



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	ERIBULINA
Nombre comercial y presentación:	▲ HALAVEN (Eisai Europe Ltd) Vial con 0,88 mg de eribulina base/2 ml (0,44 mg/ml) PVL + 4 % (IVA) = 416 €
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización EMA:	23/05/2011
Código ATC:	L01XX41
Excipientes de declaración obligatoria:	Etanol anhidro, agua para inyectables, ácido clorhídrico (para ajustar el pH), hidróxido sódico (para ajustar el pH)
Conservación:	Tª ambiente (vial intacto)

INTRODUCCIÓN ^{1,13}

A nivel mundial, más de un millón de mujeres son diagnosticadas cada año de cáncer de mama, el tumor diagnosticado con mayor frecuencia en mujeres y la principal causa de muerte en la población femenina mundial. Una reciente estadística global del cáncer demostró que en 2008 el 23 % de los nuevos casos de cáncer lo fueron de mama, siendo este tumor el responsable del 14 % de los fallecimientos por cáncer.

La mejoría en los métodos de detección y de tratamiento del cáncer de mama han hecho descender la incidencia de muertes por dicha causa en algunos países europeos y Norteamérica en los últimos 25 años, pero el cáncer metastásico sigue siendo un problema relevante, ya que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama desarrollan metástasis con posterioridad.

A pesar de las mejoras producidas en el tratamiento de este tumor, incluyendo avances en medicina molecular, así como un mejor conocimiento de la biología de las células tumorales, la quimioterapia sistémica continúa siendo básica para tratar el cáncer de mama metastásico, especialmente los casos hormono-refractarios, los receptores hormonales negativos y la enfermedad metastásica de progresión rápida.

Entre los fármacos citostáticos disponibles, los considerados como más activos frente al cáncer de mama son los taxanos y las antraciclinas. Pero no son efectivos para todos los pacientes, y además pueden presentar importantes reacciones adversas.

Hasta el momento, la capecitabina y la vinorelbina eran los dos únicos fármacos aprobados como monoterapia en cáncer de mama metastásico resistente a un taxano y una antraciclina, tanto en Europa como en los EEUU. Pudo existir un tercero, pero en 2008 la EMEA rechazó la comercialización de ixabepilona por su desfavorable balance beneficio/riesgo debido al riesgo de producir neuropatía periférica.

Por ello, es muy importante disponer de nuevos tratamientos efectivos, bien tolerados y que demuestren un beneficio en términos de supervivencia, especialmente para los pacientes con enfermedad terminal refractaria a los tratamientos anteriores.

Esta búsqueda de nuevos tratamientos llegó hasta el fondo marino de Japón, donde se encuentran las esponjas de la especie *Halichondria okadai*, de la que se obtienen las halicondrinas, siendo eribulina (ERI) el primer principio activo de este grupo aprobado para su uso en humanos.

INDICACIONES APROBADAS ²

La monoterapia con ERI está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

CONTRAINDICACIONES ²

ERI está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Lactancia

MECANISMO DE ACCIÓN ²

ERI 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 okadai*.

ERI inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. ERI ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina, que da lugar al bloqueo del ciclo celular G₂/M, el desbaratamiento de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado.

FARMACOCINÉTICA ^{1-3, 11}

ERI tiene una farmacocinética lineal para dosis de 0,25 a 4 mg/m². La variabilidad de la exposición sistémica al fármaco, medida a través de su área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC) es elevada, con un coeficiente de variación medio del 45 %.

Distribución

ERI se caracteriza por una fase de distribución rápida seguida de una fase de eliminación prolongada. Tiene un gran volumen de distribución (rango de medias: 43 a 114 l/m²).

ERI se une débilmente a las proteínas del plasma, oscilando entre un 49 % y un 65 %.

Metabolismo

No hay metabolitos importantes de la ERI en seres humanos, representando las concentraciones de metabolitos < 0,6 % del compuesto original.

Eliminación

ERI tiene un aclaramiento bajo (rango de medias: 1,16 a 2,42 l/h/m²). La vida media de eliminación es de unas 40 h. No se observa ninguna acumulación significativa de ERI con la administración semanal.

ERI se elimina inalterada, principalmente mediante excreción biliar, desconociéndose aún la proteína de transporte que interviene en la excreción. Es de destacar que la EMA ha solicitado al fabricante del medicamento, como parte del plan de gestión de riesgos, que intente identificar dichos transportadores, con el fin de poder predecir potenciales interacciones con otros fármacos a ese nivel.

El aclaramiento renal no representa una vía de eliminación significativa de ERI.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ^{1-3, 12}

La dosis recomendada de ERI como solución lista para usar es de 1,23 mg/m² de ERI base (equivalente a 1,4 mg/m² de mesilato de ERI), que se debe administrar por vía IV durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. En este informe, todos los datos de posología están referidos a ERI base.

Forma de administración: se puede diluir la dosis en un máximo de 100 ml de ClNa 0,9 % (no debe diluirse en glucosa 5 %). Antes de la administración debe garantizarse un buen acceso venoso periférico o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de ERI sea vesicante o irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático.

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos, por lo que se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticosteroides.

Periodo de validez en uso

- Si no se utiliza inmediatamente, ERI como solución sin diluir en una jeringa no debe conservarse durante más de 4 h a 25° C y luz ambiente, o más de 24 h entre 2° C y 8° C.
- Las soluciones diluidas de ERI no deben conservarse durante más de 24 h entre 2° C y 8° C (según ficha técnica). Pero la EMA deja abierta la posibilidad de preparar la dilución en condiciones asépticas controladas y validadas, siendo entonces el preparador el responsable de fijar la validez de la mezcla siempre que esté garantizada la estabilidad físico-química.

