

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FARMACOS

### 1. RESUMEN

Eribulina (Halaven®) fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2011 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 debía haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes<sup>1</sup>, en base a los resultados del estudio EMBRACE que comparó eribulina frente al tratamiento de elección del médico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que habían recibido un mínimo de 2 líneas y un máximo de 5 tratamientos previos y que habían recibido previamente antraciclinas y taxanos. Este estudio fue positivo demostrando aumento de supervivencia global en la rama de eribulina ((HR 0,809, IC 95%: 0,660-0,991, p=0,041)<sup>2</sup> En abril de 2014 la EMA modifica la indicación de eribulina posicionándola en segunda línea de tratamiento tras considerar los resultados del estudio 301 que comparó eribulina con capecitabina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que habían recibido antraciclinas y taxanos. En este estudio eribulina es similar a capecitabina en supervivencia global (HR0,879 IC 95% 0.770-1.003; p=0.056), pero a diferencia del estudio EMBRACE, la mayoría de las pacientes habían recibido el tratamiento en segunda línea (50%)<sup>3</sup>. Por esta razón la EMA extiende la indicación de eribulina y considera que eribulina está indicada en 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 debía haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes<sup>4</sup>. Tras conocer los resultados del estudio 301 la EMA solicitó a la compañía un análisis conjunto de los datos del estudio EMBRACE y 301. En el análisis conjunto eribulina es superior en supervivencia global a la rama control (HR 0.0853, IC 95%:0.768-0.948, p=0.0031)<sup>5</sup>.

En la actualidad, casi todos los cánceres de mama avanzados siguen siendo incurables por lo que el objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia pero también proporcionar calidad de vida a las pacientes. En general, si no existen síntomas graves que paliar y cuando se considera la quimioterapia como tratamiento (pacientes triple negativas o receptores positivos hormonorresistentes), el tratamiento secuencial con un único fármaco se prefiere a las combinaciones de quimioterapia, no

existiendo un único estándar aceptado sobre todo a partir de una segunda línea de tratamiento.

Por lo expuesto anteriormente, eribulina supone un avance en el tratamiento del cáncer de mama avanzado ya que aumenta la supervivencia en pacientes pretratadas que han recibido al menos una línea de quimioterapia para la enfermedad avanzada y cuyo tratamiento previo incluyó antraciclinas y taxanos

**2. TÍTULO:** Eribulina (Halaven®) como tratamiento de segunda línea de cáncer de mama avanzado en pacientes que han recibido antraciclinas y taxanos previamente.

**3. AUTOR Y FECHA DE EVALUACIÓN:** Sociedad Española de Oncología Médica. Julio 2014

#### 4. CONTENIDO:

##### 4.1. Identificación y descripción del fármaco<sup>6,7</sup>

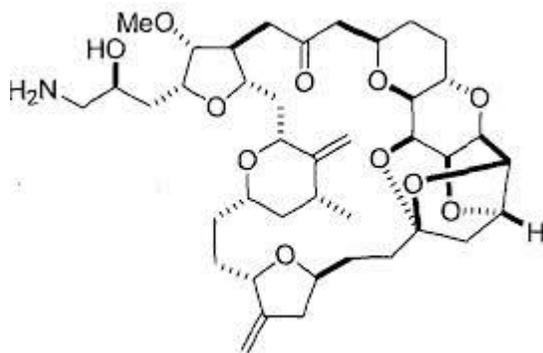
###### 4.1.1. Nombre genérico

Eribulina, mesilato (DOE)

###### 4.1.2. Nombre comercial

HALAVEN® 0,44 mg/ml solución inyectable 1 vial de 2 ml

###### 4.1.3. Estructura química



###### 4.1.4. Indicación clínica evaluada

Eribulina (Halaven®) está indicado 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 los pacientes.

#### **4.1.5. Laboratorio**

Eisai

#### **4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC**

Otros agentes antineoplásicos

L01XX41

#### **4.1.7. Vía de administración**

Intravenosa

#### **4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)**

Hospitalario

#### **4.1.9. Presentaciones y precios.**

Halaven 0,44 mg/ml solución inyectable. Vial de 2 ml.

Código Nacional: 677713-8.

Precio notificado: 320,00 €.

## **4.2. Área de acción farmacológica**

### **4.2.1. Mecanismo de acción**

La 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 okadai.

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 que da 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

#### **4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.**

Indicación original autorizada por la Agencia Europea del Medicamento el 17 de marzo de 2011:

La monoterapia con eribulina 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.

Extensión de la indicación aprobada por la Agencia Europea del Medicamento el 27 de junio de 2014:

Eribulina está indicado 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 los pacientes.

#### **4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)**

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

Utilizando una técnica aséptica, se puede diluir eribulina hasta 100 ml con solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe mezclarse con otros medicamentos y no debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %.

Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.

#### **4.2.4. Farmacocinética**

##### **4.2.4.1. Absorción**

No aplicable.

#### **4.2.4.2. Distribución**

La farmacocinética de la eribulina se caracteriza por una fase de distribución rápida seguida de una fase de eliminación prolongada, con una semivida terminal media de aproximadamente 40 h. Tiene un gran volumen de distribución (rango de medias: 43 a 114 l/m<sup>2</sup>).

La eribulina se une débilmente a las proteínas plasmáticas. La unión de eribulina a las proteínas plasmáticas (100-1000 ng/ml) osciló entre el 49 % y el 65 % en el plasma humano.

#### **4.2.4.3. Metabolismo**

La eribulina sin alterar fue la especie circulante principal en plasma tras la administración de <sup>14</sup>C-eribulina a los pacientes. Las concentraciones de metabolitos representaron <0,6 % del compuesto original, lo que confirma que no hay metabolitos importantes de la eribulina en seres humanos.

#### **4.2.4.4. Eliminación**

La eribulina tiene un aclaramiento bajo (rango de medias: 1,16 a 2,42 l/h/m<sup>2</sup>). No se observa ninguna acumulación significativa de eribulina con la administración semanal. Las propiedades farmacocinéticas no dependen ni de la dosis ni del tiempo en el rango de dosis de eribulina de 0,22 a 3,53 mg/m<sup>2</sup>.

