

**INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN  
ERIBULINA  
en cáncer de mama  
localmente avanzado o metastásico  
ADAPTACIÓN de informe de Grupo GENESIS de la SEFH  
y de IPT de la AEMPS**

Fecha: 07/09/2012 Revisado: 10/8/2015

**Glosario:**

## Abreviaturas

- 1.- Identificación del fármaco y autores del informe
- 2.- Solicitud y datos del proceso de evaluación
- 3.- Área descriptiva del medicamento y del problema de salud
  - 3.1 Área descriptiva del medicamento
  - 3.2 Área descriptiva del problema de salud
    - 3.1.a Descripción estructurada del problema de salud
    - 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias
- 4.- Área de acción farmacológica
  - 4.1 Mecanismo de acción
  - 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.
  - 4.3 Posología, forma de preparación y administración
  - 4.4 Utilización en poblaciones especiales
  - 4.5 Farmacocinética
- 5.- Evaluación de la eficacia
  - 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada
  - 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos clínicos
  - 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos
  - 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilización práctica de los resultados.
    - A. Validez interna. Limitaciones de diseño y comentarios.
    - B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.
    - C. Relevancia clínica de los resultados.
  - 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones
6. Evaluación de fuentes secundarias
  6. Evaluación de la seguridad.
    - 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica
    - 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos
  - 6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad
  - 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales
- 7.- Área económica
  - 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste . eficacia incremental.
  - 7.2.a- Coste eficacia incremental estudios publicados.
  - 7.3. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico
- 8.- Evaluación de la Conveniencia
  - 8.1 Descripción de la conveniencia
  - 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento
- 9.- Área de conclusiones
  - 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas
  - 9.2 Propuesta de decisión
  - 9.3 Propuesta de condicionantes de uso
- 10.- Bibliografía

**Citar este informe como:** Rigueira García AI, Sánchez Álvarez L, actualizado a partir del original Flores S, Fontanals S, Bautista J, Santos B, Clopés A. Eribulina en cáncer de mama localmente avanzado o metastático. Informe de grupo GÉNESIS de la SEFH (23/11/2012). Agosto/2015.

**Abreviaturas**

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
 C: capecitabina  
 CM: cáncer de mama  
 CMM: cáncer de mama metastático  
 CURMP: Comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios de Asturias  
 Dp: doxorubicina pegilada  
 EMA: Agencia Europea de Medicamentos  
 E: eribulina  
 FDA: Food and Drugs Administration (USA)  
 G: gemcitabina  
 HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2  
 IPT: informe de posicionamiento terapéutico  
 IT: incapacidad transitoria  
 ITT: intención de tratar  
 ND: no disponible  
 NS: no significativo  
 ORR: ratio de respuesta objetiva  
 P: paclitaxel  
 PD: progresión de la enfermedad  
 PVN: precio de venta público notificado  
 RAN: recuento absoluto de neutrófilos  
 RC: respuesta completa  
 RP: respuesta parcial  
 SD: enfermedad estable  
 SEFH: Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital  
 SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica  
 SG: supervivencia global  
 SLP: supervivencia libre de progresión  
 TPC: tratamiento de preferencia del clínico  
 V: vinorelbina

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:** Eribulina

**Indicación clínica solicitada:** cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (CMM)

**Autores / Revisores:** Ana Isabel Rigueira García/ Luis Sánchez Alvarez.

**Tipo de informe:** actualizado

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ana Isabel Rigueira declara no tener conflicto de intereses.

**Alegaciones:** El informe original sobre el que se ha realizado la actualización fue presentado como borrador público en la Web del grupo Génesis de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo.

**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN**

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda de CURMP de Asturias.

**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento**

**Nombre genérico:** Eribulina

**Nombre comercial:** Halaven®

**Laboratorio:** Eisai Europe Ltd

**Grupo terapéutico.** Denominación: L01XX: Otros agentes antineoplásicos Código ATC: L01XX41

**Vía de administración:** Infusión intravenosa corta (2 a 5 minutos)

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** Procedimiento centralizado

Tabla 1. Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de 1 unidades	Código	PVN (agosto 2015)
Vial 0,88mg/2ml	1	677713	320,005**