Riesgo de sobredosificación

En España, al igual que en otros países de la Unión Europea, la dosificación de ERI, tanto en la ficha técnica como en el etiquetado, se expresa en términos de **eribulina base**, siguiendo las normativas europeas. Los viales contienen **0,88 mg/2 ml** y la dosis recomendada de **1,23 mg/m²**.

En Suiza y los Estados Unidos, en cambio, se registró como **eribulina mesilato**, siguiendo el mismo criterio utilizado por los autores del ensayo clínico EMBRACE. El contenido de cada vial es de **1 mg/2 ml**, y la dosis recomendada de **1,4 mg/m²**.

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España) y el Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO) han publicado una advertencia acerca del riesgo de que se produzcan errores en la dosis cuando se prepare este medicamento, motivados por confusiones entre sal (mesilato) y base. Podría ocurrir que el oncólogo prescriba una dosis de 1,4 mg/m² (dosis en términos de eribulina mesilato), siguiendo la posología del ensayo pivotal, y el Servicio de Farmacia prepare la medicación del paciente basándose en que cada vial contiene 0,88 mg/2 ml (en términos de eribulina base). El resultado sería una mezcla citostática con dosis superior a la deseada. Las diferencias en el etiquetado actual son las siguientes:

En EEUU:



En Europa:



Por todo ello, desde ISMP-España y GEDEFO se han hecho varias recomendaciones a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

- a) Modificación del etiquetado del vial, que indique: “Cada vial de 2 ml contiene 0,88 mg de eribulina (equivalente a 1 mg de mesilato de eribulina)”
- b) Advertir de este riesgo a los profesionales sanitarios que manejan este medicamento, efectuando las siguientes recomendaciones:
 - La dosificación de eribulina en todo el circuito de utilización del medicamento (prescripción, preparación, etiquetado, etc.) debe realizarse en términos de eribulina base.
 - El protocolo del programa informático de citostáticos se debe configurar especificando que el vial de 2 ml contiene 0,88 mg de eribulina base y que la dosis es de 1,23 mg/m² de eribulina base.
 - Se debe advertir de este problema a los profesionales sanitarios que manejan este medicamento.

Reducción de la dosis durante la terapia

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el re-tratamiento se muestran en la siguiente tabla:

Reacción adversa tras la administración previa de ERI	Dosis recomendada (expresada en ERI base)
Hematológica	0,97 mg/m ²
RAN < 500/mm ³ que dura más de 7 días	
Neutropenia con RAN < 1000/mm ³ complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas < 25000/mm ³ .	
Trombocitopenia con plaquetas < 50000/mm ³ complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica	0,62 mg/m ²
Cualquiera de grado 3 ó 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica	Considerar suspensión
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ² .	
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ² .	

Se recomienda no volver a incrementar la dosis de ERI después de haberla reducido.

Retrasos de la administración durante la terapia

La administración de ERI debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- . Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000/mm³
- . Plaquetas < 75000/mm³
- . Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4

Pacientes con insuficiencia hepática

• Insuficiencia hepática por metástasis

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) se recomienda utilizar 0,97 mg/m², y si es moderada (Child-Pugh B) se deberán utilizar 0,62 mg/m², en ambos casos con el esquema de tratamiento arriba mencionado. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de dosis más marcada.

• Insuficiencia hepática por cirrosis

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

En Europa no se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En caso de insuficiencia renal grave (Cl_{CR} < 40 ml/min) puede ser necesaria una reducción de la dosis, estando aún por determinar la dosis óptima para este grupo de pacientes.

En los EEUU, en cambio, la FDA sí ha aprobado un ajuste de dosis en pacientes con Cl_{CR} de 30-50 ml/min. La dosis recomendada es de 0,97 mg/m².

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente.

EFICACIA CLINICA ^{1-5, 8-11}

El programa de desarrollo de ERI incluye 3 ensayos clínicos en fase I; 2 estudios en fase II (estudios 201 y 211) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y, finalmente, un único estudio pivotal, de fase III, que es el estudio EMBRACE.

Estudio EMBRACE (estudio pivotal).

Es un ensayo clínico de fase III realizado en 762 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que habían sido tratadas previamente con múltiples esquemas de quimioterapia (mediana 4) incluyendo una antraciclina y un taxano.

El objetivo principal de este estudio era comparar la supervivencia global (SG) en las pacientes tras recibir ERI o un tratamiento de elección del médico (TEM) que podía consistir en quimioterapia, tratamiento hormonal o terapia biológica aprobados para el tratamiento del cáncer y usados como monoterapia; o bien tratamiento de soporte o radioterapia.

En el Anexo 1, al final de este informe, se pueden ver los datos de este estudio en cuanto a: diseño y objetivos; características de la población (incluyendo criterios de inclusión y exclusión); grupos, pautas de tratamiento y seguimiento de las pacientes; variables de medida de la eficacia utilizadas y resultados obtenidos.

Algunas cuestiones a comentar sobre este estudio son las siguientes:

- El número de pacientes inicialmente previsto era menor (630) pero fue modificado tras una evaluación de la tasa de eventos (muertes) realizada 15 meses después del reclutamiento de la primera paciente. El posible incremento estaba pre-especificado en el protocolo y tenía por objeto alcanzar antes el número de muertes requeridas.
- Los grupos del estudio están correctamente balanceados en cuanto a sus características basales, a pesar de algunas pequeñas diferencias favorables a ERI, y las pérdidas aparecen bien descritas. La elevada proporción de pacientes con metástasis hepáticas (alrededor de un 60%) y pulmonares (casi el 40%) indica que la población de pacientes se encontraba en un estadio de la enfermedad muy avanzado.

