

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

### **ERIBULINA en el tratamiento del paciente con liposarcoma de partes blandas del adulto, avanzado o metastásico, previamente tratado con antraciclinas o no candidato a recibirlas.**

#### **1. RESUMEN**

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo de neoplasias heterogéneo y complejo, tanto histológica como clínicamente, y también desde el punto de vista terapéutico, ya que requieren un manejo multidisciplinario. Se caracterizan por su infrecuencia, con una incidencia estimada de 4–5 casos /100 000 habitantes /año en Europa, lo que supone un 2% del total de tumores malignos del adulto. Es importante destacar que hasta un 60% del total de SPB se diagnostican en personas de menos de 65 años. Existen más de 50 subtipos histológicos diferentes de SPB, de los que el leiomiosarcoma y el liposarcoma son los más frecuentes. Con los tratamientos locales actualmente disponibles, fundamentalmente cirugía asociada a radioterapia, se consigue el control local en >90% de los pacientes. No obstante, hasta un 50% de los SPB agresivos terminarán desarrollando metástasis durante el seguimiento posterior y la mayoría falleciendo de la enfermedad. El único tratamiento disponible en los pacientes metastásicos no subsidiarios de cirugía de las metástasis, que son la gran mayoría, es la quimioterapia. Sus resultados son limitados, con una supervivencia global mediana en torno a 12-15 meses. Tras la progresión a antraciclinas e ifosfamida, las opciones terapéuticas son escasas. Únicamente trabectedina ha sido aprobado para todo tipo de sarcomas. Gemcitabina se usa con frecuencia, especialmente en combinación con dacarbazina o docetaxel, pero no está aprobado para esta indicación. Datos recientes indican que pueden existir diferencias en la quimiosensibilidad de los diferentes subtipos histológicos a los diversos agentes terapéuticos. Así, pazopanib ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de los SPB excluyendo el liposarcoma. En los últimos años se han iniciado estudios clínicos con diferentes estrategias que permitan evaluar la actividad de los nuevos agentes o combinaciones de ellos en los diferentes subtipos histológicos. La infrecuencia de éstos, no obstante, es una dificultad a la hora de llevar a cabo estos estudios. Algunas estrategias utilizadas en la actualidad son la realización de estudios que incluyen sólo un subtipo histológico, estudios con diferentes cohortes para diferentes subtipos, y estudios randomizados estratificados según subtipo histológico.

Eribulina es un análogo sintético de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadaei*. Eribulina induce inhibición de la dinámica de los microtúbulos, ligándose a lugares específicos en sus extremos para impedir su crecimiento, a la vez que induce remodelación vascular, suprime la migración e invasión de las células tumorales y revierte la transición epitelio-mesénquima en estudios preclínicos. Eribulina está indicado en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de quimioterapia con al menos una antraciclina y un taxano. Eribulina ha mostrado actividad en pacientes con liposarcoma del adulto metastásico o avanzado localmente, que ha progresado tras

tratamiento previo con quimioterapia. En este grupo de pacientes de especial mal pronóstico y escasos recursos terapéuticos, eribulina se asocia a un incremento significativo y relevante de la supervivencia global, con un perfil de toxicidad favorable.

**2. TÍTULO: ERIBULINA en el tratamiento del paciente con liposarcoma de partes blandas del adulto, avanzado o metastásico, previamente tratado con antraciclinas o no candidato a recibirlas.**

**3. AUTORES Y FECHA DE EVALUACIÓN:**

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Octubre 2016

**4. CONTENIDO:**

**4.1. Descripción del fármaco y mecanismo de acción**

ERIBULINA (HALAVEN<sup>®</sup>) es un fármaco quimioterápico, inyectable por vía endovenosa. La dosis recomendada de eribulina 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. En la UE, la dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). En los ensayos pivotaes, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de eribulina, 1.4 mg/m<sup>2</sup>). Eribulina ha sido desarrollada por el laboratorio farmacéutico Eisai.

Eribulina es un análogo sintético de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina Halichondria okadae. La eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. La eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina dando lugar al bloqueo del ciclo celular G2/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado. Asimismo, estudios preclínicos han mostrado que la eribulina posee también efecto antiangiogénico, induce remodelación vascular, suprime la migración e invasión de las células tumorales y revierte la transición epitelio-mesénquima.

