



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V2/23092013

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

Fecha de publicación: 27 de septiembre de 2013

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial. Cada año se diagnostican en España 22.000 casos, con edades comprendidas entre los 35 y 80 años, siendo la franja de 45 a 65 años la de mayor incidencia. Sin embargo, la tasa ajustada por 100.000 habitantes/año es menor en España (50,9) que en otros países (Norteamérica 99,4; Europa del norte 82,5). [1] La supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico en nuestro país es del 83%, aunque esta tasa cae hasta el 20% en el estadio más avanzado de la enfermedad.

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

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

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

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

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

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

- En pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, el tratamiento hormonal es una opción, siempre y cuando la agresividad del tumor, la afectación visceral y la sintomatología no

indiquen el uso de quimioterapia. Los medicamentos utilizados suelen ser tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromataasa (anastrozol, letrozol y exemestano) y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (goserelina, leuprorelina y triptorelina). El uso de uno u otro viene marcado por diferentes factores, como el estado menopáusico de la paciente, el uso previo de alguno de ellos y/o el perfil de seguridad. Cuando la resistencia a estos tratamientos, ya sea tras una primera o sucesivas líneas, es evidente, el siguiente paso es el uso de quimioterapia.

- En los tumores HER2 positivo, se deben añadir al tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia) medicamentos anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab o lapatinib).

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

ERIBULINA (HALAVEN®)

Halaven (eribulina) [5] es una solución inyectable a una concentración de 0,44 mg/ml. Cada vial de 2 ml contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,88 mg de eribulina. Es una solución acuosa, transparente e incolora.

La monoterapia con Halaven está autorizada 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 las pacientes.

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

Farmacología

Eribulina es un inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de antineoplásicos de la halicondrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halicondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina Halichondria 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 dando lugar al bloqueo del ciclo celular G2/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado.

El programa de farmacología clínica de la eribulina comprende un total de 8 estudios in vivo y 8 estudios in vitro. El régimen de dosificación elegido para el estudio pivotal (1,23 mg/m² en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días) fue seleccionado en base a los

resultados de tres estudios fase II. Tanto los resultados de eficacia (respuesta objetiva tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia global) como los de seguridad, indicaron que el régimen de 21 (administrado los días 1º y 8º) días obtuvo mejores resultados.

Eficacia

La eficacia clínica en la indicación autorizada de eribulina está basada en un estudio fase III y un estudio fase II. [6,7]

El ensayo clínico pivotal fue un estudio fase III, abierto, aleatorizado, paralelo, multicéntrico en el que se comparó eribulina frente al tratamiento de elección del médico (TEM) en pacientes con cáncer de mama localmente recurrente o metastásico (estudio 305 EMBRACE) [8].

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

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

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

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

Las pacientes tenían una edad media de 55 años, siendo un 75,9% postmenopáusicas. El tiempo medio desde el diagnóstico fue de 6,7 años. Un 81,6% de las pacientes fueron HER2 negativo, un 70,1% receptor de estrógenos (ER) positivo y un 55,7% receptor de progesterágenos (PgR) positivo. Un 19,8% de las mujeres del estudio eran triple negativo. La mayoría de las pacientes habían recibido más de 2 tratamientos previos de quimioterapia y un 50% más de 3. La mediana de duración de la última quimioterapia fue de 3,53 meses.

Un 73,4% recibieron capecitabina previamente. Casi un 60% y un 40% de las pacientes presentaban metástasis en hígado y pulmón, respectivamente. Las pacientes del grupo de eribulina recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento. Un 8% de las pacientes presentaban un ECOG 2 al inicio del estudio.

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

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

No se evaluó la calidad de vida.

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

Finalmente, según datos analizados durante la evaluación de eribulina por parte de las Agencias Reguladoras, resultados exploratorios de supervivencia podrían sugerir que el beneficio es mayor en aquellos subgrupos que han recibido 3 líneas de quimioterapia previas, que son refractarios a capecitabina-vinorelbina o la han recibido previamente y que no son refractarios a taxanos y antraciclina (*).

Posteriormente a la autorización de comercialización de Halaven, en diciembre de 2012 se presentó el estudio 301 [9] en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado. En este ensayo fase III se aleatorizó a las pacientes 1:1 a mesilato de eribulina (1,4 mg/m² días 1 y 8 de un ciclo de 21 días) frente a capecitabina (2,5 g/m²/día en dos tomas diarias los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días). Las pacientes tenían que haber recibido tratamiento previo que incluyese antraciclina y taxanos. La variable principal fue la SG y como objetivo secundario la SLP.

