



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ERIBULINA/V3/10072015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eribulina (Halaven®) en el cáncer de mama

Fecha de publicación: 24 de julio de 2015

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial. Cada año se diagnostican en España 26.000 casos, con edades comprendidas entre los 35 y 80 años, siendo la franja de 45 a 65 años la de mayor incidencia. Sin embargo, la tasa ajustada por 100.000 habitantes/año es menor en España (50,9) que en otros países (Norteamérica 99,4; Europa del Norte 82,5) [1]. La supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico en nuestro país es del 83%, aunque esta tasa cae hasta el 20% en el estadio más avanzado de la enfermedad.

De manera resumida, el cáncer de mama se puede clasificar en carcinoma in situ o carcinoma infiltrante. El carcinoma in situ se subdivide a su vez en carcinoma in situ lobulillar o ductal, siendo éste último el más común.

De la misma manera, el carcinoma infiltrante, se clasifica en carcinoma ductal infiltrante (que supone cerca del 80% de los carcinomas invasivos, con subtipos especiales como el medular, coloide, metaplásico y tubular) y carcinoma lobulillar infiltrante que representa el 10-15% restante. Mención aparte merece el cáncer inflamatorio de mama, que representa entre un 1-3% de los cánceres de mama [2,3].

A nivel molecular, el cáncer de mama puede ser clasificado en: tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos +/- progesterona (hormono-dependiente) y HER2 negativo, tumores HER2 positivo (sobre-expresan la proteína HER2), y tumores triple negativo (con receptores hormonales y HER2 negativos).

El tratamiento puede variar entre pacientes según el estadio de la enfermedad (0-IV de acuerdo a la clasificación TNM), el subtipo molecular, el grado histológico [1-4], y otros factores clínicos. En los estadios iniciales el objetivo del tratamiento es eliminar el tumor quirúrgicamente (siempre que sea posible), precedido o no de tratamiento neoadyuvante, y, posteriormente administrar el tratamiento adyuvante con radioterapia y/o tratamiento sistémico (quimioterapia-hormonoterapia-terapia dirigida).

En pacientes con recaída a distancia o local inoperable, el tratamiento sistémico es la principal opción. La elección del mismo puede depender de varios factores como la biología del tumor, los tratamientos previos, la duración del intervalo libre de enfermedad, comorbilidades, etcétera.

Casi todos los cánceres de mama metastásicos son incurables por lo que el tratamiento está encaminado a mantener o incrementar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, aumentar la supervivencia. Para pacientes con una expectativa de vida relativamente alta y sin sintomatología grave, el tratamiento secuencial con monofármacos es preferible a las combinaciones de quimioterapia [4].

- En pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, el tratamiento hormonal es una opción, siempre y cuando la

agresividad del tumor, la afectación visceral y la sintomatología no indiquen el uso de quimioterapia. Los medicamentos utilizados suelen ser tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (goserelina, leuprorelina y triptorelina). El uso de uno u otro viene marcado por diferentes factores, como el estado menopáusico de la paciente, el uso previo de alguno de ellos y/o el perfil de seguridad. Cuando la resistencia a estos tratamientos, ya sea tras una primera o sucesivas líneas, es evidente, el siguiente paso es el uso de quimioterapia.

- En los tumores HER2 positivo, se deben añadir al tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia) medicamentos anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab o lapatinib) o bien trastuzumab emtansina tras el uso de trastuzumab y un taxano.
- Para las pacientes con tumores triple negativo, y para aquellas con receptor hormonal positivo no subsidiarias de hormonoterapia, la quimioterapia es el tratamiento de elección. La primera línea de tratamiento suele incluir un taxano y/o antraciclina, ya sea en monoterapia o en regímenes de quimioterapia, aunque la elección del tratamiento está condicionada por los medicamentos utilizados en la adyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología de la enfermedad, y/o la localización de las metástasis, entre otros factores. En los tumores triple negativos y en tumores con receptor hormonal positivo con afectación visceral, la adición de bevacizumab a paclitaxel mejora la supervivencia libre de progresión. No existe una segunda línea clara y se dispone de varias alternativas (platinos, vinorelbina, capecitabina, o gemcitabina).