- La variable principal de valoración de la eficacia en este estudio era la SG y entre las variables secundarias analizadas las más importantes fueron: la tasa de supervivencia a 1 año; la supervivencia libre de progresión (SLP); y la tasa de respuesta objetiva del tumor (TROT).
- Se trata de un estudio abierto; sin embargo, el equipo del promotor permanecía ciego para los datos de SG hasta el cierre de la base de datos para así evitar posibles sesgos. Un análisis intermedio (para valorar datos de seguridad y eficacia de ERI y determinar si el estudio podía continuar según lo previsto) era realizado por un comité independiente y el promotor no tenía acceso a los datos de ese análisis.
- El diseño abierto del estudio se consideró válido para la valoración de la SG (variable principal), sin embargo la valoración de la respuesta del tumor era realizada por un grupo de revisores independientes (además de por los investigadores) que eran ciegos en cuanto a la identidad de las pacientes y la asignación del tratamiento. Esta doble valoración se realizaba en el caso de las variables secundarias SLP y TROT.
- Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas favorables a ERI frente a TEM en la variable principal y en las 3 variables secundarias, con excepción de la SLP en la revisión independiente (no en la de los investigadores) en la que aunque la tendencia era favorable a ERI la diferencia no era significativa.
- Como los resultados obtenidos en el análisis primario (los expuestos en la tabla del Anexo 1) fueron obtenidos cuando solo se había producido un 55% de eventos (muertes), las Agencias Reguladoras de Europa y Estados Unidos (EMA y FDA) requirieron un nuevo análisis de la SG cuando se hubiera producido más de un 70% de muertes (este análisis no estaba pre-especificado en el protocolo). Ese análisis, actualizado, se realizó cuando se había producido un 77% de muertes, y el resultado confirmó que las pacientes del grupo de ERI tenían un incremento estadísticamente significativo de la SG con respecto al grupo de TEM: mediana de SG 13,2 meses (IC 95%: 12,1 – 14,4) frente a 10,5 meses (IC 95%: 9,2 – 12) [HR (IC 95%): 0,81 (0,67 – 0,96) // p = 0,014]. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento del ensayo, en cuanto a la SG, se puede ver en la siguiente gráfica:

Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global – Datos actualizados (Población ITT)

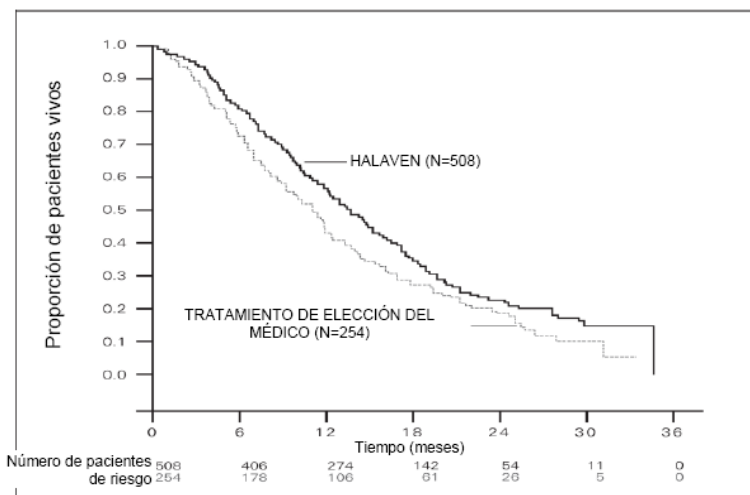
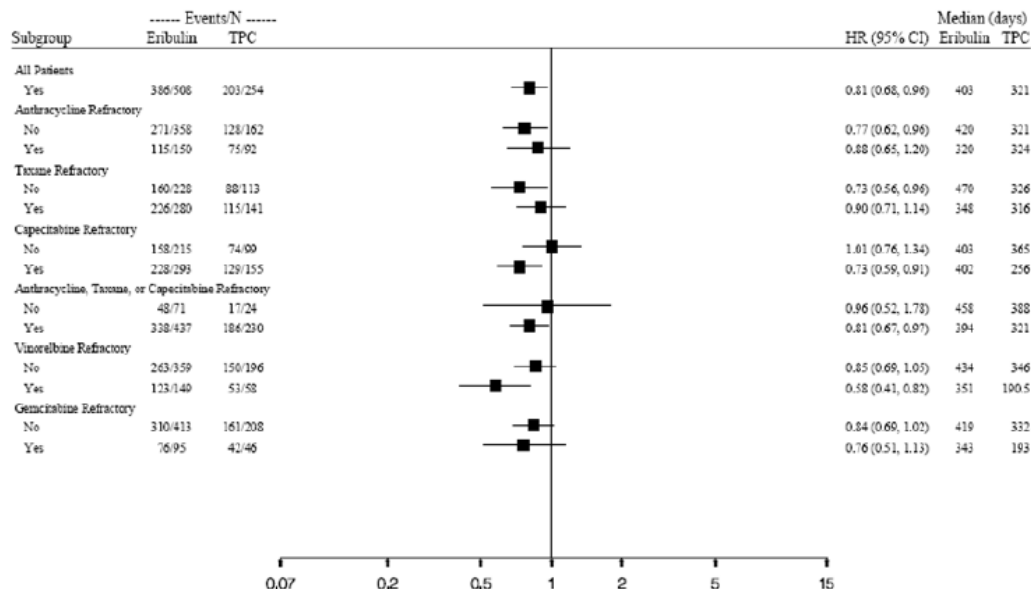


Figura obtenida de la ficha técnica de Halaven® (eribulina)

- En el informe EPAR de la EMA se muestran los datos de un análisis de supervivencia por subgrupos en el que se compara el efecto de ERI frente a TEM sobre la SG en pacientes del Estudio EMBRACE refractarias (definido como progresión dentro de un período de 2 meses de tratamiento) a diversos agentes citostáticos.



Note: Hazard ratio is calculated with TPC as the reference group based on stratified Cox regression adjusted for HER2/neu status, prior capecitabine treatment and geographical region as strata.

