

# 淺談乳癌新藥 Eribulin (Halaven®)

吳郁雯 吳奕璋

## 一、前言

乳癌是全世界女性最為關注的癌症，好發於經濟水平較高地區的女性。根據台灣衛生福利部於民國100年的統計，台灣女性乳癌發生率的排名於女性所罹患的全部惡性腫瘤中佔第1位，死亡率則佔第4位<sup>1</sup>。而在民國101、102年全國女性主要癌症死亡原因也一直居於第四名<sup>2</sup>。隨著有治療需求的人數增加，乳癌相關的新藥在近幾年來也不停地蓬勃發展。Eribulin (Halaven®)-這項經臨床研究證實可有效延長乳癌患者存活期的新藥，算是對晚期或復發轉移性乳癌患者帶來

另一個契機。

Eribulin是由西太平洋的黑色軟海綿 (Halichondria okadai) 所發展出來的新藥，其為黑色軟海綿中分離出來的 halichondrin B 的合成類似物。Eribulin (Halaven®)於2010年11月獲得美國食品藥物管理局的核准，用於治療轉移性乳癌且先前曾接受過至少兩次化學療程的患者 (先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 類藥物)<sup>3</sup>。台灣於2014年3月核准上市，並於2014年12月獲得健保給付，作為乳癌患者化療的後線用藥(表一)。

### 健康保險藥物給付項目及支付標準—第六編第八十三條

#### 「藥品給付規定」修正規定

#### 第9節 抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

(自103年12月1日生效)

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>9.48. Eribulin (如 Halaven):</u> <u>(103/12/1)</u> <u>1. 用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。</u> <u>2. 需經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限，如發現病情惡化應停止使用。再申請應檢附前次治療結果評估資料。</u></p>	無

備註：劃線部份為新修訂之規定。

表一<sup>4</sup>：Halaven® 健保給付相關規定

## 二、適應症與作用機轉

Eribulin (Halaven®) 主要的療效機轉為微管動態抑制劑(Microtubule dynamic inhibitor)，其對於微管(Microtubule)的末端具有高親和性，進而阻斷其增長；且會螯合微管蛋白(tubulin dimers)成非生產性聚集物(nonproductive aggregates)，造

成不可逆的有絲分裂阻斷，導致細胞凋亡<sup>5,6</sup>。台灣衛生福利部(TFDA)核准其適應症為：治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療，先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。

## 三、用法用量

Halaven® 之建議劑量為1.4mg/m<sup>2</sup>，於第1天和第8天以靜脈注射2至5分鐘給藥，每21天為一週期。輕至中度肝功能不全的患者，以及中度腎功能不全的患者需調整劑量(見表二)，而對於重度肝腎功能不全的患者則未有使用之相關資料。每次給藥前均需評估患者的全血球計數以及是否有發生周邊神經病變的不良反應，並根據用藥過程發生不良反應的程度進行劑量調整(表二)。而如果發生(1)絕對嗜中性白血球計數(ANC)<1000/mm<sup>3</sup> (2)血小板<75000/mm<sup>3</sup> (3)3級或4級非血液性毒性的不良反應，則需延遲給藥。第8天的給藥最多可延後一週，如

果於第15天(延一週後)毒性未消除或嚴重度未降低至≤2級，則停止給藥，直至患者狀況恢復良好始可降低劑量開始新的給藥週期；若於第15天毒性消除或嚴重度降低至≤2級，則降低Halaven® 劑量給藥，且不可於2週內開始下一週期。而因不良反應調降患者給藥劑量後，不可再進行劑量調升。

在配製方面，自Halaven® 單次使用的注射液小瓶內以無菌方式抽取所需的藥量，可未稀釋或以0.9% NaCl稀釋後進行注射。注射器中稀釋或未稀釋的Halaven® 於室溫下最長可放置4小時，於冷藏(40°F/4°C)最長可放置24小時。

## 四、臨床研究

一項多中心、開放性且隨機的第三期臨床試驗-EMBRACE trial，收納762位具有轉移性乳癌且曾經接受至少2次化學療程、先前之治療包含anthracycline和taxane為基礎之輔助性或針對轉移性乳癌的化學治療、且前次化學治療後六個月

內疾病有惡化情形的患者。以2:1的比例將患者隨機分配至Halaven® 治療組(n=508)或至隨機分組前已選擇之單一療法(對照組，n=254)。Halaven® 組給予劑量為前面所述的建議劑量，於第1天和第8天給予Halaven 1.4mg/m<sup>2</sup>，每21天為一週期。

患者接受Halaven® 治療時間中位數為5個週期(範圍：1~23個週期)。對照組包括97%化學治療(26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capecitabine, 16% taxane, 9% anthracycline, 10% 其他化學治療)和3%荷爾蒙治療。主要療效評估為整體存活期(overall survival, OS)。患者中位年齡為55歲(範圍：27~85歲)且

92%為白人。兩組之腫瘤預後特性相似，且患者先前接受化學治療之中位數兩組皆為4次。結果，Halaven® 治療組之整體存活期較對照組有統計學上的顯著改善(表三、四)。隨機分配至Halaven® 治療組之患者中，依照RECIST標準之客觀反應率為11% (95%CI: 8.6%, 14.3%)，中位反應期間為4.2個月(95%CI: 3.8, 5.0個月)。