ERIBULINA (HALAVEN®)

Halaven (eribulina) es una solución inyectable a una concentración de 0,44 mg/ml. Cada vial de 2 ml contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina. Es una solución acuosa, transparente e incolora.

La monoterapia con eribulina está autorizada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para las pacientes [5].

La dosis recomendada de eribulina, como solución lista para usar, es de 1,23 mg/m², que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Farmacología

Eribulina es un inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadae*.

La eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. La eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina dando lugar al bloqueo del ciclo celular G2/M, la disrupción de los husos mitóticos

y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado.

El programa de farmacología clínica de la eribulina comprende un total de 8 estudios in vivo y 8 estudios in vitro. El régimen de dosificación elegido para los estudios pivotaes (1,23 mg/m² en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días) fue seleccionado en base a los resultados de tres estudios fase II. Tanto los resultados de eficacia (respuesta objetiva tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia global) como los de seguridad, indicaron que el régimen de 21 días (administrado los días 1º y 8º) obtuvo mejores resultados.

Eficacia

La eficacia clínica de eribulina en la indicación autorizada se basa principalmente en los resultados de dos estudios fase III (estudios 305 y 301) [6,7], en los que se incluyeron mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en distintas líneas de tratamiento. El estudio 305 sirvió de base para la aprobación de inicial de eribulina como tratamiento de tercera línea o posterior para la enfermedad avanzada, indicación posteriormente ampliada en base a los resultados del estudio 301.

- Eribulina como tratamiento de al menos, tercera línea

El ensayo clínico EMBRACE (estudio 305) fue un estudio abierto, aleatorizado, paralelo, multicéntrico en el que se comparó eribulina frente al tratamiento de elección del médico (TEM) [6-8].

Las pacientes tenían que haber recibido un mínimo de 2 y un máximo de 5 tratamientos previos, de los cuales al menos 2 fuesen para el tratamiento del cáncer de mama localmente recurrente o metastásico. Igualmente se exigió que las pacientes hubiesen sido tratadas con un taxano y una antraciclina de manera secuencial o en combinación. Se permitió tanto el tratamiento hormonal previo como el tratamiento con trastuzumab. La enfermedad tenía que haber progresado en los 6 meses siguientes al último régimen de quimioterapia. Además, los criterios de inclusión especificaron que todas las toxicidades previas debidas a radio y/o quimioterapia debían haberse resuelto al menos hasta un grado 1. Únicamente se permitió la neuropatía sensorial estable hasta grado 2 y alopecia (cualquier grado). Las pacientes debían tener una expectativa de vida de al menos 3 meses y un estado funcional de 0 a 2 según "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)".

Se aleatorizaron 762 pacientes, mediante un esquema 2:1 para recibir bien eribulina a una dosis de 1,23 mg/m² en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos, o TEM. El TEM era definido como cualquier quimioterapia con un sólo fármaco, tratamiento hormonal o terapia biológica aprobada para el tratamiento del cáncer de mama; o tratamiento paliativo o radioterapia, que reflejara la práctica local. El grupo de TEM recibió en un 97% quimioterapia (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% otra quimioterapia) y un 3% tratamiento hormonal.

Las pacientes fueron estratificadas atendiendo a la región geográfica (Norteamérica-Oeste de Europa-Australia, Europa del Este, Latinoamérica-Sudáfrica), el estatus HER2 (+/-/desconocido) y el tratamiento previo con capecitabina (sí/no).

La variable principal del estudio fue la comparación de la supervivencia global (SG) de las pacientes tratadas con eribulina frente a las tratadas con TEM, mediante el análisis en la población por intención de tratar (ITT). Como principales variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva tumoral (ORR) y duración de la respuesta (DR).

Al ser un estudio abierto, estas variables secundarias fueron analizadas por un comité de revisión independiente.