Note: All prior episodes of chemotherapy were considered, including therapies for neo-adjuvant, adjuvant and metastatic disease. For missing dates where timing could not be determined these were considered as nonrefractory.

Note: A smaller hazard ratio is in favour of eribulin.

CI = confidence interval; HER2/neu = human epidermal growth factor receptor 2, HR = hazard ratio, ITT = intent-to-treat, TPC = treatment of physician's choice.

Figure 3: Treatment Comparison of Overall Survival (OS Update) by Chemotherapy Refractoriness (ITT population: Study 305) (Patients that Progressed Within 60 Days of Last Therapy)

Además en el mismo informe EPAR aparecen los datos de otros 2 sub-estudios del ensayo EMBRACE; en uno se comparan los datos de SLP de ERI vs TEM en pacientes refractarias o no a taxanos y en el otro sub-estudio se compara el efecto de ERI vs TEM sobre la SG, la tasa de supervivencia a 1 año, y la SLP en pacientes previamente tratadas con capecitabina frente a no tratadas (naive) con ésta.

El análisis de los resultados de estos estudios de subgrupos proporcionó los siguientes datos:

1. La SG muestra una tendencia más favorable a ERI que a TEM en prácticamente todos los subgrupos de pacientes tratadas previamente con otros citostáticos (fueran refractarios a estos o no) con la única excepción de las pacientes no refractarias a capecitabina en las que no había diferencia entre ERI y TEM: [HR (IC 95%): 1,01 (0,76 – 1,34)]. **Las pacientes que más beneficio obtenían del tratamiento con ERI eran aquellas refractarias a vinorelbina [HR (IC 95%): 0,58 (0,41 – 0,82)] y a capecitabina: [HR (IC 95%): 0,73 (0,59 – 0,91)].**
2. Un efecto favorable, a favor de ERI, se observaba en la SG y en la SLP tanto en pacientes refractarias a taxanos como en las no refractarias.

Pre-tto con TAXANOS	ERI vs TEM	
	SG	SLP
Refractarias	HR(IC 95%): 0,90 (0,71 - 1,14)	HR(IC 95%): 0,77 (0,61 – 0,97)
No refractarias	HR(IC 95%): 0,73 (0,56 – 0,96)	HR(IC 95%): 0,76 (0,58 – 0,99)

* Datos de SG obtenidos con el 77% de eventos (análisis actualizado); los de SLP con el 55% de eventos (en el análisis original realizado por el investigador).

3. ERI mostraba un efecto favorable sobre la SG y la SLP, en comparación con TEM, únicamente en las pacientes pre-tratadas con capecitabina.

Pre-tto con CAPECITABINA	ERI vs TEM	
	SG	SLP
Pre-tratadas	HR(IC 95%): 0,78 (0,64 – 0,96)	HR(IC 95%): 0,68 (0,56 – 0,83)
No pre-tratadas (naive)	HR(IC 95%): 0,86 (0,60 – 1,23)	HR(IC 95%): 1,03 (0,73 – 1,45)

* Datos de SG obtenidos con el 77% de eventos (análisis actualizado); los de SLP con el 55% de eventos (en el análisis original realizado por el investigador).

4. El subgrupo en el que ERI mostraba un efecto más positivo, de todos los estudiados, era el de las pacientes refractarias a vinorelbina.

Pre-tto con VINORELBINA	ERI vs TEM	
	SG	SLP
Refractarias	HR(IC 95%): 0,58 (0,41 - 0,82)	—
No refractarias	HR(IC 95%): 0,85 (0,69 – 1,05)	—

* Datos de SG obtenidos con el 77% de eventos (análisis actualizado)

Consideraciones sobre la eficacia clínica

- La eficacia clínica de ERI se basa principalmente en los resultados de un único estudio pivotal (Estudio EMBRACE), de fase III, en el que ERI administrada como monoterapia ha demostrado mejorar la SG, cuando se compara con otros tratamientos citostáticos posibles, elegidos por el médico, en pacientes con cáncer de mama metastásico tratado previamente con múltiples esquemas.
- El estudio EMBRACE es el primer gran estudio con un agente único (sea citostático o biológico) que muestra un incremento significativo sobre la supervivencia en este tipo de pacientes.
- Más del 80% de las pacientes del estudio pivotal de ERI tenía tumores HER-2 negativo por lo que las conclusiones de ese estudio solo pueden aplicarse a pacientes con tumores de ese tipo.
- Solo un 8% de las pacientes del ensayo clínico EMBRACE tenía una puntuación ECOG = 2.
- En un análisis retrospectivo de subgrupos del ensayo EMBRACE las pacientes tratadas con ERI que habían recibido un número ≤ 3 esquemas previos de tratamiento con quimioterapia parecían tener un mayor beneficio sobre la SG que aquellas que recibían más de 3.
- Actualmente está en marcha un ensayo de fase III (Estudio 301) que investiga la eficacia de ERI comparada con capecitabina en 2ª línea de tratamiento.
- La Guía de Práctica Clínica de NCCN sobre cáncer de mama, versión 1. 2012 incluye a ERI en la relación de fármacos de elección para el tratamiento en monoterapia del cáncer de mama recurrente o metastásico. En esa misma relación aparecen antraciclinas, taxanos, anti-metabolitos (capecitabina y gemcitabina) y vinorelbina; todos ellos, igual que ERI, con categoría de evidencia 2A.

SEGURIDAD ^{2, 3, 5}

El perfil de seguridad de ERI se basa en datos de 827 pacientes con cáncer de mama incluidos en tres ensayos clínicos, dos de fase II y uno de fase III. Todos ellos recibieron la dosis recomendada de ERI.

Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$), independientemente de su grado, fueron las siguientes:

Fatiga + astenia	59,9 %	Pirexia	23,9 %	Tos	16,4 %
Neutropenia	55,3 %	Anemia	22,6 %	Dolor de espalda	15,2 %
Alopecia	50,5 %	Leucopenia	22,5 %	Dolor en extremidades	11,7 %
Neuropatía periférica	41,5 %	Vómitos	20,6 %	Edema periférico	10,9 %
Náuseas	39,8 %	Cefalea	20,4 %	Parestesia	10,9 %
Estreñimiento	27,7 %	Diarrea	20 %	Infección tracto urinario	10,8 %
Disminución del apetito	24,9 %	Disnea	17,4 %	Dolor óseo	10,6 %
Artralgias y mialgias	23,2 %	Pérdida de peso	16,6 %	Inflamación de mucosas	10,5 %

A continuación se exponen sólo las reacciones adversas de grado 3 y 4 producidas con una frecuencia ≥ 1 %:

Neutropenia	48,3 %
Leucopenia	14 %
Fatiga/astenia	8,4 %
Neuropatía periférica	6,9 %
Neutropenia febril	4,6 %
Anemia	1,4 %
Inflamación de las mucosas	1,3 %
Náuseas	1,1 %
Aumento de alanina-amino-transferasa	1,1 %

Reacciones adversas particulares

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa. El tiempo medio hasta el nivel más bajo (nadir) fue de 13 días, y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ($< 500/\text{mm}^3$) fue de 8 días. El 13 % de los pacientes tratados con ERI tuvieron neutropenia grave durante más de 7 días. El 18 % de los pacientes tratados con ERI en el ensayo de fase III recibieron filgrastim (G-CSF). La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en < 1 % de los pacientes que recibieron ERI.

De las reacciones adversas hematológicas, hay dos que se producen con mayor frecuencia con ERI respecto a los tratamientos habituales: leucopenia (57 % vs. 33 %; $p < 0,0001$) y agranulocitosis (5 % vs. 2 %; $p = 0,0389$).

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica fue la reacción adversa que con mayor frecuencia (4 %) motivó la suspensión del tratamiento con ERI en los ensayos clínicos. Se produjo además con mayor frecuencia con ERI que con los tratamientos habituales (26 % vs. 11 %; $p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 85 días (después de 4 ciclos).

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7 % de los pacientes tratados con ERI. Los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en los ensayos sin esta afección. En los pacientes con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 10 %.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad de ERI en pacientes de edad avanzada (> 65 años) fue similar al de los pacientes más jóvenes. No se recomienda ajustar la dosis en ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con ALAT o ASAT > 3 x LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5$ x LSN también presentaron una incidencia mayor de neutropenia de ambas reacciones adversas.

Precauciones de empleo

Hematología

La mielosupresión depende de la dosis y se manifiesta principalmente como neutropenia. Deben controlarse los recuentos de sangre completa en todos los pacientes antes de cada dosis de ERI. El tratamiento con ERI deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$.

Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones posológicas descritas anteriormente.

La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente.

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis.

En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

Prolongación del intervalo QT

En un ensayo no controlado, abierto, de ECG (26 pacientes), se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de ERI, sin que se observase prolongación QT en el día 1.

Se recomienda una monitorización del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, medicamentos que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarítmicos de clase Ia y III, y anomalías electrolíticas.

Deberá corregirse la hipopotasemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con ERI, y monitorizarse ambos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con ERI en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Uso combinado con terapia anti- HER2

No existe experiencia de utilización de ERI en combinación con terapias anti- HER2 (trastuzumab o lapatinib) en ensayos clínicos.

Excipientes

ERI contiene pequeñas cantidades de etanol, menos de 100 mg por dosis.

Riesgo de sobredosificación

Este tema se describe con detalle en el apartado de Posología.

Interacciones

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la ERI

ERI se elimina principalmente (hasta el 70 %) mediante excreción biliar. Una inhibición completa del transporte podría, en teoría, originar un aumento superior a tres veces las concentraciones plasmáticas.

No se recomienda utilizar fármacos inhibidores de las proteínas de transporte hepático tales como ciclosporina, ritonavir, saquinavir, lopinavir, efavirenz, emtricitabina, verapamilo, claritromicina, quinina, quinidina, disopiramida, etc.

No se recomienda el tratamiento concomitante con fármacos y sustancias inductoras enzimáticas tales como rifampicina, carbamazepina, fenitoina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que es probable que éstos den lugar a una reducción importante de las concentraciones plasmáticas de ERI.

No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores del CYP3A4, a menos que sean inhibidores potentes de la glucoproteína P.

ERI no debe mezclarse con otros medicamentos, y no debe diluirse en suero glucosado 5 %.

Efectos de la ERI en la farmacocinética de otros fármacos

Datos obtenidos *in vitro* demuestran que ERI puede inhibir la enzima CYP3A4, por lo que su uso concomitante con fármacos metabolizados principalmente por CYP3A4 debe hacerse con cautela y con un estrecho control del paciente por si presenta reacciones adversas. Debe evitarse el uso concomitante de fármacos con estrecho índice terapéutico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo: No hay datos relativos al uso de ERI en mujeres embarazadas. No se debe utilizar ERI durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario.

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras ellas o sus parejas reciben ERI, y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Lactancia: ERI está contraindicada durante la lactancia, ya que no se dispone de información relativa a la excreción del fármaco o de sus metabolitos en la leche materna.

Fertilidad: Los pacientes varones deben asesorarse sobre la conservación del esperma antes de iniciar el tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad irreversible por la terapia con ERI.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

ERI puede causar reacciones adversas tales como cansancio y mareos, que pueden influir de forma leve o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se encuentran cansados o mareados.