Se aleatorizaron 554 pacientes al grupo de eribulina y 548 al de capecitabina. La mediana de edad fue de 54 años. El 68% de las pacientes fue HER2 negativo. Un 79,2% de las pacientes recibió la medicación del estudio como su 2ª o 3ª línea de tratamiento para enfermedad avanzada o metastásica (52,0 % en 2ª línea). Se administró una mediana de ciclos de 6 y 5 para eribulina y

capecitabina, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la supervivencia (15,9 versus 14,5 meses para eribulina y capecitabina, respectivamente; HR 0,879 IC95% 0,770-1,003; p=0,056), ni en SLP (4,1 y 4,2 meses; HR 1,079 IC95% 0,932-1,250; p=0,305).

Seguridad

El perfil de seguridad de eribulina se basó, en el momento de la autorización, en 12 estudios clínicos con un total de 1.222 pacientes incluidos.

En el estudio pivotal, las reacciones adversas (AEs) más frecuentes en el brazo de eribulina fueron astenia (53,7%), neutropenia (51,7%), alopecia (44,5%), neuropatía periférica (34,6%), náuseas (34,6%), estreñimiento (24,7%), leucopenia (23,1%), mialgia/artalgia (21,7%), pérdida de peso (21,3%) y pirexia (20,9%). La mayoría se consideraron grado 1 o 2. Neutropenia, leucopenia, neuropatía periférica y astenia fueron las AEs más frecuentes descritos como grado 3 y 4. Neutropenia fue la AE más frecuente descrita como grado 4 en el grupo de eribulina (24,1%).

La mielosupresión parece ser dosis dependiente, no acumulativa y reversible. La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días.

Se desarrolló neuropatía periférica de grado 3 o 4 en el 7% de las pacientes con cáncer de mama tratadas con eribulina. En los ensayos clínicos, las pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta neuropatía. En las pacientes con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de la misma de grado 3 emergente fue del 10%.

Un 28% de las pacientes experimentaron acontecimientos adversos graves. Los más frecuentes fueron neutropenia febril (3,8%), pirexia (2,3%), disnea (2,0%) y neutropenia (1,8%).

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

Respecto a los hallazgos de laboratorio, la hipofosfatemia fue el más frecuente (6%), seguido de hiperglucemia (4%). Dentro de las alteraciones hematológicas, el recuento anormal absoluto de neutrófilos fue el más afectado (60% de las pacientes).

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

El 13% de las pacientes experimentó alguna reacción adversa que condujo a la interrupción del tratamiento. Entre las 827 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (4%). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 85 días (después de 4 ciclos).

El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada (>65 años) fue similar al de las pacientes que tenían ≤65 años.

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

DISCUSIÓN

La indicación actualmente autorizada para eribulina es la de «tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no se consideraran adecuados para las pacientes.» Así, eribulina estaría indicada como tratamiento de al menos 3ª línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Tanto las antraciclinas como los taxanos deben haber sido previamente administrados, en la medida en que ambos son tratamientos de primera elección. Estos criterios son la consecuencia del diseño del estudio y, más concretamente, de los criterios de inclusión del ensayo clínico 305 (estudio pivotal EMBRACE).

Sin embargo, los resultados del estudio ofrecen algunos datos interesantes:

- Los estudios incluyeron una población altamente pretratada y en un avanzado estado de progresión de la enfermedad (tal y como reflejan los datos sobre tratamientos recibidos previamente y el porcentaje de mujeres con metástasis en hígado y pulmón).
- Solo alrededor de un 15% de las pacientes fueron HER2 positivos.
- Un 55% de las pacientes incluidas en el brazo de eribulina recibieron 3 o más líneas de quimioterapia para enfermedad avanzada.
- El 72% y 40% de las pacientes ya habían sido tratadas con capecitabina y vinorelbina, respectivamente.
- Los datos de supervivencia sugieren que el beneficio es mayor en aquellos subgrupos que han recibido 3 líneas de quimioterapia previas, que son refractarios a capecitabina-vinorelbina o la han recibido previamente y que no son refractarios a taxanos y antraciclina(*).
- Parece pues, que los pacientes reclutados en el estudio EMBRACE representan una población con una alta necesidad de nuevos tratamientos, dentro de la cual se podrían identificar algunos subgrupos de pacientes que pudieran obtener un mayor beneficio. Cuando se analiza uno a uno estos subgrupos, podemos observar lo siguiente:
- Las pacientes refractarias a taxanos (definido como progresión durante o en los 60 días después de la última dosis de tratamiento con taxanos) son un grupo de pacientes de especial importancia ya que podría haber resistencia cruzada con eribulina que, igual que los taxanos, actúa sobre los microtúbulos. En este subgrupo de pacientes (n=421; el 51% del total) el efecto sobre supervivencia global no fue tan claro [HR 0.90 (95% IC 0.71, 1.14)], como se mostró en las pacientes que no eran refractarias a taxanos [HR 0.73 (95% IC 0.56, 0.96) n=341]. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones propias de este tipo de análisis de subgrupos (no diseñados para mostrar diferencias, tamaño muestral pequeño), se ve, al contrario que en la SG, un efecto claro en variables secundarias en aquellas pacientes refractarias a taxanos [SLP HR 0,768 (95% IC 0,609, 0,967)]. Además, los datos indican que un aumento en el tamaño de la muestra podría haber dado lugar a resultados estadísticamente significativos en la SG. Por todo lo anterior, y sumado al hecho de que se ha sugerido que algunas pacientes refractarias a paclitaxel o docetaxel podrían beneficiarse de un nuevo tratamiento con taxanos