La eribulina se elimina principalmente mediante excreción biliar. Actualmente se desconoce la proteína de transporte que interviene en la excreción. Los estudios preclínicos in vitro indican que la eribulina es transportada por la Pgp. Sin embargo, se ha demostrado que a concentraciones clínicamente relevantes la eribulina no es un inhibidor de la Pgp in vitro. Además, in vivo, la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor de la Pgp, no tiene ningún efecto en la exposición a la eribulina (AUC y C<sub>máx</sub>). Los estudios in vitro también han indicado que la eribulina no es un sustrato de OCT1.

Tras la administración de <sup>14</sup>C-eribulina a los pacientes, aproximadamente el 82 % de la dosis se eliminó en las heces y el 9 % en la orina, lo que indica que el aclaramiento renal no representa una vía de eliminación significativa de la eribulina.

La eribulina no alterada representó la mayor parte de la radiactividad total en heces y orina.

### 4.3. Evaluación de la eficacia

#### 4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La eficacia de eribulina está basada en 2 estudios fase II<sup>8,9</sup>, 2 estudios fase III<sup>2,3</sup> y un metaanálisis<sup>5</sup> de los datos individuales de las pacientes de los dos estudios fase III<sup>3</sup> en cáncer de mama cuyos resultados finales se han publicado en revistas internacionales con *peer review* o han sido presentados en reuniones científicas internacionales.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido dos informes técnicos de evaluación (EPAR) en los que fundamenta su decisión de aprobación inicial (2011)<sup>1</sup> de la indicación y su reciente modificación (2014)<sup>4</sup>.

#### 4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

##### Ensayos fase II

Título estudio	Principales características clínicas	Resultados
<b>Estudio 201:</b> Phase II Study of Eribulin Mesylate, a Halichondrin B Analog, in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane <sup>8</sup>	N= 103 pts con CMLA/M. 62% RH+, 14% HER2+, 29% TN Regímenes previos de QT (mediana): 4 Pretratamiento con taxanos y antraciclinas Dos pautas de administración de eribulina: - 1,23 mg/m <sup>2</sup> , d1, d8 y d15 cada 28 d (n=70) - 1,23 mg/m <sup>2</sup> , d1 y d8 cada 21 días (n=33)	Ambas cohortes: SG 11.16, SLE 2.8 TR 14 Cohorte cada 28 días: SG 8,63, SLE 2.8, TR 13 Cohorte cada 21 días : SLE 2.8, TR 15
<b>Estudio 211:</b> 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. <sup>9</sup>	N=299 pts con CMLA/M 81% HER2 neg, 21% TN. Regímenes de QT previos (mediana): 4 Pretratamiento con taxanos, antraciclinas y capecitabina. Eribulina: 1,23 mg/m <sup>2</sup> , d1 y d8 cada 21 d	SG 10.43, SLE 2.6, TR 9
CMLA/Cm: carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico RH: receptores hormonales TN: triple negativo QT: quimioterapia SG: Supervivencia global en meses SLE: Supervivencia libre de enfermedad en meses TR: tasa de respuestas (%)		

## Ensayos fase III

### Estudio EMBRACE <sup>1, 2</sup>

#### Diseño del estudio:

##### Resumen del ensayo:

Estudio de registro en el que se compara la eficacia y seguridad de eribulina (en monoterapia) vs el tratamiento de elección del médico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático que al recibido un mínimo de 2 y un máximo de 5 líneas previas de tratamiento para su enfermedad avanzada, incluyendo en los pretratamientos una antraciclina y un taxano. El grupo control lo forman cualquier tratamiento en monoterapia que el investigador considere de elección para cada paciente que recluta. El fármaco experimental (Eribulina) muestra superioridad respecto al brazo control en el parámetro principal de evaluación (SG).

##### Tipo de ensayo clínico:

Estudio fase 3, aleatorizado, abierto, paralelo de 2 brazos, multicéntrico y multinacional (135 centros en 19 países). Aleatorización 2:1 a favor de eribulina

##### Nº de pacientes:

762 pacientes totales, 508 recibieron eribulina y 254 el tratamiento de elección del médico (TEM).  
Del total de pacientes, 74% era HER2 negativos, 16% Her2 positivos, 67% HR positivos y un 20% triple negativos.  
El 43% de los pacientes tratados con eribulina en el estudio lo reciben como 3ªL, el 32% como 4ªL y el 18% como 5ªL.  
El 73% de los pacientes había recibido previamente capecitabina.

##### Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

###### Tratamiento experimental

Eribulina mesilato 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv, días 1 y 8 cada 21 días

###### Tratamiento del grupo control

No se comparó frente a un único tratamiento, sino que el tratamiento del grupo control fue a elección del facultativo (TPC), definiéndose éste como quimioterapia, tratamiento hormonal o biológico usado en monoterapia, aprobado para el tratamiento del cáncer de mama y administrado según las guías locales. Concretamente, un 25% de las pacientes del grupo control recibió Vinorelbina, 19% Gemcitabina, 18% Capecitabina, 15% un taxano y 10% una antraciclina. Ambos fármacos se administraron en monoterapia. No se permitía el uso concomitantes de otros agentes biológicos anti-HER2 o de otro tipo.

Los tratamientos se mantuvieron hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, decisión del investigador o del paciente o muerte, lo que primero ocurriera.

##### Duración del tratamiento

- Duración media del tratamiento con eribulina, 3,9 meses (rango 0,7-16,3); 295/503 (59%) recibieron ≥5 ciclos de tratamiento (rango, 1-23)
- Duración media del tratamiento control (pacientes que recibieron quimioterapia): 2,1 meses (rango 0,03-21,2)

##### Objetivos:

###### - objetivo principal

Compara la supervivencia global entre eribulina y el tratamiento de elección del médico (TEM).

###### - objetivos secundarios

Compara la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los dos grupos experimentales

Tasa de respuesta objetiva (TRO) medida según criterios RECIST y duración de la respuesta en cada brazo del estudio

Parámetros de seguridad, analíticos, medicación concomitante y exposición al tratamiento

###### - objetivos terciarios

##### VARIABLES:

###### -variable principal

SG

###### -variables secundarias

SLP, TRO, DDR según criterios RECIST.

Acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves, tratamientos concomitantes, determinaciones analíticas (bioquímica sanguínea, hemograma, bioquímica urinaria), signos vitales, exploración física, estado

funcional según criterios ECOG y electrocardiogramas.  
-variables terciarias

**Principales criterios de inclusión y de exclusión:**

- Mujer, mayor de 18 años
- Diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.
- Se incluyen todo tipo de pacientes independientemente de su status tumoral para el receptor HER2, estrogénico (ER) y de progesterona (PR), pudiendo ser su status tanto positivo como negativo o desconocido para cualquiera de estos receptores.
- Haber recibido al menos 2 y un máximo de 5 tratamientos previos de quimioterapia, de los cuales al menos 2 deben haberse recibido en el contexto de su enfermedad avanzada. Dichos regímenes deberían contener un taxano y una antraciclina (salvo que la paciente no fuera candidata a recibir alguno de ellos).
- Los pacientes deben ser refractarios al tratamiento de quimioterapia más reciente, demostrado por progresión en los 6 meses siguientes al inicio de dicho tratamiento.
- En pacientes Her2 + se permite el tratamiento previo con trastuzumab (pero no durante el estudio).
- En pacientes ER+ se permite el tratamiento previo con agentes antiestrogénicos.
- Cualquier tratamiento previo (químico, hormono o radioterapia) debe haberse interrumpido al menos 3 semanas antes del inicio del tratamiento del estudio.

**Análisis estadístico**

- El análisis primario (de SG) entre las 2 ramas del estudio se hizo en la población ITT utilizando un test log rank estratificado bilateral con un valor nominal de significación estadística de  $p=0,049$ .
- El análisis estadístico final se planificó (según protocolo) cuando se hubieran alcanzado el 55% de los eventos (muertes). Posteriormente, a instancias de las autoridades regulatorias, se realizó un análisis posterior cuando se alcanzó el 75% de eventos. (este 2º análisis es el que se incorpora en la ficha técnica más reciente)
- Se estratificaron los pacientes de acuerdo a 3 criterios: región geográfica, estatus HER2 y tratamiento previo con capecitabina.
- Se utilizaron estimaciones de las medianas con intervalos de confianza del 95%, así como análisis por cuartiles, y graficas de Kaplan-Meier para presentar los resultados de SG, SLP y duración de la respuesta.
- Las respuestas tumorales se evaluaron cada 8 semanas según criterios RCIST modificados.
- Los resultados de eficacia (SG, SLP y TOR) se basaron en la evaluación de un Comité Independiente de Evaluación.
- Se realizaron algunos análisis exploratorios por subgrupos siempre que hubiera suficientes pacientes.
- Se presentaron los datos estadísticos descriptivos de los parámetros de acontecimientos adversos, datos de laboratorio y otros parámetros de seguridad en la población de seguridad.

<b>Resultados de eficacia del estudio:</b>				
<b>Variable</b>	<b>Fármaco/Régimen en investigación (Eribulina)</b>	<b>Fármaco/Régimen control (TEM)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Variable principal</b> <b>Supervivencia global (SG)</b> <b>(meses)</b>	13.2	10.5	0.014	0.805 IC95%= 0.677, 0.958
<b>Variables secundarias</b> <b>SLP (Meses)</b>	3.7	2.2	0.137	0.865 IC95%= 0.714, 1.048
<b>TOR (%)</b>	12.2%	4.7%	0.002	9.4%-15.5% vs 2.3%-8.4%
<b>Análisis por subgrupos</b>				
<b>Pacientes HER2 negativos</b>	13.4	10.5	0.106	0.849 IC95%= 0.849, 1.036
<b>Pacientes HER2 positivos</b>	11.8	8.9	0.015	0.594 IC95%= 0.389, 0.907
<b>Pacientes previamente tratadas con capecitabina</b>	13.2	10.3	0.018	0.787 IC 95%=0.645-0.961
<b>Pacientes no tratadas con capecitabina</b>	15.1	11.5	0.421	0.865 IC 95%:0.606-1.233