Las pacientes tenían una edad media de 55 años, siendo un 75,9% postmenopáusicas. El tiempo medio desde el diagnóstico fue de 6,7 años. Un 81,6% de las pacientes fueron HER2 negativo, un 70,1% receptor de estrógenos (ER) positivo y un 55,7% receptor de progestágenos (PgR) positivo. Un 19,8% de las mujeres del estudio eran triple negativo. La mayoría de las pacientes habían recibido más de 2 tratamientos previos de quimioterapia y un 50% más de 3. La mediana de duración de la última quimioterapia fue de 3,53 meses. Un 73,4% recibieron capecitabina previamente. Casi un 60% y un 40% de las pacientes presentaban metástasis en hígado y pulmón, respectivamente. Las pacientes del grupo de eribulina recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento. Un 8% de las pacientes presentaban un ECOG 2 al inicio del estudio.

La mediana de supervivencia, con un 55% de los eventos, en el grupo de eribulina (mediana: 399 días/13,1 meses) en comparación con el grupo de TEM (mediana: 324 días/10,6 meses) mejoró en 75 días/2,5 meses (HR 0,809, IC95%: 0,660-0,991, p = 0,041). Este resultado se confirmó con el 77% de los eventos, cuando la mediana de supervivencia en el grupo de eribulina fue de 403 días/13,2 meses, en comparación con una mediana de 321 días/10,5 meses en el grupo de TEM. Esto se tradujo en una mejora de supervivencia global en el grupo de eribulina de 82 días/2,7 meses (HR 0,805, IC95%: 0,677-0,958, p = 0,014).

Los resultados de las variables secundarias siguieron la misma tendencia que la variable principal. La SLP fue mayor en el brazo de eribulina (mediana: 110 días/3,6 meses frente a 66 días/2,2 meses), con una HR de 0,76 (IC95% 0,64-0,90) según criterio de los investigadores, y una HR de 0,865 (IC95%: 0,714 – 1,048) según el análisis de comité independiente. La tasa de respuesta objetiva (ORR) de eribulina conforme a los criterios RECIST fue del 12,2% (IC95%: 9,4%, -15,5%) según la revisión independiente y del 13,2% (IC95%: 10,3%, -16,7%) según la revisión de los investigadores, mientras que en el grupo de TEM fue de 4,7% y 7,5%, respectivamente. Menos del 1% de pacientes de eribulina alcanzaron una respuesta completa. La mediana de duración de la respuesta (DR) en el grupo de eribulina según la revisión independiente fue de 128 días (IC95%: 116, 152 días) (4,2 meses).

No se evaluó la calidad de vida.

En el subgrupo de pacientes refractarias a taxanos los resultados de SG también mostraron una tendencia positiva, sin significación estadística, para el grupo de eribulina [HR 0,90 (IC95%: 0,71-1,14)], mientras que en el subgrupo de pacientes no refractarias a taxanos el resultado fue claro [HR 0,73 (IC95%: 0,56-0,96)]. Algo similar ocurre respecto a los subgrupos de pacientes previamente tratadas con capecitabina [HR 0,787 (IC95%: 0,645-0,961)] y no tratadas previamente con capecitabina [HR 0,865 (IC95%: 0,606-1,233)].

- Eribulina como tratamiento de al menos segunda línea

El estudio 301 [9] con diseño similar al anterior, abierto, aleatorizado, paralelo, multicéntrico, comparó eribulina frente a capecitabina en monoterapia.

Las pacientes podían haber recibido hasta 3 regímenes previos de quimioterapia, con un máximo de 2 para la enfermedad avanzada. El tratamiento previo debía haber incluido antraciclina y taxanos de manera secuencial o en combinación y la enfermedad debía haber progresado durante o después del último régimen de quimioterapia. Se permitió tanto el tratamiento hormonal previo como el tratamiento con trastuzumab, pero éstos debían haber sido ser suspendidos la semana previa o dos semanas antes de iniciar el tratamiento del estudio, respectivamente. No se permitió la inclusión

de pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con capecitabina. Al igual que para el estudio EMBRACE, entre los criterios de inclusión del estudio 301 se especificó que todas las toxicidades previas debidas a radio y/o quimioterapia debían haberse resuelto hasta al menos un grado 1. Únicamente se permitió la neuropatía sensorial estable hasta grado 2 y alopecia (cualquier grado). Las pacientes debían tener una expectativa de vida de al menos 3 meses y un estado funcional de 0 a 2 según ECOG.