COSTE DEL TRATAMIENTO ^{2-4, 7, 9}

En el estudio EMBRACE la mediana de la duración del tratamiento con ERI fue 3,9 meses (rango: 0,7–16,3). Si se toma como referencia ese dato se puede realizar una comparación de costes con otras alternativas (como por ejemplo los citostáticos empleados en el grupo TEM). Los datos se muestran en la siguiente tabla:

Comparación de costes de Eribulina con otras alternativas						
Medicamento						
	Eribulina 0,88 mg/2 ml vial	Vinorelbina 50 mg/5 ml vial	Vinorelbina 20 mg cáps.	Gemcitabina **** 1 g vial 200 mg vial	Capecitabina 500 mg caps. 150 mg caps.	Doxo. lip. peg. 20 mg/10 ml vial
Precio unitario *	416 €	14,2 €	43,5 €	1 g: 45,4 € // (13 €) 200 mg: 9,1 € // (2,6 €)	500 mg: 2,75 €/caps 150 mg: 0,83 €/caps	326,9 €
Posología (dosis) **	1,23 mg/m ² día 1 y 8 cada 21 días (2,1 mg)	25-30 mg/m ² /semana (42,5 – 50 mg)	60 mg/m ² /semana (100 mg)	1000 mg/m ² día 1, 8, 15 cada 21 días (1.700 mg)	1250 mg/m ² /12 h x 14 días cada 21 días (2.150 mg)	50 mg/m ² cada 28 días (85 mg)
Coste tto completo (3,9 meses) ***	<u>5 ciclos (10 dosis)</u> 12.480 €	<u>16 dosis</u> 227 €	<u>16 dosis</u> 3.480 €	<u>5 ciclos (15 dosis)</u> 1.227 € // (351 €)	<u>5 ciclos (140 dosis)</u> 1.656 €	<u>4 cic. (4 dosis)</u> 6.538 €
Coste incremental frente a tto referencia	+ 12.253 €	Referencia	+ 3.253 €	+1.000 € // (+124 €)	+ 1.429 €	+ 6.311 €

* El precio que aparece es el del PVL – 7,5% + 4% IVA en todos los fármacos excepto en el caso de Doxorubicina liposomal pegilada que es el del PVL – 15% + 4% IVA y en el de Vinorelbina 50 mg vial y Eribulina vial en los que es el PVL + 4% IVA por no ser aplicable el descuento del 7,5% en esos.

** Calculada para una superficie corporal de 1,7 m² y redondeada a la dosis más próxima que se pueda administrar.

*** Mediana de la duración del tratamiento con eribulina en el ensayo clínico EMBRACE.

**** En la fecha de redacción del informe el precio establecido para Gemcitabina en el contrato con Osakidetza es 13 € para el vial de 1 g y 2,6 € el vial de 200 mg, resultantes de aplicar el PVL – 71,4% + 4% IVA. El coste que aparece en la tabla entre paréntesis es el que se obtiene cuando se aplican los precios del contrato actual.

Si se utiliza el dato de la tasa de supervivencia a 1 año en el estudio EMBRACE que se muestra en el Anexo 1 (al final del informe), podría realizarse una estimación orientativa (no real) del coste eficacia incremental (CEI) utilizando las alternativas de menor coste (vinorelbina IV) y la de mayor coste (doxorubicina liposomal pegilada). En esa estimación se asume que la tasa de supervivencia sería la misma con todas las alternativas, lo que probablemente no es real (no se dispone de los datos de cada una de ellas por separado) pero sirve para hacer una aproximación de cuál podría ser el intervalo en que estaría comprendido el CEI con todas las alternativas. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Coste eficacia incremental (CEI) de ERI frente a la alternativa de menor coste (vinorelbina IV) y de mayor coste (doxorubicina liposomal pegilada)				
	ERI		Doxorubicina liposomal pegilada	
Coste tto completo (3,9 meses) *	<u>5 ciclos (10 dosis)</u> 12.480 €	<u>16 dosis</u> 227 €	<u>5 ciclos (10 dosis)</u> 12.480 €	<u>4 cic. (4 dosis)</u> 6.538 €
Diferencia de coste entre las alternativas	+ 12.253 €		+ 5.942 €	
NNT a un año **	10		10	
CEI de las alternativas	+ 122.530 € / año de vida ganado		+ 59.420 € / año de vida ganado	

* Mediana de la duración del tratamiento con eribulina en el ensayo clínico EMBRACE.

** NNT calculado de la diferencia entre las tasas de supervivencia a 1 año entre ERI y TEM.

EVALUACIÓN POR OTRAS FUENTES U ORGANISMOS^{5, 7, 8}

- La revista Prescrire considera que el fármaco no aporta nada nuevo ya que el incremento de la supervivencia global en 2,5 meses lleva aparejada la presencia de sus numerosos efectos adversos que pueden tener un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de las pacientes.
- NICE ha emitido recientemente una opinión desfavorable para la inclusión de ERI en las guías de tratamiento basándose en que las estimaciones realizadas para el cálculo de la SG en algunos casos son inconsistentes, y en el hecho de que no se presenta una evaluación profunda de los efectos adversos asociados con ERI. Además en un análisis coste-utilidad realizado por el NICE, en el supuesto más favorable para la eribulina, el coste por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) versus terapia de elección del médico era de 68.000 libras esterlinas (71.500 €).
- El Scottish Medicines Consortium no recomienda la utilización de ERI en el Servicio Escocés de Salud por considerar que el fabricante no ha presentado un análisis económico lo suficientemente robusto. El dictamen se emitió tras haber presentado el laboratorio fabricante un análisis coste-utilidad.