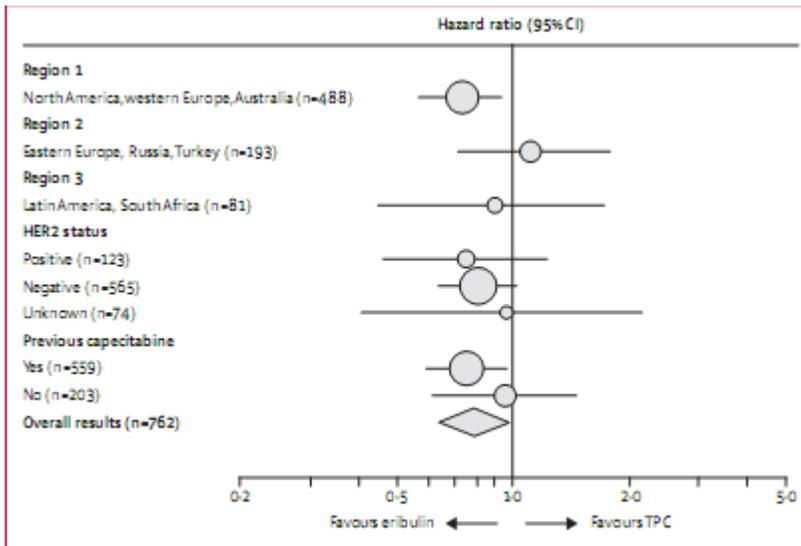


Figure 3: Exploratory subgroup analysis of overall survival

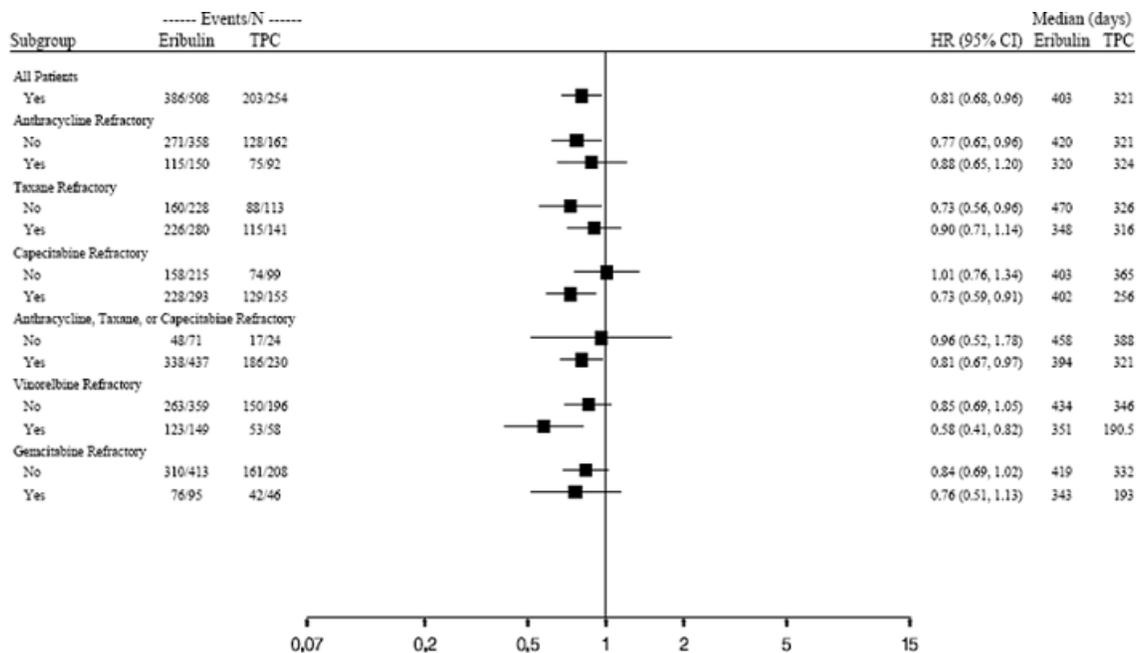


Figure 3: Treatment Comparison of Overall Survival (OS Update) by Chemotherapy Refractoriness (ITT population: Study 305) (Patients that Progressed Within 60 Days of Last Therapy)

Estudio 301<sup>3,4</sup>

**Diseño del estudio:**

**Resumen del ensayo:**

Segundo estudio fase 3 de registro para comparar eribulina frente a capecitabina, ambos en monoterapia, en 1ª a 3ª línea de tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Los objetivos primarios fueron supervivencia global y supervivencia libre de progresión (SG y PFS) .

**Tipo de ensayo clínico**

Estudio fase 3, aleatorizado, abierto, de 2 ramas paralelas, multicéntrico e internacional. Aleatorización 1:1 entre eribulina y capecitabina.

**Nº de pacientes:**

1102 pacientes totales (eribulina:554; capecitabina:548)  
El 68% de los pacientes que recibieron eribulina en el estudio eran HER2 negativas, y el 15,5%, HER2 positivas. El 46% de los pacientes expresaban receptores estrogénicos y un 27% se consideraron tumores triple negativos.  
El 20,9% de los pacientes tratados con eribulina en el estudio lo reciben como 1ªL de tratamiento para su enfermedad avanzada, el 50,5% como 2ªL y el 27,8% como 3ªL. El 45% eran refractarias a taxanos, el 21% a antraciclinas y el 16% a ambos. Ningún paciente ha sido tratado previamente con capecitabina.

**Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.**

*Tratamiento experimental*

Eribulina 1,23 mg/m<sup>2</sup> iv, días 1 y 8 cada 21 días

*Tratamiento del grupo control*

Capecitabina, 2500 mg/m<sup>2</sup>/día, divididos en dos dosis iguales cada 12 h, por vía oral, los días 1 a 14 de ciclos de 21 días. Ambos fármacos se administraron en monoterapia. No se permitía el uso concomitantes de otros agentes biológicos anti-HER2 o de otro tipo.

Los tratamientos se mantuvieron hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, decisión del investigador o del paciente o muerte, lo que primero ocurriera.

**Duración del tratamiento**

El tratamiento en ambas ramas se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inmanejable o muerte, lo que ocurriera antes.

- Duración mediana del tratamiento con eribulina, 4,1 meses (rango 0,7-45.1); Mediana del nº de ciclos: 6 (rango: 1-65)
- Duración mediana del tratamiento con capecitabina: 3,9 meses (rango 0,69-47,4); Mediana del nº de ciclos: 5 (rango: 1-61)

**Objetivos:**

**- objetivo principal (doble):**

Supervivencia global (SG)  
Supervivencia libre de progresión (SLP).

**- objetivos secundarios:**

Calidad de vida,  
Tasa de respuestas objetivas (TRO),  
Duración de la respuesta (DDR)  
Supervivencia a 1, 2 y 3 años de seguimiento  
Evaluación de síntomas relacionados con el tumor  
Seguridad

**- objetivos terciarios**

Relaciones farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) tras la administración de eribulina en una subpoblación de aproximadamente 200 pacientes.

**Variables:**

**- variable principal**

SG y SLP según criterios RECIST evaluados por un Comité Independiente de Evaluación.

**-variables secundarias**

SLP, TRO, DDR según criterios RECIST.

Calidad de vida medida utilizando los cuestionarios de la EORTC (QLQ-C30 BR23)

Acontecimientos adversos

**Principales criterios de inclusión y de exclusión:**

**Criterios de inclusión:**

- Mujeres, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Se aceptan pacientes independientemente del tipo de tumor que tengan en función del status de receptores HER2 y hormonales (positivos, negativos o desconocidos).
- Hasta 3 regímenes de quimioterapia previos, de los cuales un máximo de 2 en el contexto de la enfermedad avanzada (1ª a 3ª línea de tratamiento). Dichos tratamientos deben haber incluido obligatoriamente una antraciclina y un taxano.
- Progresión documentada de la enfermedad durante el último tratamiento.
- En los pacientes HER2 + se permite el tratamiento previo con trastuzumab. En los pacientes con tumores hormono-sensibles, se permite el tratamiento previo con agentes anti-hormonales.
- Resolución (hasta grado 1 o menor) de todas las toxicidades asociadas a la quimio o radioterapia previas, salvo la neuropatía sensoria estable (G2) y la alopecia.
- PS ECOG  $\leq 2$
- Esperanza de vida >3 meses
- Función renal, hepática y medular adecuadas.

**Criterios de exclusión:**

- Tratamiento previo con Capecitabina
- Radioterapia previa que afecte a más del 30% de la médula ósea.
- Metástasis cerebrales, meníngeas o carcinomatosis meníngea.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Enfermedad grave concomitante, incluyendo cualquier otro tipo de cáncer (salvo cutáneo no-melanoma o cáncer de cérvix in situ)
- Mujeres, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

**Análisis estadístico**

Se definieron 2 análisis intermedios, al contabilizarse el 41% y 55% de los eventos, respectivamente, con criterios estadísticos específicos en cada uno de ellos valorando la diferencia en SG entre las dos ramas del estudio.

Ninguno de estos análisis fue positivo y el estudio avanzó hasta el análisis final (82% de los eventos). En este análisis se consideraba el estudio positivo si: el HR para SG entre eribulina y capecitabina era <1 y la SLP para eribulina era estadísticamente superior comparada con capecitabina ( $p \leq 0.01$ ).