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

- Carcinoma de Mama: Aprobado para el tratamiento de pacientes adultos 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.
  - FDA: 15 de noviembre de 2010
  - EMA: 17 de marzo del 2011

- Liposarcoma: Aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) para la enfermedad avanzada o metastásica.
  - FDA: 28 de enero del 2016
  - EMA: 1 de abril de 2016

### 4.3. Farmacocinética

#### 4.3.1 Absorción y distribución

Tras la administración de una dosis semanal en bolus durante 3 semanas seguidas cada 4 semanas, eribulina demostró una eliminación trifásica y una vida media prolongada de 36-48 horas. A la máxima dosis tolerada de 1,4 mg / m<sup>2</sup>, la concentración de eribulina fue superior a la requerida para la citotoxicidad in vitro. Tras la administración como infusión de una hora, se apreció una farmacocinética lineal, y la dosis fue proporcional en el rango de 0,25 a 1,4 mg / m<sup>2</sup>. El perfil de concentración plasmática-tiempo exhibió una fase de distribución rápida, con una distribución media de semivida de ≈0.43 horas, seguido de una fase de eliminación más lenta con una vida media de 38,7 horas. Cuando eribulina se administró como bolus a 1,4 mg / m<sup>2</sup> en días 1 y 8, cada 21 días, se observó una farmacocinética trifásica para el rango de dosificación de 0,7 a 2,0 mg/m<sup>2</sup>. Se observó de nuevo una vida media terminal larga, de 36.4-59.9 horas, con un bajo aclaramiento sistémico y un volumen de distribución elevado.

#### 4.3.2. Metabolismo y eliminación

Eribulina se elimina principalmente inalterada en las heces, mientras que la orina constituye una vía menor de eliminación. Eribulina es un sustrato para la glicoproteína P (P-gp), de la bomba de eflujo de fármacos, lo que se asocia a una reducción de la actividad in vitro en las células resistentes a múltiples fármacos que sobreexpresan P-gp. En estudios in vitro CYP3A4 parece ser la principal enzima responsable del metabolismo hepático de eribulina.

#### 4.3.3. Farmacocinética en poblaciones especiales

La función hepática alterada disminuye el aclaramiento, prolonga la vida media y la exposición a eribulina. No obstante, en un ensayo fase I en pacientes con disfunción hepática, eribulina fue en general segura y bien tolerada. La insuficiencia renal disminuye también el aclaramiento e incrementa la exposición a eribulina. En un estudio fase I se incluyeron pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, observándose un incremento de la concentración en plasma entre 1,31-2,02 veces. No obstante, las toxicidades fueron similares y no hubo eventos adversos inesperados. La evaluación farmacocinética apoya la reducción de la dosis a 1 mg / m<sup>2</sup> en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

### 4.4. Evaluación de la eficacia

#### 4.4.1. Resultados de los ensayos clínicos disponibles

**Estudios preclínicos:** En estudios preclínicos, eribulina se comparó a otros fármacos antimitóticos, vinblastina y paclitaxel, in vitro en líneas celulares de cáncer e in vivo en xenoinjertos. Eribulina se

asoció a inhibición de varias líneas celulares de cáncer a concentraciones significativamente menores que vinblastina y paclitaxel. En modelos murinos, se demostró que eribulina producía menos neurotoxicidad que los otros dos agentes. Eribulina mostró actividad en líneas celulares de cáncer de mama, colon, pulmón de célula pequeña y no de célula pequeña, próstata, ovario y cáncer de cabeza y cuello, así como fibrosarcoma y sarcoma uterino, leucemia promielocítica, linfoma histiocítico, y melanoma.

**Ensayos fase I:** Se han realizado varios estudios de fase I de eribulina utilizando diferentes esquemas de administración. Las toxicidades limitantes de dosis fueron la neutropenia y la neutropenia febril. Se observaron otras toxicidades como fatiga, anorexia, náuseas, alopecia y neuropatía severa. La dosis recomendada fue la semanal, que posteriormente, debido a los retrasos de dosis por neutropenia, se modificó a dosis de 1,4 mg / m<sup>2</sup> los días 1 y 8 de cada 21 días.