[10] no se considera apropiado restringir el uso de eribulina en este subgrupo.

- El segundo grupo de interés son las mujeres refractarias a antraciclina. Existen las mismas incertidumbres para este subgrupo, aunque tampoco parece apropiado restringir el uso por los mismos argumentos citados y porque el análisis de subgrupos sugiere un beneficio mayor que para el subgrupo de taxanos. [6]. Además, no debería esperarse resistencia cruzada debida al mecanismo de acción.

- En el caso de vinorelbina y gemcitabina, los resultados son justamente los contrarios que en taxanos y antraciclina. [6] El grupo refractario es el que mayor beneficio obtiene, aunque en el subgrupo de gemcitabina las diferencias entre uso previo o no y refractariedad de las pacientes no son relevantes (los intervalos de confianza son superiores a 1 en ambos casos). Únicamente podría plantearse un mayor beneficio en aquellas pacientes pretratadas con vinorelbina o en los refractarios a la misma, si bien, la evidencia disponible y el tamaño de los grupos no permiten hacer recomendaciones firmes en este sentido. [6]

- Cabe resaltar que cerca del 80% de las pacientes fueron HER2 negativas, por lo que a priori parecería razonable restringir el uso a pacientes HER2 negativas. Sin embargo, los datos exploratorios en la población limitada de HER2 positivas muestran un efecto positivo en supervivencia global [HR 0,60 (95%IC 0,39-0,91)] lo que unido a la ausencia de datos que sugieran falta de eficacia en pacientes HER2 positivas, desaconseja una restricción de la indicación. Otros grupos de interés como triple negativo y ER-PgR negativo también muestran una clara tendencia hacia un aumento de la supervivencia global.[6]

Sin embargo, merece mención aparte el grupo de las pacientes tratadas con capecitabina. Centrando los resultados en la SG, se observa únicamente beneficio en las previamente tratadas con capecitabina [HR 0,787 (IC95% 0,645-0,961)] al contrario que en aquellas no previamente tratadas con capecitabina [HR 0,865 (IC95% 0,606-1,233)]. El mismo argumento expuesto anteriormente para el subgrupo de los taxanos podría ser aplicado, aunque existen algunas diferencias. Primero, los datos de SLP siguen apuntando a que solo las pacientes pretratadas con capecitabina [HR 0,679 (IC95% 0,557-0,828)] se beneficiarían del tratamiento, frente a las pacientes naïve [HR 1.030 (IC95% IC0,731-1,453)]. Y segundo, taxanos, antraciclina y capecitabina/vinorelbina podrían ser considerados como alternativas disponibles para las primeras líneas de tratamiento, por lo que aquellas pacientes que ya los hubiesen recibido podrían beneficiarse del tratamiento con eribulina, mientras que aquellas no tratadas con capecitabina serían aún susceptibles de recibir dicho fármaco.

Cabe resaltar que al dividir a las pacientes en función del número de regímenes previos de quimioterapia utilizados en estadio avanzado, y considerando sólo aquellos con un tamaño muestral suficiente, se observa que el mayor beneficio en la SG se obtiene para el subgrupo de pacientes con 3 regímenes previos (*). Basándonos en este hecho y con los resultados del estudio 301 [9], surge la pregunta de si eribulina debería ser posicionada tras progresión a taxanos, antraciclina y capecitabina. Se debe recordar que dicho estudio (301) [9] donde las pacientes ya habían sido tratadas con antraciclina y taxanos, eribulina no mostró ninguna ventaja significativa frente a capecitabina. Un 12% en reducción del riesgo de muerte no fue suficiente para alcanzar la significación estadística (en el estudio EMBRACE se obtuvo casi un 20% de reducción del riesgo en un población mucho más pretratada). Este hecho podría estar sugiriendo una menor actividad de eribulina en poblaciones menos pretratadas, lo que iría en consonancia con los

resultados del estudio EMBRACE, donde parece desprenderse que eribulina tendría mayor actividad en las pacientes más pretratadas. Precisamente, en esta población altamente pretratada del EMBRACE, al analizar el subgrupo en el que capecitabina fue el TEM, los resultados parecen favorecer a eribulina [HR 0,572 (IC95% 0,342, 0,957); n=68 / 40, eribulina / capecitabina] si bien estos datos deben ser considerados con mucha cautela, debido tanto al carácter exploratorio como al bajo tamaño muestral.