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición <sup>1</sup>	<p>El cáncer de mama es el tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria. En la actualidad se debe considerar la biología de la célula tumoral para establecer una clasificación.</p> <p>A nivel molecular, en función de la presencia de receptores hormonales en la célula tumoral, así como de la presencia o no de la proteína HER2, se pueden considerar como tipos de cáncer de mama:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Con receptores hormonales [+] para estrógenos y progesterona (66%) u hormona-dependientes.</li> <li>2) HER2 [+]. La célula tumoral sobreexpresa la proteína HER2 y no contiene receptores para las hormonas (estrógenos ó progesterona) (25%)</li> <li>3) Triple negativo (15%)</li> <li>4) Positivos para todo (e estima que suponen un 12%)</li> </ol> <p>La clasificación anatomopatológica del cáncer de mama distingue entre carcinoma in situ (sito lobulillar o ductal) y carcinoma infiltrante (carcinoma ductal infiltrante . 80% de los invasivos- y carcinoma lobulillar infiltrante).</p>
Principales manifestaciones clínicas <sup>1</sup>	En las fases más avanzadas de la enfermedad pueden aparecer cansancio o dolor óseo localizado.
Incidencia y prevalencia	<p>El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial y su primera causa de muerte. La franja de 45 a 65 años es la de mayor incidencia. 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). Se estima que en España se diagnosticaron unos 25.000 cánceres en 2012, y 6.000 mujeres murieron por esta causa<sup>2</sup>. La mortalidad en España y en Asturias creció durante la década de los 80 para estabilizarse en los primeros años de los 90 y empezar a disminuir desde entonces<sup>3,4</sup>.</p> <p>Cada año se diagnostican en <b>Asturias</b> unas 600 mujeres y mueren por esta causa unas 200<sup>5</sup>.</p> <p>La mortalidad ajustada del cáncer de mama en Asturias en el bienio 2009-2010 fue de 18,3 (nacional: 17,7) y supuso en 2013 un 13,1% de las causas de mortalidad por cáncer en mujeres, siendo el 21,47% en las menores de 65 años<sup>6</sup>.</p> <p>A pesar de los avances en su tratamiento, entre un 4-10% de las mujeres diagnosticadas presentarán enfermedad metastásica o incurable, y hasta un 30% (entre un 20 y 50% según otras fuentes) con tumores en estadio inicial desarrollarán en los primeros 5 años metástasis distales tras el tratamiento primario<sup>7</sup>.</p>
Evolución / Pronóstico <sup>1</sup>	<p>La supervivencia a los 5 años tras diagnóstico en España es del 83%.</p> <p>La mayoría de los cánceres se diagnostican cuando está aún confinado en la mama, con o sin propagación ganglionar locorregional, etapa en la cual el tumor en general operable o tratable con intención curativa. Aproximadamente un 20-25% de pacientes experimentarán una recaída. En el estadio avanzado de enfermedad, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 20%.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	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.

Carga de la enfermedad	<p>Según datos del Instituto Nacional de Estadística (<a href="http://www.ine.es">www.ine.es</a>), en 2013 hubo 743 altas hospitalarias con diagnóstico principal de neoplasma maligna de mama (98,9% mujeres), una tasa de morbilidad hospitalaria por 100.000 de 70, y 4742 días de estancia total, en general en periodos inferiores a 30 días.</p> <p><u>Costes directos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El coste por estancia hospitalaria del cáncer de mama se cifró en 2003 en 414,10 " .</li> <li>- También en 2003 se han calculado los costes sanitarios nacionales del tratamiento ambulatorio de nuevos casos (año 2000) y de prevalentes a 5 años, cifrándolos en Asturias en 8.636.279 " (2,7% de total nacional), y los hospitalarios de Asturias en 2.866.802 " (3,5% de total nacional) suponiendo un total de 706 altas hospitalarias (2,6% de total nacional).</li> <li>- Los costes de la quimioterapia/homonoterapia de nuevos casos (año 2000) y tratamiento de prevalentes 5 años sería de 4.026.570 " (2,7% de total nacional) <sup>8</sup>.</li> <li>- Los costes sanitarios de diferentes estadios de enfermedad para 2011 se estimaron en el País Vasco, obteniendo como resultado que el estadio IV (metástasis) es el más gravoso, por los gastos de quimioterapia, siendo este gasto anual un 207% sobre la del estadio I, 117% sobre los estadios IIa y IIb, y 108% sobre los estadios IIIa y IIIb <sup>9</sup>.</li> </ul> <p><u>Costes indirectos:</u> la franja de edad de mayor incidencia de diagnóstico es de 45 a 65 años. Por tanto, en mujeres en edad de trabajar los costos indirectos son elevados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El coste de productividad laboral perdida por IT en Asturias se cuantificó en 2003 en 392.246 " , y en 3.813.213 " la incapacidad permanente (2,4% de total nacional en ambos casos) <sup>8</sup>.</li> <li>- En 2009 y en el conjunto de España, los años potenciales de vida laboral perdidos por mortalidad prematura de cáncer de mama en España se cifraron en 29.435 (3,24% del total de causas de mortalidad), y las pérdidas laborales en 177,61 millones de " (2,20% del total de causas de mortalidad) <sup>10</sup>.</li> </ul> <p>La totalidad de costes directos e indirectos en Asturias (2003), por tanto, se estimaron en 17.538.221" (2,5% de total nacional), que además supone un 60,1% en relación con los gastos generados en Asturias por cáncer de colon, un 410,0% de los de cáncer de próstata, y un 464,0% de los de cáncer de cérvix. Dentro de los gastos sanitarios, en el estadio IV se tiene que considerar fundamentalmente los de seguimiento de los pacientes (por ejemplo, por efectos adversos).</p>
------------------------	---

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias<sup>3,11</sup>

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. En este contexto, el tratamiento quimioterápico debe de estar guiado por la consideración y respeto de las preferencias del paciente correctamente informado del pronóstico, beneficio y riesgo de las alternativas disponibles, de forma que pueda ejercer plenamente su autonomía en la disyuntiva entre la duración de vida y la calidad de la misma que frecuentemente se puede plantear<sup>12</sup>.

- En pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, debe mantenerse la consideración de hormonoterapia (tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromatasa - anastrozol, letrozol y exemestano- y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante -goserelina, leuprorelina y triptorelina-), aunque puede no ser una opción ya válida Si se evidencia resistencia a estos tratamientos, ya sea tras una primera o sucesivas líneas, o existe afectación de vísceras, el siguiente paso sería el uso de quimioterapia (grado 2C)
- En los tumores HER2 positivo, se deben añadir al tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia) medicamentos anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab o lapatinib) o bien trastuzumab emtansina tras el uso de trastuzumab y un taxano.
- Para las pacientes con tumores triple negativo, y para aquellas con receptor hormonal positivo no subsidiarias de hormonoterapia, la quimioterapia es el tratamiento de elección. La primera línea de tratamiento suele incluir un taxano y/o antraciclina, ya sea en monoterapia o en regímenes combinados, aunque la elección del tratamiento está condicionada por los medicamentos utilizados en la adyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología

de la misma, 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).