**Ensayo fase II multicohorte en sarcomas de partes blandas:**

Un ensayo fase II con varias cohortes independientes estudió la eficacia y seguridad de la eribulina en sarcomas de partes blandas. Se incluyeron pacientes con sarcoma avanzado o metastásico, histológicamente confirmado, de grado histológico intermedio o alto, previamente tratados para enfermedad avanzada con un máximo de dos fármacos individuales o una combinación. El estudio incluyó a 128 pacientes, estratificados por subtipo: leiomiomasarcoma (n = 40), sarcoma adipocítico (n = 37), sarcoma sinovial (n = 19), y otros sarcomas (n = 32). Eribulina se administró a una dosis de 1,4 mg / m<sup>2</sup> en los días 1 y 8, cada 21 días. Ochenta y nueve por ciento de los pacientes había recibido previamente la doxorubicina. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de enfermedad (SLP) a las 12 semanas, basándose en los criterios propuestos por la EORTC. Eribulina alcanzó los objetivos estadísticos predefinidos de SLP en leiomiomasarcoma y en sarcoma adipocítico, con el 31,6% y el 46,9% de los pacientes libres de progresión a 12 semanas. La tasa de respuesta RECIST fue del 4,3% para toda la cohorte, con una respuesta completa en un paciente con liposarcoma indiferenciado. A pesar de no cumplirse los objetivos estadísticos, en los otros subtipos de SPB se observaron respuestas al tratamiento en fibrosarcoma, tumor fibroso solitario maligno y sarcoma epitelioides. Los efectos secundarios fueron en general manejables, destacando leucopenia y neutropenia, con un 6% con neutropenia febril. Las reacciones adversas no hematológicas fueron raras e incluyeron mucositis, toxicidad gastrointestinal, y neuropatía sensorial.

**Ensayo fase III randomizado en liposarcoma y leiomiomasarcoma:**

Para confirmar estos hallazgos, un estudio aleatorizado multicéntrico fase III comparó eribulina con dacarbazina en pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma. El estudio incluyó a 452 pacientes, que habían recibido al menos dos regímenes previos de quimioterapia que incluía una antraciclina, diagnosticados de leiomiomasarcoma o liposarcoma dediferenciado, mixoide/células redondas, o variantes pleomórficas, de grado histológico alto o intermedio. Los pacientes recibieron eribulina en la misma dosis que en el ensayo de fase II, o dacarbazina a dosis de 850, 1000, o 1200 mg / m<sup>2</sup> cada 21 días, a criterio del investigador. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (SG).

Se observó un incremento significativo de la SG en el brazo de eribulina versus dacarbazina: mediana de 13.5 vs. 11.5 meses (HR = 0,768; IC del 95% = 0,618-0,954; p = 0,0169). La mediana de la SLP fue de 2,6 meses en ambos brazos (HR = 0,877; IC del 95% = 0,710-1,085; p = 0,2287).

La tasa de respuesta objetiva y la tasa de enfermedad estable fueron similares entre los dos grupos: el 3,9% y el 52,2% y el 4,9% y el 47,8% para los eribulina y dacarbazina, respectivamente. Los tratamientos post-estudio fueron bastante similares en las dos ramas. En el brazo de eribulina, el 69,3% de los pacientes recibieron tratamiento posterior frente a 62,9% en el grupo de dacarbazina. La principal diferencia fue la administración de dacarbazina en los pacientes del brazo de eribulina (34,2% frente a 7,6%). En el grupo de dacarbazina, el 2,7% de los pacientes recibieron eribulina post-estudio.

El ensayo estaba estratificado según subtipo histológico (leiomioma versus liposarcomas), permitiendo de este modo un subanálisis por subtipos, que estaba planeado en el diseño del estudio. La mediana de SG en pacientes con liposarcoma fue de 15,6 con eribulina frente a 8,4 meses con dacarbazina (HR = 0,511; IC del 95% = 0,346-0,753). El beneficio en SG parece apreciarse en los diversos tipos de liposarcoma incluidos, aunque el bajo número de pacientes en algunos de ellos limita la validez de este análisis. En cambio, en el grupo de pacientes con leiomioma, la mediana de supervivencia fue de 12,7 meses con eribulina frente a 13 meses con dacarbazina (HR = 0,927; IC del 95% = 0,714-1,203). Los resultados de este ensayo han conducido a la aprobación del fármaco en la indicación de liposarcoma.

**Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:**  
**Referencia:** Schösski P et al. Lancet 2016; 387:1629-1637

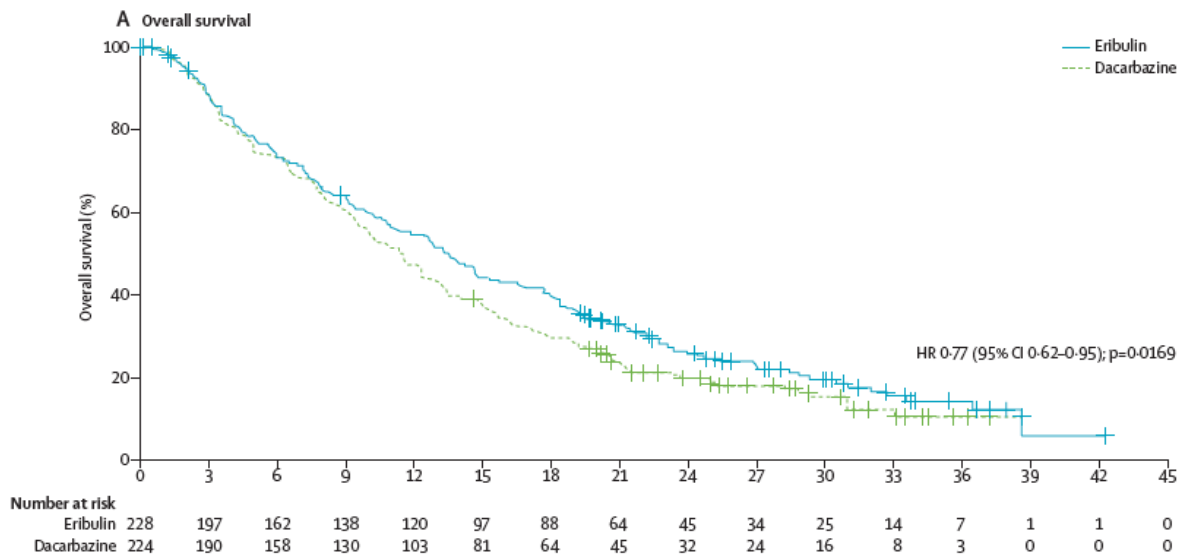
**Resumen del ensayo:**

Tipo de ensayo clínico	Fase III randomizado, abierto, multicéntrico
Nº de pacientes:	452
Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.	Eribulina iv versus dacarbazina
- Variables:	
-variable principal	Supervivencia global
-variables secundarias	Supervivencia libre de progresión, Respuesta objetiva, Seguridad
- Principales criterios de inclusión y de exclusión:	Leiomioma o liposarcoma avanzado, previamente tratado, PS 0-2

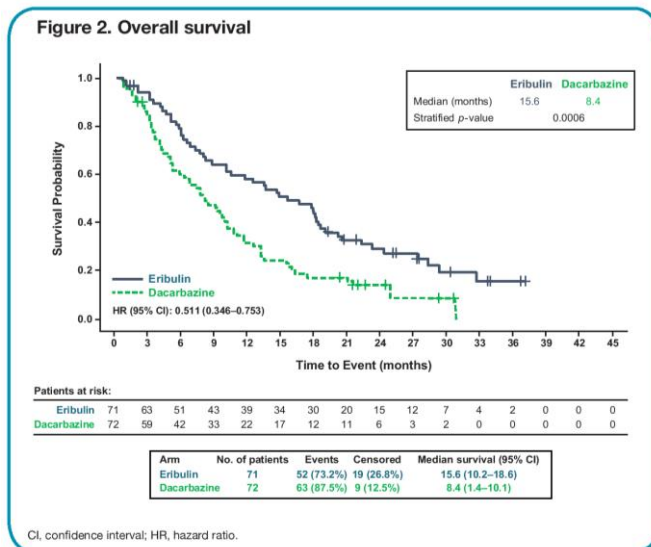
**Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:**  
**Referencia:** Schösski P et al. Lancet 2016; 387:1629-1637