依據肝功能		建議劑量
輕度肝功能不全(Child-Pugh A)		1.1 mg/m <sup>2</sup>
中度肝功能不全(Child-Pugh B)		0.7 mg/m <sup>2</sup>
依據腎功能		建議劑量
中度腎功能不全 (Clcr 30-50 mL/min)		1.1mg/m <sup>2</sup>
依據不良反應		建議劑量
血液性	絕對嗜中性白血球計數(ANC)<500/mm <sup>3</sup> 超過7天	1.1 mg/m <sup>2</sup>
	絕對嗜中性白血球計數(ANC)<1000/mm <sup>3</sup> 合併發燒或感染	
	血小板<25000/mm <sup>3</sup>	
	血小板<50000/mm <sup>3</sup> 需要輸血	
非血液性	NCI CTCAE 3.0版3級或4級非血液性毒性	
	前一週期因毒性而停止或延後Halaven® 第8天給藥	
給予1.1 mg/m <sup>2</sup> 時發生須永久降低劑量之任一事件		0.7 mg/m <sup>2</sup>
給予0.7 mg/m <sup>2</sup> 時發生須永久降低劑量之任一事件		停藥

表二、劑量調整

Primary endpoint	Patient population	Treatment groups	OS		PFS or TTP		ORR (%), p value	
			Median (months)	HR (95% CI; p value)	Median (months)	HR (95% CI; p value)		
Single-agent studies								
EMBRACE study	OS	2-5 previous regimens (≥2 for locally recurrent or MBC)	Eribulin (n=508) vs TPC (n=254)	13.1 vs 10.6	0.81 (0.66-0.99; p=0.041)	3.7 vs 2.2 (PFS)	0.87 (0.71-1.05; p=0.137)	12% vs 5%, p=0.002

表三<sup>7</sup> Halaven® 治療組與對照組之整體存活期比較

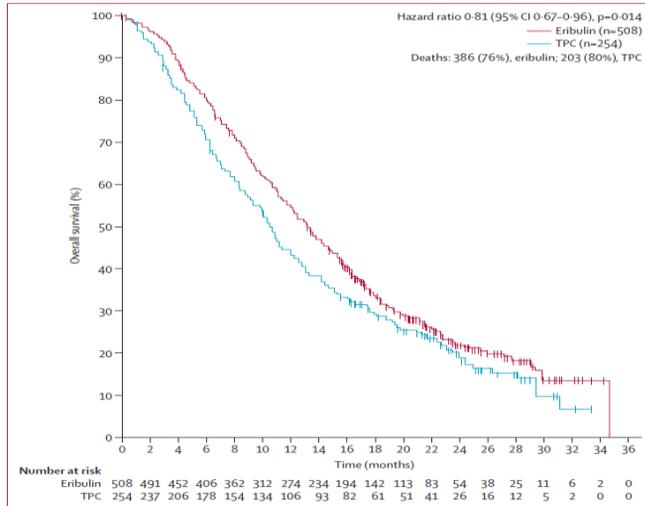


Figure 5: Kaplan-Meier graph of overall survival in an updated analysis. Analysis included the intention-to-treat population and was not protocol prespecified. Tickmarks show censored data. TPC=treatment of physician's choice.

表四<sup>7</sup> EMBRACE trial之更新整體存活期分析

## 五、交互作用

以目前臨床試驗的結果，Eribulin (Halaven®)對於肝臟CYP450酵素酶的活性並無顯著影響，也預期不會與P-glycoprotein抑制劑產生藥物交互作用。但由於Eribulin可能會造成QT波延長(QT-interval prolongation)的心臟毒性，因此應

儘量避免併用可能增加延長QT波風險之藥物。如須併用，應定期監測心電圖。且在開始使用Halaven®之前應先治療患者的低血鉀和低血鎂症，治療期間也應定期注意患者的電解質狀況。

## 六、懷孕與哺乳

FDA懷孕分級為D級，Halaven®可能對胎兒造成傷害。動物實驗中，對大鼠投與約人體建議劑量的一半時，可觀察到胚胎毒性及致畸性。授乳方面，是否會

分泌到乳汁中仍未知，因此應考慮Halaven®對母親的重要性，然後決定停止授乳或停藥。

## 七、注意事項及副作用

根據EMBRACE trial，患者使用Halaven®最常見副作用(≥25%)為：嗜中性白血球減少症、貧血、乏力/疲勞、禿髮、周邊神經病變、噁心及便秘等。最常見的嚴重不良反應為：嗜中性球低下發燒

(febrile neutropenia, 4%)及嗜中性白血球減少症(2%)。而最常見導致中斷治療的不良反應是周邊神經病變(5%)。因此，應密切監視患者是否出現周邊運動和感覺神經病變之徵象。

## 八、結論

Halaven® 相較於其他治療轉移性乳癌的藥物，使用程序較為簡便，可減少患者入院後長時間化療藥物靜脈滴注的煎熬，也不須預先投予類固醇或抗過敏藥物，且較不會影響肝臟CYP450酵素酶

的活性。在通過健保給付規定之後，對於使用 anthracycline 和 taxane 類藥物治療仍無顯著改善的許多轉移性乳癌患者，相信是一大福音。

## 九、參考資料

1. 中華民國100年癌症登記報告 衛生福利部 國民健康署 103年2月出版
2. 衛生福利部 102年國人死因統計摘要，表25
3. National Cancer Institute- FDA Approval for Eribulin Mesylate <http://www.cancer.gov/>
4. 衛生福利部 中央健康保險署 <http://www.nhi.gov.tw/>
5. Halaven® (Eribulin) 賀樂維® 注射液藥品仿單
6. Halaven® 官方網站 <http://www.halaven.com/>
7. 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: 914-23
8. Micromedex® Eribulin: Drug information.
9. Treatment of metastatic breast cancer-UpToDate
10. 晚期乳癌新穎的化學治療藥物Eribulin，陳駿逸醫師2014.02.07