Se aleatorizaron 1.102 pacientes, mediante un esquema 1:1 para recibir bien eribulina (554 pacientes) a una dosis de 1,23 mg/m², días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos, o capecitabina (548 pacientes) a una dosis de 2.500 mg/m²/día en dos tomas diarias, los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. Los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las pacientes fueron estratificadas atendiendo a la región geográfica (Norteamérica, Oeste de Europa, Australia, Europa del Este, Latinoamérica, Sudáfrica, Asia) y estatus HER2 (+/-/desconocido).

El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de eribulina frente a capecitabina en términos de las dos variables primarias del estudio, SG y SLP. Como principales variables secundarias se incluyeron ORR y calidad de vida medida de acuerdo al cuestionario EORTC.

La mediana de edad de la población incluida en el estudio fue de 54 años y el tiempo medio desde el diagnóstico fue de 4,1 años. El 68,5% de las pacientes del estudio fue HER2 negativo, un 15,3% fue HER2 positivo y en un 16,2% el estatus HER2 fue desconocido. Un 48,7% de las pacientes fue ER positivo y un 41,8% PgR positivo. Aproximadamente un cuarto de las pacientes incluidas (25,8%) fueron triple negativo.

La mayoría de las pacientes del estudio (52%) recibió la medicación del estudio como tratamiento de 2ª línea para la enfermedad avanzada o metastásica, mientras que un 20% lo recibió como 1ª línea. Un 46,3% y 24,8% de la población en estudio fueron refractarias a taxanos y antraciclinas respectivamente, mientras que el 17,6% fueron refractarias a ambas.

Del total de las pacientes HER2 positivo incluidas en el estudio, un 67% en el brazo de eribulina y un 59% en el de capecitabina habían recibido tratamiento previo con trastuzumab.

Se administró una mediana de 6 y 5 ciclos para eribulina y capecitabina respectivamente (4,1 y 3,5 meses respectivamente).

Los resultados del análisis principal no mostraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (mediana de 15,9 meses y 14,5 meses para eribulina y capecitabina, respectivamente; [HR 0,879 IC95% (0,770-1,003)]), ni tampoco en términos de SLP (mediana de 4,2 meses y 4,1 meses para eribulina y capecitabina respectivamente; [HR 0,977 IC95% (0,857-1,114)]) según la evaluación de los investigadores del estudio. El resultado estuvo respaldado por la evaluación de SLP llevada a cabo por el comité independiente (mediana de 4,1 meses y 4,2 meses para eribulina y capecitabina respectivamente, [HR 1,079 IC95% (0,932-1,250)]).

Si bien no se alcanzó el objetivo primario del estudio, se observó una tendencia numérica aunque no estadísticamente significativa en favor de eribulina para SG. El estrecho intervalo de confianza estimado al 95% para la razón de riesgos de SLP permite descartar diferencias clínicamente relevantes entre los tratamientos en estudio.

En el subgrupo de pacientes que recibieron eribulina ó capecitabina como tratamiento de 2ª línea (n=573), los resultados de SG [HR 0,840, IC95% (0,698-1,010)] y SLP [HR 0,919 IC95% (0,764-1,105)], se muestran consistentes con los resultados de la población global, no mostrando diferencias estadísticamente significativas.

El análisis exploratorio de subgrupos mostró además, un efecto de mayor magnitud consistentemente en favor de eribulina para las pacientes con estatus del receptor HER2 negativo (n=755) [HR 0,838; IC 95%: (0,715-0,983)], con respecto al subgrupo HER2 positivo (n=169) [HR 0,965; IC95%: (0,688-1,355)] no llegando a alcanzar significancia estadística y para las pacientes triple negativo (n=284) [HR 0,702 IC95% (0,545-0,906)] con respecto al subgrupo complementario (n=818) [HR 0,927 IC95% (0,795-1,081)] resultado que tampoco fue estadísticamente significativo.