CONCLUSIÓN

Considerando toda la evidencia disponible y ante la complejidad de establecer un diagrama de líneas de tratamiento a seguir en el cáncer de mama avanzado y metastásico parece razonable concluir que las pacientes candidatas al tratamiento con eribulina son aquellas 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 en pacientes tratadas previamente con una antraciclina, un taxano y capecitabina, a menos que estos tratamientos no fuesen adecuados. Siguiendo práctica clínica y de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio, las pacientes deberían tener una expectativa de vida de al menos 3 meses y, a priori, poder tolerar el tratamiento con eribulina.

Esta recomendación se fundamenta en los siguientes hechos:

- En el estudio EMBRACE, el grupo de pacientes con mayor beneficio fue aquel que fue tratado con 3 regímenes previos de quimioterapia para estadios avanzados de cáncer de mama, si bien la mayoría no recibieron taxanos y/o antraciclina en adyuvancia.
- En el mismo estudio existe una clara tendencia a que las pacientes previamente tratadas con capecitabina obtengan un mayor beneficio. Además, la mayoría de las pacientes (73,4%) ya habían recibido terapia previa con capecitabina
- Capecitabina es una alternativa a eribulina en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.
- En los resultados preliminares del estudio 301, eribulina no demostró superioridad frente a capecitabina en una población previamente tratada con taxanos y antraciclina.
- Vinorelbina es un fármaco utilizado en segunda línea para enfermedad avanzada. No obstante, no existe una comparación directa frente a eribulina en segunda línea, tal y como ocurre con capecitabina.

Por tanto, como recomendación de informe y considerando los puntos anteriores, la experiencia de uso y el manejo acumulado con capecitabina (además de factores como la vía de administración y coste del tratamiento farmacológico) se recomienda el uso de eribulina en pacientes que hayan fracasado al menos a dos líneas previas de tratamiento para la enfermedad avanzada y que hayan sido pretratadas con antraciclina, taxanos y capecitabina. La decisión de administrar vinorelbina como tratamiento previo a eribulina debe contemplarse según las características individuales de cada paciente, la práctica clínica habitual de cada centro, y otros factores relevantes.



REFERENCIAS

1. Asociación Española contra el cáncer. Disponible en <https://www.aecc.es/Paginas/PaginaPrincipal.aspx> (Acceso Abril 2013)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®. Breast Cancer
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. Epub 2013 Feb 26.
4. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii11–vii19, 2012
5. Ficha técnica de Halaven. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf (Acceso Mayo 2013)
6. Assessment Report For Halaven (Eribulin). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002084/WC500105115.pdf (Acceso Abril 2013)
7. Pean E, Klaar S, Berglund EG, Salmonson T, Borregaard J, Hofland KF, Ersbøll J, Abadie E, Giuliani R, Pignatti F. The European medicines agency review of eribulin for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. Clin Cancer Res. 2012 Sep 1;18(17):4491-7
8. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23
9. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Wanders J, Olivo MS, He Y, and Dutcus CE: A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Cancer Res 2012;72(24 Suppl):Abstract nr S6-6.
10. Palmieri C, Krell J, James CR, Harper-Wynne C, Misra V, Cleator S, Miles D.. Rechallenging with anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2010 Oct;7(10):561-74
11. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. Annals of Oncology 21 (Supplement 3): iii30–iii36, 2010
12. Grupo GENESIS de la SEFH. Informe técnico de evaluación. Eribulina en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. 2012

(*)No se ha incluido información de carácter comercial-confidencial.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Jorge Camarero Jiménez

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Tomás Gallego Aranda

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital La Princesa. Madrid.

Antonio González Martín

Jefe de la Unidad de Oncología. MD Anderson International España.

Juan R. de la Haba Rodríguez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Concepción Prieto Yerro

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Unidad CHMP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

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

Mariano Provencio Pulla

Jefe de Servicio Oncología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Andrés Redondo Sánchez

Facultativo Especialista de Área de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Arantxa Sancho López

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

María Luisa Suárez Gea

Jefe de División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.