Variable	ERIBULINA	DACARBAZINA	p	HR
<b>Variable principal: SG en la población global del estudio</b>	13.5 meses	11.5 meses	0,016	0,768; IC del 95% = 0,618-0,954
SLP	2.6 meses	2.6 meses	0,22	0,877; IC del 95% = 0,710-1,085
Respuesta objetiva	4%	5%	0,62	
<b>SG en el subgrupo LIPOSARCOMA</b>	15.6 meses	8.4 meses	0.001	0,511; IC del 95% = 0,346-0,753

Supervivencia Global de toda la población del estudio



Supervivencia global para el subgrupo de pacientes con Liposarcoma (n=143)



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

- En las Guías NCCN 2.2016 se contempla eribulina como una alternativa terapéutica en pacientes con liposarcoma avanzado no operables previamente tratados.



- En las Guías SEOM-GEIS, actualmente en prensa, se contempla eribulina como una opción de tratamiento en liposarcoma avanzado en segunda línea o posteriores.

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

El perfil de tolerancia de eribulina ha sido bien documentado en una gran cantidad de pacientes en varios estudios, especialmente en los estudios fase III de cáncer de mama y STS, que han sido consistentes con estudios Fase I previos de eribulina. En el ensayo EMBRACE, los efectos adversos más comunes en los pacientes que recibieron eribulina fueron fatiga (54%), neutropenia (52%), y alopecia (45%). Los eventos grado 3 o 4 que ocurrieron con mayor frecuencia con eribulina, en comparación con la terapia a elección del investigador, fueron neutropenia (45%), leucopenia (14%) y neuropatía periférica (8%).

En el ensayo Fase III en SPB, los efectos adversos más comunes en el brazo de eribulina fueron neutropenia (43,8%), fatiga (43,8%), y náuseas 40,3%. Los eventos graves, grado 3 o 4, más frecuentes en el brazo de eribulina que en el de dacarbazina incluyeron neutropenia (35,4%), fatiga (3,1%), náuseas (0,9%), estreñimiento (0,9%), fiebre (0,9%), y neuropatía sensorial periférica (1,8%). En cambio, fueron más frecuentes en el brazo de dacarbazina, trombocitopenia, anemia y astenia. En los ensayos fase III de eribulina, se apreció neuropatía periférica grado 3 o 4 en 1,8% a 8% de los pacientes.

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

En el tratamiento de los SPB avanzados, los tratamientos disponibles son muy escasos. La quimioterapia estándar, o de primera línea, consiste en doxorubicina e ifosfamida, administrados conjuntamente o de forma secuencial. Lamentablemente, sus resultados son a menudo pobres. En la progresión a estos agentes, existen las alternativas mencionadas a continuación, que han mostrado actividad. Los pacientes son con frecuencia jóvenes, y mantienen aceptable estado general hasta muy avanzada la enfermedad, por lo que la administración secuencial de otros agentes activos es la estrategia más utilizada en el tratamiento de esta enfermedad.

- **Trabectedina**, agente quimioterápico de origen marino, de administración endovenosa. Su uso está aprobado por la EMA para el tratamiento de los SPB en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. El estudio de registro constituye un ensayo fase II randomizado que mostró mejoría en la SLP de trabectedina administrada en infusión de 24 horas cada 3 semanas frente a una pauta semanal administrada en 3 horas. El estudio incluyó únicamente dos subtipos de SPB: liposarcoma y leiomiomasarcoma, por ello la eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma. Su perfil de toxicidad se encuentra dentro de los característicos de los agentes quimioterápicos. En el año 2015 se reportaron los resultados de un ensayo fase III americano de trabectedina en comparación con dacarbazina en pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma previamente tratado con antraciclinas. Sus resultados mostraron una ventaja en SLP a favor de trabectedina, sin impacto en la SG. Este estudio ha conducido a la aprobación de la FDA del

uso de trabectedina en el tratamiento de pacientes con liposarcoma o leiomioma irresecable o metastásico que han recibido previamente antraciclinas.