En relación con los factores dependientes de la enfermedad analizados, para SG se observó un resultado más favorable y estadísticamente significativo para las pacientes con enfermedad no-visceral (n=142; [HR 0,51 IC95% (0,33; 0,795)]) respecto al subgrupo complementario (n=801; [HR 0,94 IC95% (0,82; 1,09)]).

La tasa de respuesta objetiva según la evaluación del comité independiente tampoco mostró diferencias significativas entre los brazos del estudio: ORR del 11 % (IC95%: 8,5-13,9) en el grupo de eribulina y 11,5% (IC95%: 8,9-14,5) en el grupo de capecitabina.

Los datos de calidad de vida de las pacientes no mostraron cambios clínicamente relevantes durante el estudio, ni tampoco diferencias entre los tratamientos.

Seguridad

El perfil de seguridad de eribulina se basa en los datos procedentes de 1.503 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis autorizada en cinco estudios fase II y en dos de fase III [6].

En el total de los estudios, los acontecimientos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con eribulina fueron neutropenia (57%), fatiga/astenia (48,1%), alopecia (44,7%), neuropatía periférica (36%), náuseas (33,9%), leucopenia (29,3%), anemia (20,7%), pirexia (20,4%), estreñimiento (19,7%), mialgia/artralgia (19,5%) y pérdida de peso (11,4%).

La mielosupresión parece ser dosis dependiente, no acumulativa y reversible y principalmente se manifiesta como neutropenia. La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia grave (<0,5 x 10⁹/l) fue de 8 días. La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en < 1% de las pacientes que recibieron eribulina.

Se desarrolló neuropatía periférica de grado 3 o 4 en el 7,7% de las pacientes con cáncer de mama tratadas con eribulina. En los ensayos clínicos, las pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta neuropatía. En las pacientes con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de la misma de grado 3 emergente fue del 14%.

Hubo 21 muertes descritas como no asociadas a la enfermedad en el conjunto de dos estudios fase II y el estudio pivotal fase III. De ellas 7 fueron consideradas posible o probablemente relacionadas con el tratamiento (3 de ellas fueron debidas a infecciones).

Respecto a los hallazgos de laboratorio, la hipofosfatemia fue el más frecuente (6%), seguido de hiperglucemia (4%). Dentro de las

alteraciones hematológicas, el recuento anormal absoluto de neutrófilos fue el más afectado (60% de las pacientes).

No hubo reacciones de anafilaxia aunque sí hipersensibilidad a la primera dosis en el 1% de las pacientes.

El 12% de las pacientes experimentó alguna reacción adversa que condujo a la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,3%). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 85,5 días (después de 4 ciclos).

El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada (>65 años) fue similar al de las pacientes que tenían ≤ 65 años excepto por la astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad.

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Dichos ajustes, así como otra información relevante en cuanto a advertencias de uso o contraindicaciones, se encuentran disponibles en la ficha técnica [5].

El perfil de seguridad de eribulina y capecitabina comparado en el estudio 301 muestra una frecuencia de aparición de reacciones adversas del 84,6% para eribulina frente a 77,1% para capecitabina y una frecuencia de reacciones adversas graves del 17,5% vs. 21,1% respectivamente. Un 7,9% de los pacientes interrumpió permanentemente el tratamiento en el brazo de eribulina debido a reacciones adversas (vs. 10,4% en el brazo de capecitabina). La frecuencia de interrupciones debidas a reacciones adversas fue del 1,8% en el brazo de eribulina vs. 0,2% en el brazo de capecitabina y de reducciones de dosis del 32% vs. 31,9% respectivamente.

DISCUSIÓN

La indicación actualmente autorizada para eribulina es la de *«tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no se consideraran adecuados para las pacientes»*. Así, hoy en día eribulina estaría indicada como tratamiento de al menos 2ª línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Tanto las antraciclinas como los taxanos deben haber sido previamente administrados, en la medida en que ambos son tratamientos de primera elección. Estos criterios son la consecuencia del diseño y, más concretamente, de los criterios de inclusión de los estudios clínicos 305 (EMBRACE) y 301.