- Para los pacientes con una carga tumoral limitada y / o síntomas relacionados con el cáncer limitados o mínimos, se sugiere la quimioterapia con agente único administrado de forma secuencial en lugar de la combinación de quimioterapia (Grado 2B), lo que coincide con las recomendaciones de la última revisión Cochrane<sup>13</sup>.
- En pacientes selectos con enfermedad sintomática debido a la localización de las lesiones metastásicas específicos (por ejemplo, dolor en el cuadrante superior derecho, debido a la expansión de las metástasis hepáticas, o disnea relacionada con metástasis pulmonares difusas, y una alta carga tumoral, se aconseja un tratamiento combinado en lugar de un único agente (Grado 2B), puesto que el aumento de probabilidad de respuesta puede dar un beneficio suficiente para justificar el riesgo de tratamiento.
- En el caso de metástasis cerebrales, puede que no sea aconsejable el tratamiento sistémico si no existe constancia de afectación sistémica, y si se tiene, se debe individualizar la terapia.
- A diferencia del tratamiento adyuvante, no hay duración predeterminada de tratamiento. Para los pacientes jóvenes que está respondiendo al tratamiento, se sugiere continuación de la quimioterapia hasta la mejor respuesta (Grado 2B). Sin embargo, para los pacientes que experimentan efectos secundarios al tratamiento o rechazan continuarlo por cualquier razón, la interrupción es razonable.
- Algunos criterios que se utilizan para definir el fracaso del tratamiento son: clínica e deterioro durante el tratamiento (es decir, el aumento de los síntomas relacionados con la enfermedad, toxicidad intolerable, disminución de rendimiento), la aparición de nuevas metástasis, y el aumento de tamaño de previamente documentado de lesiones metastásicas.
- Los taxanos y antraciclinas se consideran altamente eficaces, pero el uso en fases tempranas conduce a resistencia tumoral y exhiben toxicidad acumulativa (daño cardíaco y neuropatía periférica).
- Los citostáticos que actúan sobre microtúbulos (taxanos, alcaloides de la Vinca) tienen diversas limitaciones de uso en la práctica clínica: tienen efectos adversos importantes como la mielotoxicidad, neuropatía periférica, náuseas y fatiga, a lo que se añaden las reacciones de hipersensibilidad de los solventes usados en taxanos (Polisorbato 80 para docetaxel, Cremophor®EL en paclitaxel).

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Mesilato de 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, a la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, a la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado<sup>14,15,16</sup>.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

**EMA (22/5/2014):** HALAVEN está indicada 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>14,15</sup>.

Esta indicación supone una modificación de la que se autorizó en un inicio (17/3/2011), en el que se requería al menos dos regímenes previos de quimioterapia.

**FDA (15/11/2010, actualizada a 3 de julio de 2013):** Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que hayan recibido al menos dos regímenes previos para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Las terapias previas deben haber incluido una antraciclina y un taxano como tratamiento adyuvante o de la enfermedad metastásica<sup>16</sup>. La FDA no ha ampliado la indicación en paralelo a EMA.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración<sup>14-16</sup>.

La dosis recomendada de Eribulina es 1,23 mg/m<sup>2</sup> (equivalente a 1,4 mg/m<sup>2</sup> de mesilato de Eribulina), que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Se puede administrar sin diluir o bien diluido hasta un volumen de 100 ml de suero fisiológico.

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoides, antes de su administración.

#### Retrasos de la administración durante la terapia

La administración de eribulina debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes

circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10<sup>9</sup>/l
- Plaquetas <75 x 10<sup>9</sup>/l
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

#### Reducción de dosis

En la siguiente tabla se indica las recomendaciones sobre reducción de dosis en función de posibles reacciones adversas previas sufridas por el paciente:

Tabla 2. Dosis recomendadas tras la aparición de reacciones adversas a Eribulina	Dosis recomendada
<b>Hematologica</b>	
RAN <0.5x10 <sup>9</sup> con una duración superior a 7 días	0.97 mg/m <sup>2</sup>
Neutropenia con RAN < 1x10 <sup>9</sup> /L complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas <25x10 <sup>9</sup> /L	
Trombocitopenia con plaquetas < 50x10 <sup>9</sup> /L complicada con hemorragia o que requiere transfusión de sangre o plaquetas	
<b>No hematologica</b>	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0.97 mg/m <sup>2</sup>	0.62 mg/m <sup>2</sup>
A pesar de reducir a 0.62 mg/m <sup>2</sup>	Considerar suspensión

No se debe volver a incrementar la dosis de Eribulina después de haberla reducido.

#### Uso en poblaciones especiales

##### Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Insuficiencia hepática por metástasis:

La dosis recomendada de Eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de Eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0,62 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza Eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis:



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

#### **Dosificación en pacientes con Insuficiencia Renal**

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina <40 ml/min) pueden necesitar una reducción de la dosis aunque la dosis óptima para este grupo de pacientes aún está por determinar.