- **Gemcitabina asociada a docetaxel o dacarbacina.** Es un agente quimioterápico antimetabolito de administración endovenosa, que combinado con docetaxel o dacarbacina ha mostrado mejoría de la SLP y SG en ensayos fase II randomizados, promovidos por investigadores independientes. No obstante, gemcitabina no está aprobada para su uso en SPB, ya que no ha sido evaluado por las agencias reguladoras para esta indicación. Se utiliza en ocasiones en la práctica clínica como una alternativa como prescripción fuera de ficha técnica. Estas combinaciones parecen ser especialmente activas en pacientes con leiomioma. Su toxicidad es similar a la de otros agentes quimioterápicos.
- **Pazopanib** su aprobación se basa en un ensayo randomizado fase III realizado en pacientes con SPB en progresión tras tratamiento quimioterápico estándar de primera línea. Es el único agente dirigido a dianas moleculares aprobado para el uso de SPB con histologías no específicas, con la excepción del liposarcoma, una histología frecuente en la que no está aprobada su indicación, ya que no demostró beneficio en un ensayo multicohorte fase II. Un aspecto diferencial importante respecto al resto de medicamentos utilizados en la misma indicación es un perfil de toxicidad distinto, ya que no se trata de un quimioterápico. Pazopanib, no obstante no ha demostrado ventaja en SG respecto a placebo en un ensayo fase III, que no permitía el cruzamiento.
- **Eribulina:** El ensayo fase III en el que se basa su aprobación está comparado a dacarbazina, aceptada como segunda línea estándar, aunque en los últimos años ha caído un poco en desuso en monoterapia, debido a la incorporación de algunas drogas nuevas. Cabe decir que dacarbazina parece más activa en leiomioma que en liposarcoma, y este hecho podría explicar en parte que la ventaja en SG sea evidente sólo en el subgrupo de liposarcoma. El ensayo estaba estratificado según subtipo histológico (leiomioma versus liposarcomas) y el análisis por subgrupos estaba pre-especificado en el diseño inicial del estudio, motivos por los cuales el análisis de subgrupos es de gran valor en este caso, en una patología muy infrecuente en la que realizar grandes estudios en subtipos específicos es muy difícil. A pesar de tratarse de un análisis de un subgrupo limitado de pacientes (n=143), lo que podría disminuir considerablemente el poder estadístico, se aprecia una ventaja estadísticamente significativa de 7 meses en la SG, con una HR de 0.51, en los pacientes con liposarcoma, lo que constituye un beneficio no apreciado con otros agentes en el tratamiento del liposarcoma avanzado. Además, el incremento en SG parece apreciarse en todos los subgrupos de liposarcoma, a pesar de que las cifras aquí son muy reducidas, lo que limita esta observación. Un aspecto adicional es el buen perfil de tolerancia, con una toxicidad en general leve o moderada, que permite el tratamiento en pacientes tratados previamente, a menudo con quimioterapias agresivas, y con toxicidad acumulativa.



#### 4.7. Aplicabilidad y relevancia clínica

##### 4.7.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

- **FDA (28-enero-2016):** Aprobación de eribulina para el tratamiento de pacientes con liposarcoma irreseccable o metastásico que ha recibido tratamiento previo con antraciclinas.
- **EMA (1-abril-2016):** Aprobación de eribulina para el tratamiento pacientes adultos con liposarcoma no resecable que han recibido previamente antraciclinas o si éstas están contraindicadas.

##### 4.7.2. Impacto desde el punto de vista médico y Coste oportunidad desde una vertiente clínica

Eribulina aporta una nueva opción de tratamiento que se asocia a un aumento de la supervivencia global superior a los 6 meses para los pacientes con liposarcoma metastásico, que han progresado al tratamiento convencional de primera línea con quimioterapia. Los resultados de esta quimioterapia convencional son, desafortunadamente, pobres, con una mediana de SLP en torno a 5-6 meses en los ensayos fase III más recientes, y una muy pobre supervivencia global, que se encuentra entre 12 y 15 meses. Se trata con frecuencia de pacientes jóvenes, que mantienen a menudo un aceptable estado general hasta muy avanzada la enfermedad, y en los que las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad son muy reducidas. Únicamente se encuentra aprobada para esta indicación trabectedina, que produce un aumento de la SLP, pero lamentablemente no se asocia a aumento de la SG en los diferentes estudios. Se utilizan también las combinaciones de gemcitabina con docetaxel o dacarbazina, pero estas drogas no se encuentran aprobadas para esta indicación. Además, la última droga aprobada para el tratamiento de los SPB, pazopanib, lo está para el prácticamente el global de subtipos histológicos de SPB, pero no está aprobada para el liposarcoma. Por ello, los pacientes con este subtipo de SPB, que constituye uno de los más frecuentes, posee menos alternativas terapéuticas que el resto de sarcomas.