El desarrollo clínico de eribulina, tal y como ocurre para un gran número de medicamentos oncológicos, ha ido avanzando desde las últimas líneas de tratamiento hacía líneas más tempranas. Los dos estudios pivotaes que han dado lugar a la indicación actualmente autorizada poseen un diseño similar si bien, se diferencian fundamentalmente en el número de líneas de tratamiento previas para la enfermedad avanzada que habían recibido las pacientes.

El estudio 305, demostró la superioridad en términos de SG de eribulina frente al tratamiento de elección del médico en una población altamente pretratada y en un avanzado estado de progresión de la enfermedad (tal y como reflejan los datos sobre tratamientos recibidos previamente y el porcentaje de mujeres con metástasis en hígado y pulmón). Un 55% de las pacientes incluidas en el brazo de eribulina recibieron 3 o más líneas de quimioterapia

para enfermedad avanzada y el 72% y 40% de las pacientes ya habían sido tratadas con capecitabina y vinorelbina, respectivamente.

Parece, pues, que los pacientes reclutados en el estudio EMBRACE representan una población con una alta necesidad de nuevos tratamientos, dentro de la cual se podrían identificar algunos subgrupos de pacientes que pudieran obtener un mayor beneficio. Cuando se analiza uno a uno estos subgrupos (aunque solo en el caso del tratamiento previo o no con capecitabina, este análisis estaba predefinido), podemos observar lo siguiente:

De este estudio se desprende que eribulina es eficaz en pacientes con tumores de mama taxano-resistentes (definido como progresión durante o en los 60 días después de la última dosis de tratamiento con taxanos). Aunque la diana terapéutica de eribulina es la misma que la de taxanos, el sitio de unión es diferente. En este subgrupo de pacientes (n=421; el 51% del total) el efecto sobre supervivencia global no fue tan claro [HR 0,90 (95% IC 0,71; 1,14)], como se mostró en las pacientes que no eran refractarias a taxanos [HR 0,73 (95% IC 0,56; 0,96) n=341]. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones propias de este tipo de análisis de subgrupos (no diseñados para mostrar diferencias, tamaño muestral pequeño), se ve, al contrario que en la SG, un efecto a favor de eribulina en variables secundarias en aquellas pacientes refractarias a taxanos [SLP HR 0,768 (95% IC 0,609; 0,967)]. En modelos experimentales in vitro se ha demostrado que no existe resistencia cruzada entre ellos ya que células tumorales resistentes a taxanos mantenían su sensibilidad al efecto de la eribulina. Este dato es relevante ya que en la actualidad las pacientes candidatas a recibir eribulina ya han sido tratadas con taxanos, ya sea en adyuvancia o en las líneas iniciales de tratamiento del cáncer de mama. Se ha sugerido que algunas pacientes refractarias a paclitaxel o docetaxel podrían beneficiarse de un nuevo tratamiento con un taxano diferente [10]. Por ello, no se considera apropiado restringir el uso de eribulina en este subgrupo, sobretodo en pacientes que carezcan de otras alternativas. La decisión de tratar a las pacientes no debería basarse en su refractariedad o no a antraciclinas o taxanos en los regímenes quimioterápicos previos.

En lo que a mujeres refractarias a antraciclinas respecta, el análisis de subgrupos sugirió un beneficio mayor que para el subgrupo de taxanos [6]. Además, no debería esperarse resistencia cruzada debida al mecanismo de acción.

En el caso de vinorelbina y gemcitabina, los resultados son justamente los contrarios que en taxanos y antraciclinas [6]. El grupo refractario es el que mayor beneficio obtiene, aunque en el subgrupo de gemcitabina las diferencias entre uso previo o no y refractariedad de las pacientes no resultaron estadísticamente significativas en ningún caso. Únicamente podría plantearse un mayor beneficio en aquellas pacientes pretratadas con vinorelbina o en los refractarios a la misma, si bien, la evidencia disponible y el tamaño de los grupos no permiten hacer recomendaciones firmes en este sentido [6].