#### **Riesgo de sobredosificación**

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

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

En este sentido, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, junto con el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España) y el Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO), han publicado una advertencia acerca del riesgo de que se produzcan errores en la dosis cuando se prepare este medicamento, motivados por confusiones entre sal (mesilato) y base<sup>17</sup>.

#### **4.4 Farmacocinética**<sup>14-16,18.</sup>

Eribulina tiene una farmacocinética lineal para dosis de 0,25 a 4 mg/m<sup>2</sup>. La variabilidad de la exposición sistémica al fármaco, medida a través de su área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC), es elevada, con un coeficiente de variación medio del 45 %.

#### **Distribución**

Eribulina se caracteriza por una fase de distribución rápida seguida de una fase de eliminación prolongada. Tiene un gran volumen de distribución (rango de medias: 43 a 114 l/m<sup>2</sup>). Se une débilmente a las proteínas del plasma, oscilando entre un 49 % y un 65 %.

#### **Metabolismo**

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

#### **Eliminación**

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

Eribulina se elimina inalterada, principalmente mediante excreción biliar, aunque se desconoce aún la proteína de transporte que interviene en la excreción. La EMA ha solicitado al fabricante del medicamento, como parte del plan de gestión de riesgos, que identifique estos transportadores, con el fin de poder predecir potenciales interacciones con otros fármacos a ese nivel.

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

#### **4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el SNS**

Tabla 3. Características comparadas con otros medicamentos similares <sup>19</sup>					
Nombre	Eribulina	Vinorelbina	Gemcitabina±Paclitaxel	Capecitabina	Doxorrubicina liposomal pegilada
Presentación	Vial 0,88mg/2ml	Vial 10mg/ml, 1 o 5 ml. Cápsulas orales de 20 o 30mg	G: Vial 200mg, 1 , 2 g y 0,2 g P: Vial 30 mg, 100 mg (6 mg/mL)	Comprimidos orales 150 mg y 500 mg	Vial 2 mg/ml 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg)
Posología	1,23 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días Ajuste según toxicidad	IV: 25-30mg/m <sup>2</sup> /sem Oral: 60mg/m <sup>2</sup> /sem	G.1.250 mg/m <sup>2</sup> d 1 y 8 + P 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 c/21d P: 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 c/21d	1.250 mg/m <sup>2</sup> /12 Los días 1- 14, en ciclos de 21 días.	50mg/m <sup>2</sup> cada 28 días
Características diferenciales administración	INTRAVENOSO Perfusión intravenosa rápida 2-5 min.	INTRAVENOSO Y ORAL Administración semanal. La administración intravenosa es una infusión lenta en 10 min.	INTRAVENOSO Perfusión intravenosa en Hospital de Día.	ORAL	Perfusión intravenosa lenta de 60 min en Hospital de Día.
Datos eficacia	Dos EC en fase III como monofármaco: - EMBRACE vs tratamiento de elección de clínico - 301 vs capecitabina oral	Activo como monofármaco, incluso en pacientes fuertemente tratados. En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes muy similares a las del ensayo pivotal de Eribulina, se obtuvieron datos de SG de 16,4 meses <sup>20</sup> . Sin ventajas aparentes en comparación con gemcitabina	En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes muy similares a las del ensayo pivotal de Eribulina, se obtuvieron datos de SG de 18,6 meses y tiempo a la progresión de 6,1 meses <sup>21</sup> . Atraviesa BHE, útil en metástasis cerebrales.	EC fase II: tiempo hasta progresión 3,2 meses y SG 12 meses. EC fase III (2011) vs V + G, en pacientes con CMM refractarios a tratamientos previos: SLP en de 5.2 meses y SG aprox. 22 meses, superior a comparador (20 meses) <sup>22</sup> . EC fase III: superior a sunitinib. No hay ventajas en combinación con sunitinib (SLP 6,2 meses para C sola), con bevacizumab, y con ixapilone. Aparentemente cruza BHE.	Los estudios llevados a cabo parecen indicar que la SLP y SG obtenidas son muy similares a la alternativa (SG 11 meses y SLP 2,9 meses) <sup>23</sup> .
Contraindicaciones /precauciones	En el caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda su uso	Debe utilizarse con precaución en pacientes con patología cardiaca. Desaconsejado si neuropatía periférica grado 3 ó 4 previa	Más adecuado en pacientes con riesgo de hiperglicemia o que no toleran esteroides por no requerir premedicación. Desaconsejado si mielosupresión previa	Desaconsejado en pacientes con metástasis peritoneales sintomáticas, dificultad de ingesta oral. Más adecuado en pacientes con riesgo de hiperglicemia o que no toleran esteroides por no requerir premedicación.	
Seguridad	Los efectos adversos más frecuentes son: hematológicos (neutropenia, leucopenia, anemia), astenia, fatiga, alopecia, neuropatía periférica, náuseas .	Los efectos secundarios más frecuentes (1/10) son la neutropenia que limita la dosis, anemia, generalmente leve y, a nivel gastrointestinal, náuseas y vómitos.	Las reacciones adversas más frecuentes son: Leucopenia, trombocitopenia y anemia, insomnio, somnolencia; disnea, tos, rinitis; vómitos, náuseas y diarrea.	Toxicidad principalmente gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis) y síndrome mano-pie.	La toxicidad más habitual es hematológica, especialmente la aparición de neutropenia (aproximadamente en un 50%. Desaconsejado en pacientes con historia de enfermedad cardiaca. Muy emetógeno.