CONCLUSIONES¹⁻¹¹

- ERI es un citostático inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad después de al menos 2 regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos no fueran adecuados para la paciente.
- Más del 80% de las pacientes del estudio pivotal de ERI tenían tumores HER-2 negativos por lo que las conclusiones de ese estudio solo pueden aplicarse a pacientes con tumores de ese tipo.
- La aprobación de este fármaco se basa en la realización de un único estudio pivotal en el que ha demostrado incrementar la supervivencia global en 2,5 meses cuando se compara frente a otro tratamiento de elección del médico.
- No existen hasta la fecha ensayos clínicos que hagan una comparación directa de ERI con capecitabina o vinorelbina.
- Los efectos adversos más frecuentes con ERI son neutropenia, leucopenia, anemia, neuropatía periférica, náuseas, estreñimiento, alopecia, artralgia/mialgia, astenia y fatiga; y los más graves (grado 3/4) neutropenia, leucopenia, neuropatía periférica y astenia/fatiga. Algunas cuestiones relacionadas con la seguridad no están suficientemente clarificadas como el tiempo de resolución de la neuropatía periférica y algunas incertidumbres relacionadas con la seguridad cardíaca.
- El coste del tratamiento con ERI es notablemente superior a los fármacos alternativos.
- Su lugar más favorable podría ser el tratamiento de pacientes refractarias a capecitabina y vinorelbina que han fracasado a antraciclinas y taxanos.
- Eribulina ha sido el primer tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia global (2,5 meses) en este escenario clínico. No obstante, el perfil de efectos adversos puede limitar su uso en la práctica clínica, más si cabe teniendo en cuenta que no se ha medido el impacto sobre la calidad de vida y su elevado coste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perry CM. Eribulin. Drugs. 2011; 71(10):1321-31
2. Ficha técnica EMA 11/04/2011
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf
3. Scientific discussion EMA doc ref EMA/CHMP/5019/2011, Procedure No. EMEA/H/C/002084
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002084/WC500105115.pdf

4. 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): 914-23.
5. Éribuline - Halaven. Cancers du sein lourdement prétraités: progrès trop incertain, effets indésirables trop importants. *Rev Prescrire*. 2011; 31 (337): 816-8.
6. Eribulin mesylate (Halaven) for breast cancer. *Med Lett Drugs Ther*. 2011; 53(1362): 30-1.
7. Eribulin 0.44mg/ml solution for injection (Halaven®). Scottish Medicines Consortium SMC No. (726/11). 09 September 2011.
8. NICE Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer.
9. Eribulina en cáncer de mama localmente avanzado o metastático. GENESIS: Hospital Universitario Virgen del Rocío. Fecha 28/05/2011.
10. Movva S, Verschraegen C. Systemic Management Strategies for Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Drugs*. 2011; 71(16): 2115-29.
11. Guía de práctica clínica NCCN "Breast cancer v1.2012":
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
12. ISMP: Riesgo de sobredosificación con eribulina 26/12/11.
13. Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Ixempra.
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/Initial_authorisation/human/000930/WC500014746.pdf

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Iardía Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Josep Manuel Piera Pibernat