Las decisiones se basaban en un test log-rank estratificado de 2 lados, siendo la región geográfica y el status HER2 los criterios de estratificación. El nivel de significación nominal alfa era 0,05, ajustado para los dos objetivos primarios (0,04 para SG y 0,01 para PFS).

Se utilizó un Comité Independiente de Evaluación con normas de censura de datos predefinidas. (FDA guidance 2007)

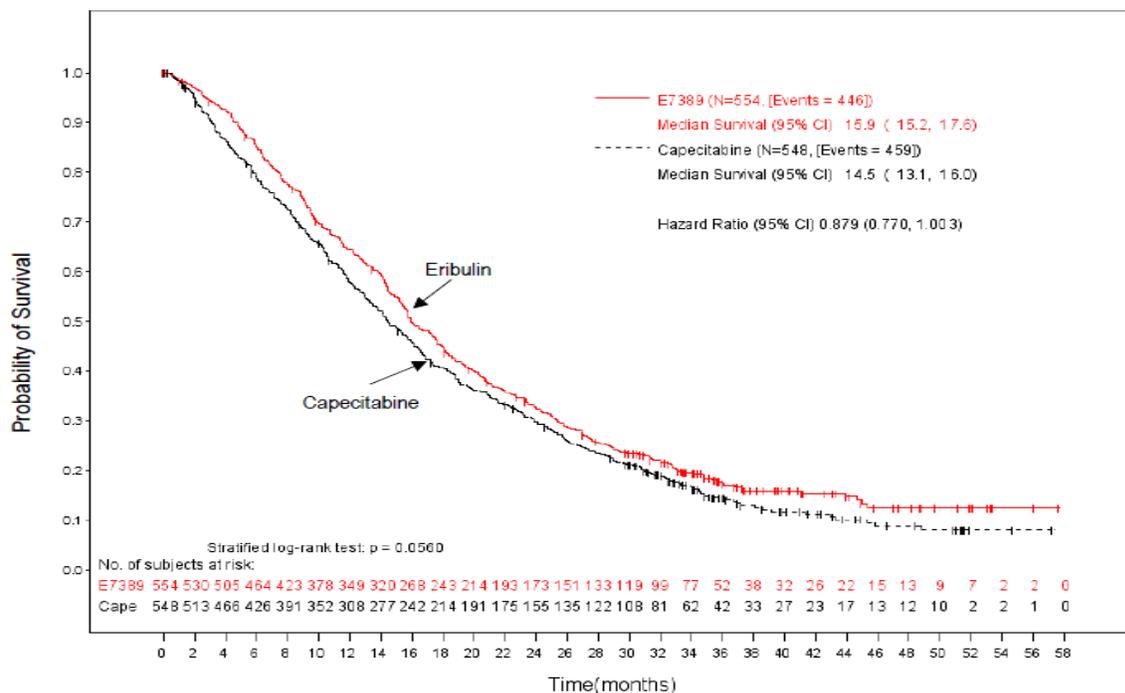
Los análisis de eficacia se basaron en los resultados en la población ITT.

Se realizaron análisis de regresión de Cox exploratorios adicionales ajustados para las diversas covariables definidas en el protocolo.

**Resultados de eficacia :**

Variable	Fármaco/Régimen en investigación (Eribulina)	Fármaco/Régimen control Capecitabina	p	HR
Variable principal SG (meses)	15.9	14.5	0.056	0.879 IC95%= 0.770, 1.003

<b>SLP (meses)</b>	<b>4.1</b>	<b>4.2</b>	<b>0.305</b>	<b>1.08</b> <i>IC95%= 0.932, 1.250</i>
<b>Variables secundarias</b> <b>TRO (%)</b>	<b>11.0%</b>	<b>11.5%</b>	<b>0.849</b>	<b>IC95%=</b> <b>8.5, 13.9 vs 8.9, 14.5</b>
<b>Análisis por subgrupos</b>				
<b>Pacientes Her2 negativos (n= 375 vs 380) SG (meses)</b>	<b>15.9</b>	<b>13.5</b>	<b>0.03</b>	<b>0.838</b> <i>IC95%= 0.715, 0.983</i>
<b>Pacientes Her2 positivos (n=86 vs 83) SG (meses)</b>	<b>14.3</b>	<b>17.1</b>	<b>0.837</b>	<b>0.965</b> <i>IC95%= 0.688, 1.355</i>
<b>Pacientes Triple negativo (n=150 vs 134) SG (meses)</b>	<b>14.4</b>	<b>9.4</b>		<b>0.702</b> <i>IC95%= 0.545, 0.906</i>



Cape = capecitabine, CI = confidence interval, E7389 = eribulin.

Source: SCE, Figure 1. / Study 301 CSR, Figure 1.

**Figure 1. Kaplan–Meier Plot of Overall Survival for the Intent-to-treat Population in Study 301**

Análisis conjunto de los estudios 305 y 301 <sup>5</sup>

**Diseño del estudio**

**Resumen del ensayo:**

Metaanálisis de los 2 estudios principales de registro fase 3 (305 y 301), centrados específicamente en los pacientes HER2 negativos y Triple Negativo, para evaluar el beneficio de eribulina en términos de SG y SLP.

**Tipo de ensayo clínico**

Metaanálisis estratificado, utilizando los datos individualizados de los pacientes .

**Nº de pacientes:**

1864 pacientes totales (1062 con eribulina, 802 en el grupo control)

**Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.**

Fármaco experimental: Eribulina administrada a 1,23 mg/m<sup>2</sup> iv, los días 1 y 8 de ciclos de 21 días, hasta progresión, toxicidad inaceptable, muerte o decisión del médico o el paciente, lo que ocurra antes.

Fármaco(s) control: Capecitabina (74%), Vinorelbina (7,6%), Gemcitabina (5,7%), Taxanos (5,1%), Antraciclinas (3,0%), Otros agentes (3,1%), hormonoterapia (11%). Todos los tratamientos se administran según ficha técnica.

**Duración del tratamiento**

n.a.

**Objetivos:**

Supervivencia libre de progresión

Supervivencia global

**Variables:** SG y SLP

**Principales criterios de inclusión y de exclusión:** Los mismos de los estudios de origen

**Análisis estadístico**

Se analizaron los datos individuales de los pacientes procedentes de cada uno de los estudios. Fue necesario hacer un ajuste estadístico por estudio para compensar las diferencias en el ratio de aleatorización entre las ramas que se daban.

