek HALAVEN je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu, jejichž stav se zhoršil po nejméně jednom chemoterapeutickém režimu zaměřeném na pokročilé onemocnění. Předchozí léčba

by měla zahrnovat antracyklin a taxan buď jako adjuvantní léčbu, nebo jako léčbu metastatického onemocnění, s výjimkou případů, kdy u pacientů nebyla léčba těmito přípravky vhodná.

Úhradové omezení

Eribulin je hrazen v monoterapii v léčbě pacientek o výkonnostním stavu dle ECOG 0–2 s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu s prokázanou progresí po nejméně třech chemoterapeutických režimech zaměřených na pokročilé nebo metastatické onemocnění. Předchozí léčba musí zahrnovat antracyklin, taxan a kapecitabin s výjimkou případů, kdy u pacientů byla léčba těmito přípravky kontraindikována.

Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

Literatura

1. Novotvary 2011, ÚZIS, Praha 2015.
2. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T, et al. Eribulin mesylate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition MET states. British Journal of Cancer 2014; 1–9.
3. Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. Cancer Res 2001; 61: 1013–1021.
4. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with meta-

static breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2009; 27: 2954–2961.

5. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2010; 28: 3922–3928.

6. Aogi K, Iwata H, Masuda N, et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. Ann Oncol 2012; 23(6): 1441–1448.

7. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. 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): 914–923.

8. Kaufman PA, Cortes J, Awada A, et al. A phase III, open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: Subgroup analyses. SABCs 2010, poster 1049.

9. Kaufman PA, Awada A, Twelves Ch, et al. A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. SABCs 2012, presentation S6–6.

10. Twelves Ch. Trials and tribulations of cytotoxic and targeted breast cancer therapy: a clinical perspective on the next phase of progress. Expert Rev. Anticancer Ther. 2013; 13(3): 251–255.

11. Blum JL, Twelves CJ, Dutcous C, et al. Impact of the Number of Prior Chemotherapy Regimens on Overall Survival (OS) Among Subjects with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Treated with Eribulin Mesylate: Results from the Phase III EMBRACE Study. SABCs, Abstract no. P6–13–01, 2010.

12. La Verde N, Piva S, Ganzinelli M, et al. Tumor Shrinkage and improved quality of life in a heavily pretreated metastatic breast cancer patient treated with eribulin. Future Oncol. 2013; 9(11): 1703–1709.

13. Velikova G, Hudgens S, Forsythe A, et al. Health-related quality of life (HRQoL) and disease symptoms in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) treated with eribulin or capecitabine in a post anthracycline and taxane setting. ASCO Poster N. 392P, 2014.

14. Pashaj E, Cortesi L, Proietto M, et al. A case of skeletal and bone marrow metastases from breast cancer treated with eribulin mesylate. Future Oncol. 2013; 9(10), 1437–1442.

15. Patridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for woman with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 32, 2014.

16. McBride A, Butler SK. Eribulin mesylate: A novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. Am J Health-Syst Pharm – Vol. 69 May 1, 2012.

Článek přijat redakcí: 11. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2015

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

Onkologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice Praha
Videňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč
jitka.abrahamova@ftn.cz