Los SPB, debido a su infrecuencia y complejidad histológica y terapéutica, constituyen un área en la que el interés por la investigación clínica ha estado, clásicamente menos desarrollada que en otras áreas de la oncología. A ello ha contribuido también su habitual resistencia a las quimioterapia. Por ello, es necesaria la incorporación de nuevas drogas que permitan ampliar de una forma importante la supervivencia de los pacientes, manteniendo una calidad de vida de los pacientes adecuada, al tratamiento de esta enfermedad. La mejoría en la SG que aporta eribulina en el subgrupo de pacientes con liposarcoma en el ensayo fase III, con una HR =0.51 frente a dacarbazina, es clínicamente relevante en esta situación de escasas alternativas terapéuticas. Un aspecto adicional a destacar es el perfil de seguridad favorable de este fármaco. En una enfermedad en la que las pautas de quimioterapia de primera línea que se utilizan se asocian con frecuencia a toxicidad considerable, y los tratamientos quimioterápicos posteriores producen con frecuencia toxicidad acumulativa, la disponibilidad de fármacos con buen perfil de tolerancia es de gran valor.

## 5. CONCLUSIONES

- Los tratamientos sistémicos disponibles los SPB avanzados en general, y específicamente en el subtipo liposarcoma, son muy limitados, y sus resultados con frecuencia pobres, especialmente tras la progresión a quimioterapia estándar con antraciclinas. La infrecuencia y complejidad de esta patología dificulta la investigación de nuevos tratamientos.
- Eribulina ha demostrado, en un ensayo fase III frente a un dacarbazina (un quimioterápico clásico en el tratamiento de los SPB), asociarse a un incremento significativo y muy relevante de la supervivencia global de 8.4 meses a 15.6 meses (HR 0.51, 95% CI 0.35–0.75;  $p=0.001$ ) en el grupo pacientes con liposarcoma que habían progresado al tratamiento estándar con quimioterapia.
- El beneficio en supervivencia de eribulina se presenta en los diferentes subtipos de liposarcoma. No se han identificado factores clínicos ni marcadores moleculares predictivos de respuesta que permitan una selección de los pacientes a tratar.

## 6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación y financiación de eribulina en el tratamiento del liposarcoma del adulto, según el dictamen de aprobación de la EMA:

- Enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable.
- Progresión tras tratamiento previo con quimioterapia que contenga antraciclinas, o contraindicación para su administración.

La prescripción de eribulina en esta indicación debe ser realizada por un médico especialista con experiencia y acreditación en el uso de terapia sistémica frente al cáncer.

Se recomienda un seguimiento estrecho y meticuloso, en la práctica asistencial de los pacientes que reciben este tratamiento, con especial atención a los siguientes aspectos:

- Toxicidad hematológica, en especial neutropenia
- Toxicidad neurológica periférica

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Dybdal-Hargreaves NF, Risinger AL, Mooberry SL. Eribulin mesylate: mechanism of action of a unique microtubule-targeting agent. *Clin Cancer Res.* 2015 Jun 1;21(11):2445-52.

Kawano S, Asano M, Adachi Y, Matsui J. Antimitotic and Non-mitotic Effects of Eribulin Mesilate in Soft Tissue Sarcoma. *Anticancer Res.* 2016 Apr;36(4):1553-61.

Morgan RJ, Synold TW, Longmate JA, et al. Pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of E7389 (eribulin, halichondrin B analog) during a phase I trial in patients with advanced solid tumors: a California Cancer Consortium trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Nov;76(5):897-907.

Lesimple T, Edeline J, Carrothers TJ, et al. A phase I, open-label, single-arm study for QT assessment of eribulin mesylate in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2013 Aug;31(4):900-9.

Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1045-52.

Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1629-37.

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 Mar 12;377(9769):914-23.

NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2016

Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4188-4196.

García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2528-2533.

Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007;25:2755-2763.

Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879-1886.

Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I et al.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002;38:543-549.