**5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.****5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Para la evaluación de la eficacia y seguridad de la Eribulina así como de los posibles esquemas alternativos, se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura hasta el 10 de agosto de 2012. El 20 de julio de 2015 se amplió la búsqueda hasta la fecha. Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática de la literatura han sido The Cochrane Library, bases de datos del Center for Review and Dissemination (CRD), MEDLINE y EMBASE.

Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (Web of Knowledge) y en diversas páginas Web de agencias de medicamentos y evaluación de tecnologías sanitarias. También se realizó una búsqueda en la base de datos International Pharmaceutical Abstracts Database (IPA), AdisInsight (ADIS), Iowa Drug Information Service (IDIS) y Adverse Event Reporting System (AERS) de la Food and Drug Administration (FDA).

Las búsquedas se han realizado utilizando lenguaje libre y términos controlados. Sólo se han incluido artículos publicados en inglés o español. Se realizó una búsqueda manual *crucada*, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Como resultado, en 2012, se localizaron 3 ensayos clínicos en fase I <sup>18,24,25</sup> donde se evalúan la eficacia y seguridad de Eribulina en tumores sólidos; 2 estudios en fase II (estudios 201 y 211) <sup>26,27</sup> en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y, finalmente, un único estudio pivotal, de fase III, denominado estudio EMBRACE <sup>28,14</sup>. Se dispone además del informe EPAR de la EMA <sup>14</sup>. En 2015 se ha localizado otro ensayo clínico en fase III, que evalúa eribulina como segunda o sucesiva línea de tratamiento frente a capecitabina, que ha sido el base para un cambio de indicación en 2014 <sup>29</sup>, con resultados sobre la calidad de vida publicados aparte <sup>30</sup>. Posteriormente se publicó un metanálisis de datos agregados de los dos ensayos clínicos en fase III <sup>31</sup>. También se han localizado 2 ensayos clínicos en fase II del tratamiento con eribulina (y trastuzumab en uno de los estudios) como primera línea en cáncer de mama metastásico o localmente avanzado <sup>32,33</sup> que no se consideran en la descripción de eficacia clínica de este informe, al no ser la indicación el objeto de evaluación. El 24 de julio de 2015 se publicó el IPT de la AEMPS de eribulina, versión tercera <sup>3</sup>.

**5.1 Variables utilizadas en los ensayos clínicos**

<b>Tabla 4.- Variables utilizadas en ensayos clínicos</b>			
<b>EFICACIA</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Variable intermedia o final</b>
Variable principal	SG	<b>Supervivencia global</b> Tiempo desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa.	Variable final en cáncer de estadios I-III fundamentalmente
	SLP	<b>Supervivencia Libre de Progresión</b> Tiempo desde la randomización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.	Variable predictora intermedia
Variables secundarias	ORR	<b>Tasa de respuesta objetiva</b> (% de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada de acuerdo con los criterios RECIST, en relación a la población evaluable (PE).	Variable predictora intermedia
	DR	<b>Duración de la respuesta</b>	Variable predictora intermedia
	DCR	<b>Tasa de control de la enfermedad</b> (% de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) o estabilización de la enfermedad (EE) confirmada de acuerdo con los criterios RECIST, en relación a la población evaluable (PE).	Variable predictora intermedia
	TTR	<b>Tiempo hasta la respuesta tumoral</b>	
	QoL	Síntomas relacionados con cáncer y estado general de salud.	Variable final

SEGURIDAD	Enunciado	Descripción (	Variable intermedia o final
Variable principal		---	
Variable secundaria		Tipo, incidencia y gravedad de los diferentes eventos adversos	Variable final

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación se realiza un análisis detallado de los datos publicados de los ensayos clínicos en fase III disponibles.

**Tabla 5. EC fase III EMBRACE<sup>28</sup>:** 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

**-Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico de fase III, abierto, randomizado (2:1). La randomización fue estratificada, en función de que las pacientes hubiesen recibido o no Capecitabina previamente, de la región geográfica y del status HER2.

**-Nº de pacientes:** 762 pacientes randomizadas 2:1 (508 Eribulina, 254 grupo control)

**-Tratamiento grupo activo:** Eribulina mesilato 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv, días 1 y 8 cada 21 días.

**-Tratamiento 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.

En ambos grupos, el tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o violación importante del protocolo.

**-Criterios de inclusión:** 1- Mujeres mayores de 18 años de edad. 2 - Diagnóstico histológico o citológico de cáncer de mama. 3 - Enfermedad medible, localmente avanzada o metastasica. 4 - Haber recibido entre 2-5 líneas de tratamiento de quimioterapia previamente, incluyendo antraciclinas y taxanos, de los cuales al menos 2 debían haberse recibido para la enfermedad avanzada o metastasica, con refractariedad para la QT más reciente (progresión de la enfermedad < 6 meses). 5 - Función adecuada hematológica, hepática y renal. 6 - ECOG 0-2. 7 -Esperanza de vida  $\geq$  3 meses.

**-Criterios de exclusión:** 1 - Tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia radiación o trastuzumab en las 3 semanas previas al inicio del ensayo. 2 - Metástasis cerebrales, a menos que estén tratadas y sean estables. 3 - Neuropatía grado  $\geq$  2.

**-Pérdidas:** aproximadamente un 10% de los pacientes fueron excluidos del análisis por protocolo, debido a desviaciones de los criterios de inclusión/exclusión.