Se utilizaron técnicas estadísticas de regresión de Cox para el HR tanto para la SG como la SLP. Los datos se estratificaron según los siguientes criterios: región geográfica, pretratamiento con capecitabina y HER status. En los pacientes HER2 negativos se añadió un criterio adicional de estratificación: el status triple negativo.

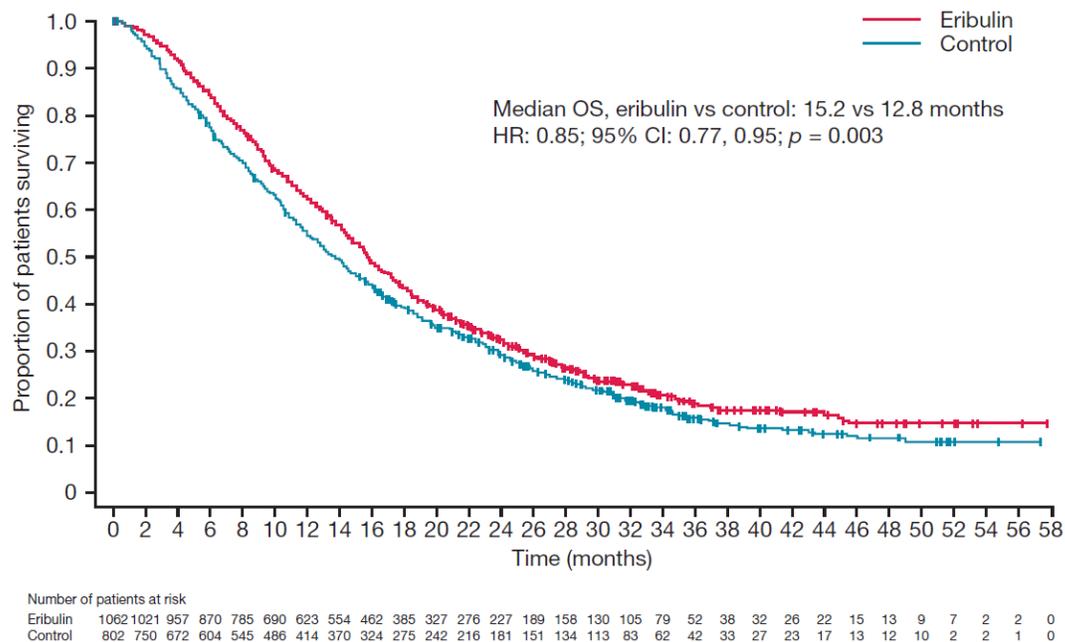
Los valores p se basaron en test log-rank, estratificados, de 2 colas.

**Resultados de eficacia:**

Variable	Fármaco/Régimen en investigación (eribulina)	Fármaco/Régimen control Grupo control	p	HR
<b>Variable principal</b> SG población total (meses) (n=1062 vs n=802)	15.2	12.8	0.0031	0.853 IC95%= 0.768, 0.948
SLP población total (meses)	3.9	3.2	0.02	0.88 IC95%= 0.78, 0.98
<b>Variables secundarias</b> SG subpoblación HER2 neg (meses)	15.1	12.0	0.011	0.84 IC95%= 0.74, 0.96
SG subpoblación Triple negativo	12.4	8.1	0.003	0.70

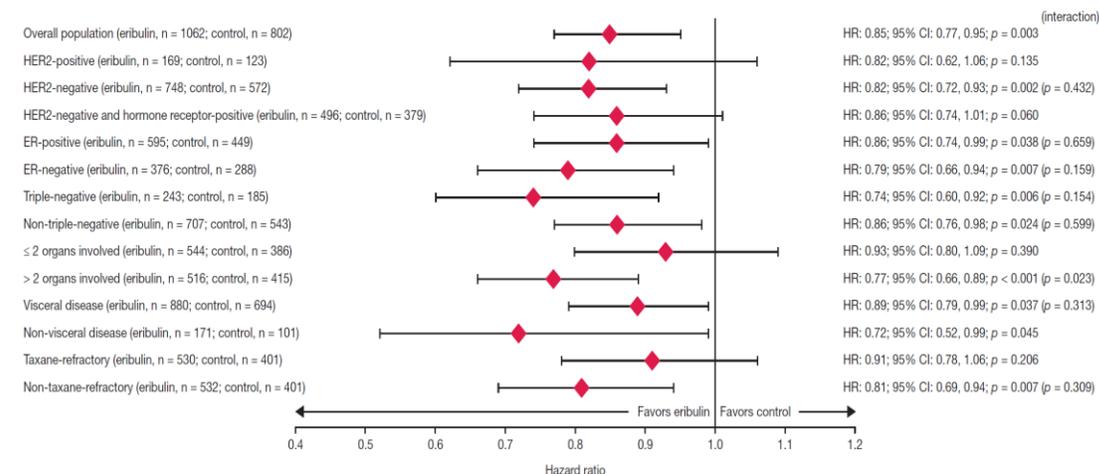
(meses)				<i>IC95%= 0.55, 0.89</i>
<b>Variables terciarias</b>				
<b>SLP subpoblación HER2 neg (meses)</b>	<b>3.7</b>	<b>2.9</b>	<b>0.009</b>	<b>0.84</b> <i>IC95%= 0.73, 0.96</i>
<b>SLP subpoblación Triple Negativo (meses)</b>	<b>2.8</b>	<b>2.5</b>	<b>0.026</b>	<b>0.76</b> <i>IC95%= 0.60, 0.97</i>

Figure 1. OS curve in the overall ITT population stratified by study.



CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; OS, overall survival.

Figure 2. HRs for OS in the overall population and by baseline disease characteristics.



HR based on Cox proportional hazards model stratified by geographic region, previous capecitabine use and study (overall population, additionally stratified by HER2 status; for HER2-negative patients, additionally stratified by triple-negative status); p value based on stratified log-rank test. Interaction p values (Cox model two-level analysis) are given for selected subgroups for which differences were apparent. CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; OS, overall survival.

Table 3. OS and PFS in patients with advanced breast cancer who had previously received one or more lines of chemotherapy for advanced disease.