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 21 / ABRIL 2012

ISSN 2171-8946

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS (Ver definición de abreviaturas y variables que aparecen en la tabla en el APÉNDICE I)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)
<p>EC EMBRACE</p> <p>Cortés J et al (Lancet 2011; 377: 914 - 923).</p> <p>Período de realización: noviembre 2006 - mayo 2009.</p> <p>Financiado por Eisai.</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, abierto, paralelo, controlado, con control activo: TEM, multinacional, multicéntrico (135 centros de 19 países).</p> <p>Estudio pivotal</p> <p>Aleatorización 2:1 al grupo de ERI o TEM. Era estratificada en función de la zona geográfica; status del HER-2 y tratamiento previo con capecitabina.</p> <p>Estudio de superioridad.</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT.</p> <p><u>Objetivos:</u> El principal era comparar supervivencia global (SG) de los pacientes tratados con ERI frente a los tratados con TEM.</p> <p>Otros objetivos eran comparar entre ambos grupos: supervivencia libre de progresión (SLP); la tasa de respuesta objetiva del tumor (TROT) utilizando los criterios RECIST y la duración de la respuesta.</p>	<p>762 mujeres eran elegibles para aleatorización. De ellas 508 asignadas al grupo de ERI y 254 al de TEM.</p> <p>Edad: 27-85 años (media: 55,2 años).</p> <p>Características demográficas en los grupos bien balanceadas.</p> <p>Las pacientes habían sido profusamente pre-tratadas, (mediana 4 esquemas de QT) y el 73% habían recibido capecitabina previamente.</p> <p>Aproximadamente un 16% eran HER-2 positivo.</p> <p>El 51% de las pacientes tenía metástasis que afectaban a ≥ 3 órganos. Sitios más habituales eran el hueso y el hígado.</p> <p>El 8% de las pacientes tenían un valor de ECOG = 2.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Edad ≥ 18 años; cáncer de mama confirmado histológica o citológicamente; haber recibido 2-5 esquemas de QT previamente (de ellos al menos 2 para tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica) incluyendo una antraciclina y un taxano; ser refractarias al último de QT recibido (progresión en ≤ 6 meses desde este); función adecuada de la médula ósea, renal y hepática; un valor ECOG: 0-2; y una expectativa de vida ≥ 3 meses.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Participar en EC previo con ERI; recibir fármacos en investigación en 4 semanas previas; tratamiento con QT, RT, trastuzumab o terapia hormonal en las 3 semanas anteriores; existencia de metástasis cerebrales (a menos que hayan sido tratadas y estables); terapia anticoagulante con warfarina o similares; fallo cardiovascular significativo en los 6 meses previos; neuropatía de grado ≥ 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ERI (n = 508) 1,4 mg/m² de ERI-mesilato (equivalente a 1,23 mg/m² de ERI base) por vía IV los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. • TEM (n = 254) Definido como QT o tratamiento hormonal o terapia biológica aprobados para el tratamiento del cáncer y usados en monoterapia; o bien tratamiento de soporte o RT administrados según la práctica local. <p>En el momento de la aleatorización el % de pacientes refractarias a taxanos era del 81%; a capecitabina el 68% y a antraciclina el 58%; además un 81% habían recibido RT.</p> <p>El brazo de TEM consistía en QT en el 96% de los casos (resultante de recibir vinorelbina el 25% de los pacientes del grupo; el 19% gemcitabina; el 18% capecitabina; un 15% taxanos; el 10% antraciclina y un 10% otra QT). El 4% de pacientes restante recibieron terapia hormonal.</p> <p>El tratamiento continuaba hasta: progresión de la enfermedad, efectos adversos inaceptables, decisión del paciente o del médico, grave incumplimiento del protocolo o muerte.</p> <p><u>Seguimiento:</u> la respuesta del tumor era analizada de acuerdo a la valoración del investigador y también por revisores independientes. La valoración de la respuesta era hecha cada 8 semanas o menos si se sospechaba enfermedad en progresión.</p> <p>La mediana de la duración del tratamiento con ERI fue de 3,9 meses (rango: 0,7-16,3). En el grupo de TEM de 2,1 meses (rango: 0,03-21,2) para las pacientes que recibían QT y 1 mes (rango: 0,8-6,2) para las que recibían terapia hormonal. El 59% de las pacientes con ERI recibieron ≥ 5 ciclos.</p> <p><u>Pérdidas:</u> las producidas en cuanto a pacientes incluidas en el análisis de evaluación de la respuesta fueron del 7,9% en ERI y 15,7% en TEM. En la mayoría de los casos eran debidas a desviaciones de los criterios de inclusión/exclusión.</p>	<p>Variable principal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (SG) en meses (mediana). <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de supervivencia a 1 año (% de pacientes). • Supervivencia libre de progresión (SPL) en meses (mediana). <ul style="list-style-type: none"> - SPL (revisión investigadores) - SPL (revisión independiente) • Tasa de respuesta objetiva del tumor (TROT) (% de pacientes). <ul style="list-style-type: none"> □ TROT (revisión Investigadores) □ TROT (revisión independiente) <p>Otras variables estudiadas fueron: duración de la respuesta y la tasa de beneficio clínico.</p>	<p>(en negrita y cursiva aparecen los resultados que muestran una diferencia estadísticamente significativa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,1 meses (ERI) vs 10,6 meses (TEM). HR (IC 95%): 0,81 (0,66 – 0,99) // p = 0,041 • 53,9% (ERI) vs 43,7% (TEM). RAR (IC 95%): 10,2 % (2,8% a 17,7%) // p < 0,05 NNT (IC 95%): 10 (6 a 36) • <ul style="list-style-type: none"> - 3,6 meses (ERI) vs 2,2 meses (TEM). HR (IC 95%): 0,76 (0,64 – 0,9) // p = 0,002 - 3,7 meses (ERI) vs 2,2 meses (TEM). HR (IC 95%): 0,87 (0,71 – 1,05) // p = 0,137 (n.s) • <ul style="list-style-type: none"> □ 13% (ERI) vs 7% (TEM) // p = 0,028 (¿?) RAR (IC 95%): 6% (1,8% a 10%) // p = 0,028 (¿?) NNT (IC 95%): 17 (10 a 56) □ 12% (ERI) vs 5% (TEM) // p = 0,002 (¿?) RAR (IC 95%): 7% (3,6% a 10,9%) // p = 0,002 (¿?) NNT (IC 95%): 14 (9 a 28)
				<p>Calidad del estudio (Escala Jadad)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorización: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleatorización apropiada: 1 - Ciego apropiado: 0 <p>TOTAL: 3 puntos</p>	

APÉNDICE I: Abreviaturas y definiciones

- **Análisis ITT:** **Análisis por intención de tratar:** la población por intención de tratar era definida como todas las pacientes que eran aleatorizadas a uno de los grupos de tratamiento, independientemente de que luego hubieran recibido o no ese tratamiento.
- **EC:** **Ensayo clínico.**
- **ECOG:** **Eastern Cooperative Oncology Group:** la escala ECOG valora la capacidad que tiene un paciente oncológico para mantener su actividad. Incluye valores de 0-5 para definir el estado del paciente; a mayor puntuación menor capacidad.
- **ERI:** **Eribulina.**
- **HER-2:** **Human epidermal growth factor receptor 2.**
- **HR:** **Hazard Ratio.**
- **IC 95%:** **95% del intervalo de confianza.**
- **NNT:** **Número de pacientes que es necesario tratar.**
- **QT:** **Quimioterapia.**
- **RAR:** **Reducción absoluta del riesgo.**
- **RECIST:** **Response Evaluation Criteria In Solid Tumours.**
- **RT:** **Radioterapia.**
- **SG:** **Supervivencia global:** definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Las pacientes que se perdieron durante el seguimiento fueron censadas en la última fecha conocida con vida. Las pacientes que estaban vivas en la fecha límite (12 de mayo de 2009) fueron censadas en los datos de la fecha límite para el análisis.
- **SLP:** **Supervivencia libre de progresión:** definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad (documentada por evaluación clínica o según los criterios RECIST en el caso de la revisión independiente) o muerte por cualquier causa en ausencia de progresión de la enfermedad. Las pacientes que estaban vivas y sin progresión en la fecha de corte fueron censadas en los datos de fecha de corte.
- **TEM:** **Tratamiento de elección del médico.**
- **TROT:** **Tasa de respuesta objetiva del tumor:** definida como el número de pacientes con una respuesta completa o parcial confirmada dividido por el número de pacientes en la población de análisis. La tasa de respuesta se basó en las evaluaciones de la revisión independiente. Las pacientes con respuesta desconocida o perdidas fueron tratadas como no respondedoras.