**-Tipo de análisis:** Análisis por ITT.

#### RESULTADOS

	<b>Eribulina (508)</b>	<b>Control (254)</b>	<b>Hazard ratio HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>					
<b>Supervivencia global (SG)</b> (mediana en días). (IC95%) (análisis primario)	446 (360;434)	324 (282;380)	0,809 (0,660-0,991) *	0,041	
<b>SG</b> (mediana en días) (IC95%) datos actualizados por análisis por ITT 3/3/2010)	403 (367;438)	321 (281; 365)	0,805 (0,677; 0,958)	0,014	
% SG 1 año (análisis primario)	54%	44%			10
% SG 1 año (datos actualizados 3/3/2010)	55%	43%			8,3
% SG 2 años (datos actualizados 3/3/2010)	22%	19%			33
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>					
<b>Supervivencia libre de progresión (mediana), días (IC 95%)</b> Revisión Comité independiente**	113 (101,118)	68 (63,103)	0,865 (0,714 . 1,048)	0,137	
<b>Supervivencia libre de progresión (mediana), meses (IC 95%)</b> Revisión de los investigadores**	110 (100,114)	66 (60,79)	0,757 (0,638 . 0,900)	0,002	
<b>Respuesta tumoral</b>					
RC	3 (<1%)	0			
RP	54(11,5%)	10 (4,7%)			
SD	208 (44,4%)	96 (44,9%)			
PD	190 (40,6%)	105 (49,1%)			
No evaluable	12 (2,6%)	3 (1,4%)			
Revisión Comité independiente*					
Tasa de respuesta objetiva	57 (12,2%)	10 (4,7%)		0,002	13,3
Tasa de beneficio clínico	106 (22,6%)	36 (16,8%)			

\*Update analysis 3/3/2010. En informe EPAR también se incluye análisis de sensibilidad con HR basado en modelo Cox incluyendo además de los factores incluidos en el análisis primario como covariables (estatus Her2neu, tratamiento previo con capecitabina y región geográfica), también incluye el nº de tratamientos de quimioterapia previos. Los datos en este análisis son HR 0,810 (0,660-0,994) \*\*En el estudio, la variable SLP fue evaluada tanto por un comité independiente como por los investigadores del estudio.

Figura 1. Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (población ITT)

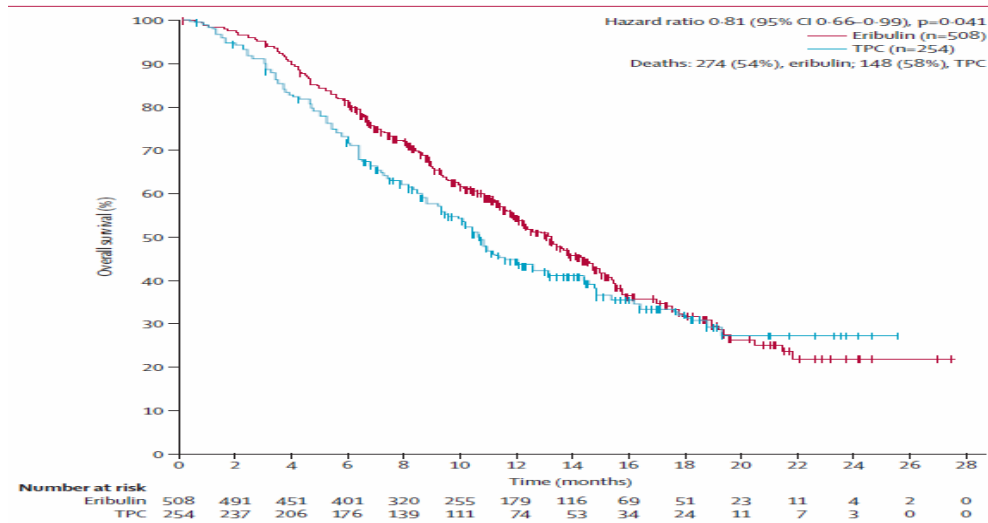
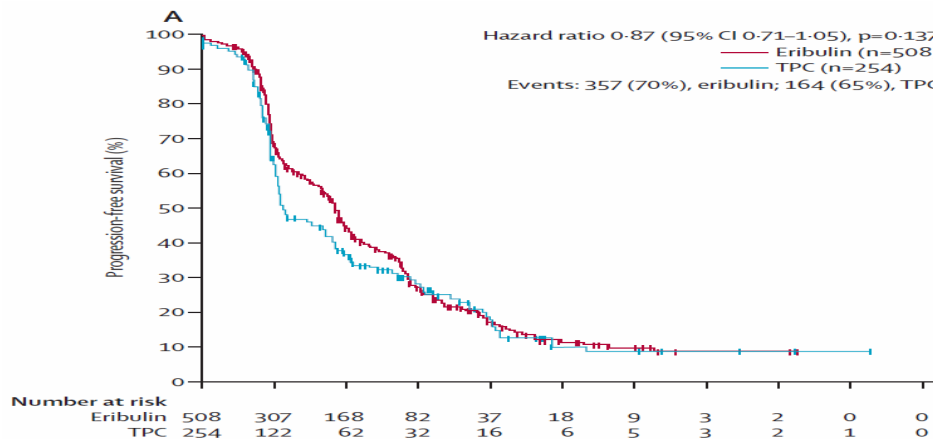
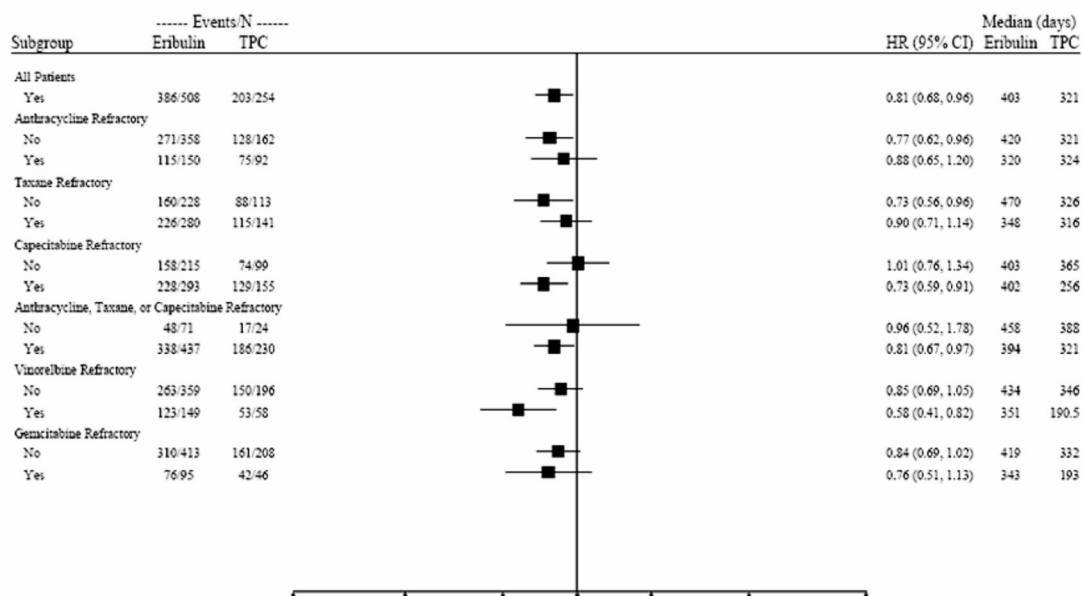