	Median survival, months		HR (95% CI)	p value
	Eribulin	Control		
<b>OS</b>				
Overall	15.1	12.5	0.84 (0.76, 0.94)	0.003
HER2-negative	15.1	12.0	0.84 (0.74, 0.96)	0.011
Triple-negative	12.4	8.1	0.70 (0.55, 0.89)	0.003
<b>PFS</b>				
Overall	3.9	3.2	0.88 (0.78, 0.98)	0.020
HER2-negative	3.7	2.9	0.84 (0.73, 0.96)	0.009
Triple-negative	2.8	2.5	0.76 (0.60, 0.97)	0.026

HR based on Cox proportional hazards model stratified by geographic region, previous capecitabine use, and study; p value based on stratified log-rank test. CI, confidence interval; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

#### 4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

La evidencia aportada por los estudios evaluados es consistente en sus resultados, estos resultados han sido comunicados en Congresos Internacionales y publicados en revistas de alto índice de impacto y los estudios han sido evaluados por la Agencia europea del Medicamento. El diseño estadístico de los estudios es adecuado.

La utilidad práctica del tratamiento con eribulina a partir de segunda línea se establece por la superioridad demostrada en el objetivo de supervivencia global en la población global del estudio EMBRACE y el análisis conjunto (EMBRACE y 301), así como la superioridad en supervivencia global en el subgrupo de pacientes HER2 negativas del estudio 301

#### 4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se han comunicado los resultados del análisis conjunto del estudio 305 y 301 demostrando superioridad de eribulina en supervivencia global al compararlo con la rama control<sup>5</sup>

#### 4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

##### ***NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V 3.2014<sup>10</sup>.***

Se incluye Eribulina en el listado de agentes de elección (en monoterapia) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

##### ***ESMO Guidelines for treatment of locally recurrent or metastatic breast cancer<sup>11</sup>***

Eribulina aparece incluida en el listado de agentes quimioterápicos disponibles para esta indicación bajo el epígrafe de “nuevos agentes”.

En la sección correspondiente se indica que “no existe un estándar de tratamiento para los pacientes que requieren una segunda o posterior línea de quimioterapia”

##### ***SEOM Clinical Guidelines for the management of metastatic breast cancer 2013<sup>12</sup>***

Se considera el tratamiento con eribulina en segunda línea y posteriores de pacientes HER2 negativos y recoge la recomendación de uso autorizada por la Agencia Española del Medicamento (IPT) en tercera línea tras taxanos, antraciclinas y capecitabina.

#### 4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Comparación con otros medicamentos similares				
Nombre	Fármaco en evaluación (eribulina)	Fármaco 2 Capecitabina	Fármaco 3 Vinorelbina	Fármaco 4 Gemcitabina
Presentación	Vial 2 ml, 0,88 mg eribulina	Comprimidos 500 y 125 mg	Cápsulas de 20 y 30 mg, Viales de 10mg/ml.	Viales (polvo liofilizado o solución concentrada) para infusión iv, diversas concentraciones
Posología	Infusión i.v. (bolo rápido, 2-5 min) 1.23 mg/m <sup>2</sup> , d1 y d8, ciclos 21 días	2.500 mg/m <sup>2</sup> /d, días 1-14 ciclos de 21 días.	60 mg/m <sup>2</sup> / semana	1000 mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15 cada 21 días
Características diferenciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solución lista para su infusión (no requiere preparación)</li> <li>Infusión iv rápida (2-5 min)</li> <li>No requiere premedicación (antieméticos, corticoesteroides)</li> <li>No es vesicante</li> </ul>	Administración oral No requiere premedicación	Administración oral No requiere premedicación (antieméticos)	No requiere premedicación

#### 4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

#### 4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

##### 4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La EMA ha evaluado la eficacia y seguridad clínica de eribulina y recomienda su uso 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 los pacientes <sup>4</sup>.

##### 4.6.2. Categorización

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzada o metastásica tras una primera línea de tratamiento y que hayan recibido antraciclinas y taxanos

#### **4.6.3. Innovación**

Eribulina es el primer representante de una nueva familia de agentes quimioterápicos, denominados halicondrinas, con un novedoso mecanismo de acción, diferente al de otros agentes antimicrotúbulos descritos hasta el momento. Existen datos experimentales en modelos in vitro y animales que indican que este mecanismo de acción diferente puede explicar el menor grado de neurotoxicidad asociado al tratamiento con eribulina.

Existen también datos experimentales incipientes de que eribulina podría determinar algunos cambios en la biología tumoral, relacionados con el aporte sanguíneo y la oxigenación del tumor y su impacto en el proceso de transición fenotípico mesénquimo-epitelial que derivarían en una menor agresividad tumoral y menor propensión a la invasión tisular y a la formación de metástasis a distancia. Estos datos requieren confirmación adicional.

#### **1.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado**

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

#### **4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico**

Eribulina es el único fármaco hasta la fecha que, en monoterapia, ha demostrado un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global en un estudio fase 3 aleatorizado en el contexto clínico de cáncer de mama avanzada tras el tratamiento previo con taxanos y antraciclinas en pacientes muy pretratadas. Este beneficio se ha confirmado en el análisis conjunto recientemente presentado.

Su eficacia terapéutica se observa principalmente en pacientes con tumores HER2 negativos y triple negativos.

Los resultados del estudio 301 (junto con los análisis conjunto) indican que eribulina debe considerarse una alternativa terapéutica válida a capecitabina, especialmente en pacientes HER2 negativos y triple negativos tratadas previamente con antraciclinas y taxanos en pacientes no tan pretratadas ya que la mayoría habían recibido 1 o 2 líneas de quimioterapia previas.

#### **4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica**

Eribulina es actualmente el agente quimioterápico con los mejores datos de eficacia para el tratamiento de cáncer de mama avanzada tras recibir taxanos y antraciclinas. Debería ser considerado como una opción de tratamiento desegunda línea. Su perfil de seguridad además lo hace de fácil manejo, bien tolerado por la mayoría de los pacientes, que no requieren tratamientos complementarios adicionales para prevenir o paliar posibles efectos secundarios o complicaciones asociadas a su administración.

Sus efectos secundarios (neutropenia, neurotoxicidad periférica) son fácilmente manejables y, cuando aparecen, suelen revertir rápidamente, facilitando los tratamientos subsiguientes si fuera necesario.