Mención aparte merece el grupo de las pacientes tratadas con capecitabina (n=559; 73,4% de la población total). Centrando los resultados en la SG, se observa un mayor beneficio en las previamente tratadas con capecitabina [HR 0,787 (IC95% 0,645-0,961)] al contrario que en aquellas no previamente tratadas con capecitabina [HR 0,865 (IC95% 0,606-1,233)]. El mismo argumento expuesto anteriormente para el subgrupo de los taxanos podría ser aplicado, aunque existen algunas diferencias. Primero, los datos de SLP siguen apuntando a que solo las pacientes pretratadas con capecitabina [HR 0,679 (IC95% 0,557-0,828)] se beneficiarían del tratamiento, frente a las pacientes naïve [HR 1,030 (IC95% IC 0,731-1,453)]. Y segundo, taxanos, antraciclinas y capecitabina/vinorelbina podrían ser considerados como alternativas

disponibles para las primeras líneas de tratamiento, por lo que aquellas pacientes que ya los hubiesen recibido podrían beneficiarse del tratamiento con eribulina, mientras que aquellas no tratadas con capecitabina serían aún susceptibles de recibir dicho fármaco.

Cabe resaltar, además, que al dividir a las pacientes en función del número de regímenes previos de quimioterapia utilizados en estadio avanzado, y considerando sólo aquellos con un tamaño muestral suficiente, se observó que el mayor beneficio en términos de SG se obtuvo para el subgrupo de pacientes con 3 regímenes previos(*).

El estudio 301 por su parte, reclutó en su mayoría pacientes que habían recibido una única línea de tratamiento previa para la enfermedad avanzada. Los resultados no demostraron la superioridad de eribulina frente a capecitabina (objetivo primario del estudio) en términos de las variables primarias del estudio (SG y SLP). Sin embargo, pese a que una reducción del riesgo de muerte del 12% no fue suficiente para alcanzar significancia estadística frente a capecitabina y pese a que no se planeó a priori un análisis de no inferioridad, los análisis llevados a cabo muestran a SLP como una variable lo suficientemente robusta como para concluir que no existen diferencias clínicamente relevantes entre los brazos del estudio en base a los resultados observados [HR 0,977 IC95% (0,857-1,114)].

Hasta este momento, eribulina ha demostrado proporcionar beneficio en las últimas líneas de tratamiento, aumentando la supervivencia de los pacientes de manera clínicamente relevante respecto al tratamiento de elección del médico. En una línea anterior (al menos segunda línea de la enfermedad avanzada), los resultados del estudio 301 nos permiten afirmar que eribulina y capecitabina se posicionan como alternativas terapéuticas, si bien considerando los resultados del estudio EMBRACE, la experiencia de uso y manejo acumulado con capecitabina (además de factores como la vía de administración o el coste) se recomienda el uso de eribulina en pacientes que hayan fracasado al menos a dos líneas previas de tratamiento para la enfermedad avanzada y que hayan sido pretratadas con antraciclina, taxanos y capecitabina.

En lo que a la población estudiada concierne, si tenemos en cuenta el diseño de ambos estudios de manera conjunta, la mayoría de las pacientes estudiadas fueron HER2 negativo. Además, una de las mayores limitaciones es la falta de datos de uso concomitante con medicamentos anti HER2. En base a esto, podría parecer razonable intentar restringir el tratamiento a estas pacientes, dado también que desde un punto de vista clínico podrían ser el subgrupo de pacientes candidatas.

Sin embargo, mientras que los resultados del estudio 301 muestran un efecto de mayor magnitud en términos de SG para las pacientes HER2 negativas [HR 0,838 IC95% (0,715-0,983)] frente a las HER2 positivas [HR 0,965 IC95% (0,688-1,355)], los resultados en estos subgrupos en el estudio 305 muestran, una tendencia opuesta. El análisis de subgrupos mostró un efecto de mayor magnitud para SG en la población HER2 positiva en este subgrupo [HR 0,594 IC95% (0,389-0,907)] frente al subgrupo complementario [HR 0,849 IC95% (0,695-1,036)].