Figura 2. Supervivencia libre de progresión (curva Kaplan-Meier) (comité independiente, análisis ITT)



En el informe EPAR de la EMA14 se muestran los datos de un **análisis de supervivencia por subgrupos** en el que se compara el efecto de la Eribulina frente a TPC en términos de SG en las pacientes del estudio en función del perfil de refractariedad. El resultado de este análisis (post-hoc) se muestra en la Figura 3.

**Figura 3. Análisis de Supervivencia por Subgrupos** (no predeterminado en el ensayo).



Este análisis por subgrupos indica que:

1. En el grupo de pacientes NO refractarias a CAPECITABINA, no existen diferencias en términos de supervivencia global entre las pacientes tratadas con Eribulina y el grupo control [HR (IC 95%): 1,01 (0,76 . 1,34)].
2. En el grupo de pacientes NO refractarias a VINOLREBINA, no existen diferencias en términos de supervivencia global entre las pacientes tratadas con Eribulina y el grupo control [HR (IC 95%): 0,85 (0,69 . 1,05)].
3. Las pacientes que más beneficio obtenían del tratamiento con Eribulina eran aquellas refractarias a vinorelbina [HR (IC 95%): 0,58 (0,41 . 0,82)] y a capecitabina [HR (IC 95%): 0,73 (0,59 . 0,91)].

Los datos referenciados se han obtenido del informe EPAR<sup>14</sup> En el protocolo del estudio se indica que se realizó una estratificación de las pacientes en función de si habían recibido o no capecitabina previamente, siendo dichos datos incluidos en el informe EPAR<sup>14</sup>. A continuación se describen:

- Sub-grupo pre-tratados con capecitabina:

	Eribulina (n= 370)	Control (n=189)	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	NNT
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>					
<b>Supervivencia global (SG)</b> (mediana en días) (IC 95%) (análisis primario)	394 (355,434)	306 (235,348)	0,771 (0,612, 0,973)	0,028	
<b>SG</b> (mediana en días) (IC 95%) datos actualizados por análisis por ITT 3/3/2010.	395 (355, 421)	308 (235, 356)	0,787 (0,645, 0,961)	0,018	
% SG 1 año (análisis primario)	54% (49, 60)	42% (35, 50)			8,3
% SG 1 año (datos actualizados 3/3/2010)	54% (49, 59)	42% (35, 49)			8,3
% SG 2 años (datos actualizados 3/3/2010)	20 (16, 25)	19 (13, 25)			100

**Tabla 6. EC fase III vs capecitabina (301)<sup>29</sup>:** 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

**-Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico de fase III, de dos ramas, abierto, randomizado (1:1).

**-Nº de pacientes:** 1.102 pacientes randomizadas 1:1 (554 Eribulina, 548 capecitabina), edad media 53-54 años

**-Tratamiento grupo activo:** Eribulina mesilato 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv, días 1 y 8 cada 21 días. La duración mediana de tratamiento fue 4,1 meses (6 ciclos, rango 1-65).

**-Tratamiento grupo control:** Capecitabina 1,25 g/m<sup>2</sup> días 1 a 14 en ciclos de 21 días. La duración mediana fue de 3,9 meses (5 ciclos, rango 1- 61).

En ambos grupos, el tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o violación importante del protocolo. Las toxicidades de grado 3 ó 4 (y algunas de grado 2 de capecitabina) fueron resueltas por interrupción de tratamiento, reducción de dosis o tratamiento sintomático (incluyendo factores estimulantes de granulocitos y eritropoyetina).