#### 4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Las reacciones adversas más frecuentes de la eribulina son la astenia, neutropenia, alopecia, neuropatía periférica, náuseas, estreñimiento, leucopenia, mialgias y artralgias, pérdida de peso y pirexia. La mayoría grado 1 o 2. La neutropenia es el efecto adverso más frecuente descrito como grado 4 y la leucopenia, neuropatía periférica y astenia los más frecuentes descritos como grado 3.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio:			
Estudio 305 <sup>2</sup>			
Toxicidad grado 3-4	Fármaco/Régimen en investigación Eribulina (%)	Fármaco/Régimen control (TEM)(%)	Comentarios
<b>HEMATOLÓGICA</b>			
-Anemia - Neutropenia - Neutropenia febril - Trombopenia	2-3% 45% 4%	4% 21% 1%	El grupo control (TEM) no es homogéneo, de manera que resulta difícil comparar los datos con el grupo experimental. No se permitía el uso profiláctico de factores. La neutropenia febril determino un 1% de interrupciones del tratamiento con Eribulina
<b>NO HEMATOLÓGICA</b>			
- Astenia/fatiga - Neuropatía periférica - Alopecia - Náuseas	9% 9% 45%(*) 1%	10% 2% 10%(*) 2%	(*) Alopecia de todos los grados
Estudio 301 <sup>3</sup>			
Toxicidad grado 3-4	Fármaco/Régimen en investigación Eribulina (%)	Fármaco/Régimen control Capecitabina (%)	Comentarios
<b>HEMATOLÓGICA</b>			
-Anemia - Neutropenia - Neutropenia febril - Trombopenia	2% 46% 2% 0.5%	1% 5% 1% 1%	
<b>NO HEMATOLÓGICA</b>			
- Astenia/fatiga - Neuropatía periférica sensitiva - Alopecia - Náuseas - EDPP - Diarrea	6% 3.5% 35%(*) 0.2% 0% 1.1%	6% 0.5% 4% (* ) 1.6% 14.5% 5.3%	(*) Alopecia de todos los grados

#### 4.7.3. Poblaciones especiales <sup>6</sup>

##### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

Se ha analizado el **tratamiento con eribulina en pacientes con insuficiencia hepática de diversos grados**. El estudio concluye que para prevenir los posibles efectos tóxicos derivados de la acumulación del fármaco por defecto del metabolismo hepático es aconsejable iniciar el tratamiento con eribulina en estos pacientes con una dosis menor a la recomendada para la población general. Más concretamente, en el caso de los pacientes con insuficiencia hepática leve se recomienda disminuir la dosis inicial 1 escalón, hasta 0,97 mg/m<sup>2</sup>. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial recomendada es de 0.62 mg/m<sup>2</sup>.

##### ***Pacientes con insuficiencia renal***

En un estudio fase I se ha evaluado el **perfil de seguridad de eribulina en pacientes con diferentes niveles de insuficiencia renal**. En dicho estudio se observó que la exposición sistémica a eribulina era similar en los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 60 ml/min) que en aquellos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 40 y 59 ml/min) y que en los pacientes con insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina <40 ml/min) se incrementaba un 75% respecto a los controles normales (Synold, 2010). En la ficha técnica de Halaven aprobada por la EMA se indica que los pacientes con insuficiencia renal avanzada (ACr <40 ml/min) pueden necesitar una reducción de dosis, pero no especifica su magnitud. Sin embargo, la ficha técnica de la FDA se recomienda que en pacientes con insuficiencia renal moderada (definidos por tener un ACr entre 30 y 50 ml/min) se les administre una dosis de 0,97 mg/m<sup>2</sup> de eribulina.

##### ***Pacientes de edad avanzada***

También se ha analizado el **perfil de seguridad y eficacia de eribulina en pacientes ancianos (>75 años)**. No se han observado diferencias significativas ni en los parámetros de eficacia (SG, SLP, TOR, TBC) ni en los de seguridad. Consecuentemente, no se recomiendan ajustes de dosis en función de la edad de los pacientes tratados.

## 5. CONCLUSIONES

Considerando toda la evidencia disponible se puede concluir que las pacientes candidatas a tratamiento con eribulina son aquellas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de enfermedad después de una línea de quimioterapia para la enfermedad avanzada y que han sido tratadas con antraciclinas y taxanos

## 5. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación y financiación de eribulina en el tratamiento del cáncer de mama avanzado según la aprobación ampliada de la EMA <sup>4</sup>.

Los criterios clínicos para el tratamiento son los siguientes:

- Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico
- Buen estado general (ECOG 1-2)

- Las pacientes tienen que haber recibido una primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica
- Las pacientes deben haber recibido previamente tratamiento con antraciclinas y taxanos

No hay subgrupos clínicos que justifiquen la exclusión del beneficio terapéutico asociado al tratamiento.

## 6. BIBLIOGRAFÍA (ver notas al final)

## 7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

## 8. ALEGACIONES

## 9. ANEXOS

---

### BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> European Public Assessment report for Halaven. EMA/CHMP/66726/2011

<sup>2</sup> 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, Bounoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. 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.

<sup>3</sup> Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Wanders J, Olivo MS, He Y and Ductus 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.

<sup>4</sup> CHMP extension on indication variation assessment report for Halaven. EMA/CHMP/145938/2014.

<sup>5</sup> C Twelves, J Cortes, L Vahdat, M Olivo, Y He, P A Kaufman, A Awada. Efficacy of eribulin in patients with metastatic breast cancer: A pooled analysis by HER2 and ER status. American Society Clinical Oncology Congress 2013.

<sup>6</sup> Ficha técnica de Halaven

<sup>7</sup> Dossier de Farmacia Hospitalaria de Halaven

<sup>8</sup> Vahdat LT1, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, Tan-Chiu E, Wright J, Tan AR, Dacosta NA, Chuang E, Smith J, O'Shaughnessy J, Shuster DE, Meneses NL, Chandrawansa K, Fang F, Cole PE, Ashworth S, Blum JL.. Phase II Study of Eribulin Mesylate, a Halichondrin B Analog, in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):2954-61

---

<sup>9</sup> Cortes JI, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, Bachelot T, Awada A, Paridaens R, Goncalves A, Shuster DE, Wanders J, Fang F, Gurnani R, Richmond E, Cole PE, Ashworth S, Allison MA.. 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(25):3922-8.

<sup>10</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).Breast cancer V2014

<sup>11</sup> Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally or recurrent breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii11-vii19, 2012.

<sup>12</sup> Llombart Cussac A, de la Haba Rodríguez J, Ruiz Simón A, Álvarez López I, Cortés Castán J; SEOM clinical guidelines for the management of metastatic breast cancer 2013. *Clin Transl Oncol.* 2013 Dec;15(12):1004-10.