La falta de consistencia en los resultados observados entre los estudios 301 y 305 en relación con los subgrupos HER2 positivo y negativo impide extraer conclusiones acerca de una posible diferente eficacia. Un análisis conjunto de los datos de ambos estudios (pooled analysis), aunque cuestionable desde un punto de vista metodológico, no solo por las diferentes poblaciones evaluadas en ambos estudios, sino también por los diferentes tamaños de muestra de los subgrupos estudiados, mostró un efecto de similar magnitud para las pacientes HER2 positivas y HER 2 negativas tanto en

términos de SG ([HR 0,82, IC95% (0,62; 1,06)] y [HR 0,84, IC95% (0,74; 0,95)] respectivamente) como de SLP ([HR 1,02, IC95% (0,78; 1,34)] y [HR 0,84, IC95% (0,74; 0,95)], respectivamente). En base a estos datos se puede concluir que no hay diferencias relevantes en eficacia de eribulina en los subgrupos de pacientes con marcador HER2 positivo y negativo.

En cuanto a otros subgrupos de interés, el efecto se mostró mayor para las pacientes triple negativo [HR 0,702 IC95% (0,545-0,906)] en comparación con el subgrupo sin estatus triple negativo ([HR 0,927 IC95% (0,795-1,081)] en el estudio 301, mientras que en el estudio 305 el efecto fue menor en las pacientes triple negativo (n= 144) [HR 0,89 (95%CI: 0,60; 1,32)] que en el subgrupo complementario (n= 572) [HR 0,77 95% CI (0,63; 0,95)].

Teniendo en cuenta, las limitaciones derivadas del relativo bajo tamaño de muestra de algunos subgrupos y principalmente, la falta de consistencia en los resultados observados respecto al estatus HER2, o triple negativo no parece adecuado restringir el tratamiento en ninguno de estos subgrupos.

De nuevo, la tendencia a una mejor eficacia observada en pacientes sin metástasis visceral en el estudio 301 no se vio respaldada por los resultados del estudio 305, en el que se observó una tendencia opuesta.

CONCLUSIÓN

Considerando toda la evidencia disponible y ante la complejidad de establecer un diagrama de líneas de tratamiento a seguir en el cáncer de mama avanzado y metastásico parece razonable concluir que las pacientes candidatas al tratamiento con eribulina son aquellas que, cumpliendo las condiciones de la indicación autorizada, hayan recibido además capecitabina en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fuesen adecuados. En cuanto a vinorelbina, no existe una comparación directa entre ambos en 2ª línea o posteriores, por lo que la elección del tratamiento debería depender de las características de los pacientes y otros factores relevantes.

Debe tenerse en cuenta que la expectativa de vida de las pacientes debe ser de al menos 3 meses y, a priori, deben poder tolerar el tratamiento con eribulina.

Hasta el momento no se ha descrito ningún biomarcador que permita identificar a pacientes en las que el tratamiento con eribulina puede ser especialmente eficaz o seguro.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizado el análisis económico, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento de eribulina.

REFERENCIAS

1. Asociación Española contra el cáncer. Disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx> (Acceso enero 2015)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®. Breast Cancer

3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr; 49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. Epub 2013 Feb 26.

4. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii11–vii19, 2012.

5. Ficha técnica de Halaven. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf (Acceso enero 2015).

6. Assessment Report For Halaven (Eribulin). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002084/WC500105115.pdf (Acceso abril 2013).

7. Pean E, Kklar S, Berglund EG, Salmonson T, Borregaard J, Hofland KF, Ersbøll J, Abadie E, Giuliani R, Pignatti F. The European medicines agency review of eribulin for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1; 18(17):4491-7.

8. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12; 377(9769):914-23.

9. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Wanders J, Olivo MS, He Y, and Dutcus CE: 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. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl):Abstract nr S6-6.

10 Palmieri C, Krell J, James CR, Harper-Wynne C, Misra V, Cleator S, Miles D. Rechallenging with anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Oct;7 (10):561-74.

(*) Datos no publicados contenidos en los informes de evaluación.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo de Evaluación de Novedades Terapéuticas en Oncología de la Comunidad de Madrid

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.