**-Criterios de inclusión:** 1- Mujeres mayores de 18 años de edad. 2- Diagnóstico histológico o citológico de cáncer de mama. 3- Enfermedad medible, localmente avanzada o metastásica. 4 - No más de 3 líneas de tratamiento previas, de las cuales no más de 2 hayan sido para enfermedad metastásica, y progresión documentada desde el último tratamiento. 5 -Terapia previa con antraciclina o taxano 6 -Resolución de toxicidad previa por quimioterapia o radioterapia hasta un grado  $\leq$  1 (excepto para neuropatía periférica estable que sería  $\leq$  2 y alopecia). 7- Función adecuada hematológica, hepática y renal. 8 - ECOG 0-2

**-Criterios de exclusión:** 1- Tratamiento previo con capecitabina 2- Radiación previa que abarque más del 30% de médula ósea. 3 - Pacientes HER2 positivo pueden haber recibido terapia específica antes del estudio pero no durante el mismo. 4 - Metástasis cerebrales, a menos que estén tratadas y sean estables. 5 - Neuropatía grado  $\geq$  2.

**-Pérdidas:** aproximadamente un 6% de los pacientes del grupo eribulina y 7,5% del grupo capecitabina fueron excluidos del análisis por protocolo; debido a desviaciones de los criterios de inclusión/exclusión.

**-Tipo de análisis:** Análisis por ITT. El estudio se definiría positivo si al final: 1) SG fue estadística y significativamente mejor con eribulina ( $P \leq 0.0372$ ) que con capecitabina, o 2) SLP con eribulina fue estadísticamente significativamente mejor ( $P \leq 0,01$ ) que con capecitabina, y HR para SG (eribulina / capecitabina) fue inferior a 1,0.

Como variables primarias se evaluaron SG y SLP y como secundarias la tasa de respuesta objetiva, la duración de respuesta, la supervivencia a 1,2 ó 3 años, la seguridad, QoL y la relación farmacocinética/farmacodinámica con la población.

Se hicieron dos análisis intermedios, ninguno positivo y el estudio avanzó hasta el análisis final del mismo (82% de eventos).

Como criterios de estratificación se consideraron la región geográfica y el estado HER2.

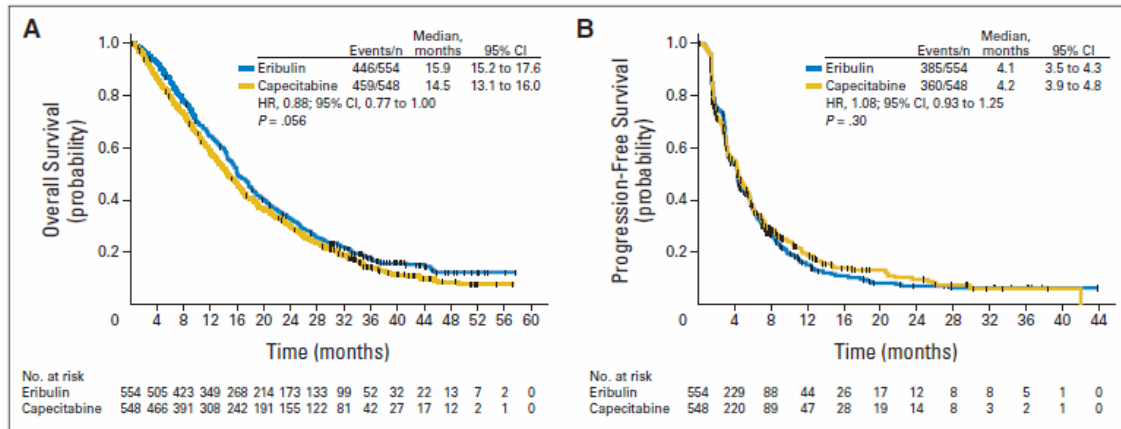
**RESULTADOS (se muestran los de revisor independiente)**

	<b>Eribulina (554)</b>	<b>Capecitabina (548)</b>	<b>Hazard ratio HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>				
<b>Supervivencia global (SG)</b> (mediana meses). (IC95%) (revisión independiente por ITT)	15,9 (15,2; 17,6)	14,5 (13,1; 16,0)	0,88 (0,77;1)	0,056
<b>SG por subgrupos</b> (mediana meses) (IC95%) (revisión independiente por ITT)**	ND	ND		
<b>SLP</b> (mediana en meses) (IC95%) datos actualizados por análisis por ITT)	4,1 (3,5; 4,3)	4,2 (3,9; 4,8)	1,08 (0,93, 1,25)	0,3
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>				
<b>Respuesta tumoral nº (%)</b>				
RC	1 (0,2%)	0		
RP	60(10,8%)	63 (11,5%)		
SD	313 (56,6%)	303 (55,3%)		
PD	125 (22,6%)	133 (24,3%)		
No evaluable	11 (2,0%)	6 (1,1%)		
Desconocido	44 (7,9%)	43 (7,8%)		
<i>Revisión Comité independiente</i>				
<b>Duración de respuesta (mediana meses) (IC 95%)</b> (Revisión Comité independiente, por ITT)	<b>6,5 (4,9 ; 9,0)</b>	<b>10,8 (6,8; 17,8)</b>		<b>0,01</b>
<b>Tasa de respuesta objetiva*</b> nº (%) (IC 95%) (Revisión Comité independiente, por ITT)	61 (11,0%) (8,5; 13,9)	63 (11,5%) (8,9; 14,5)		0,85
<b>Tasa de beneficio clínico **</b> nº (%) (IC 95%) (Revisión Comité independiente, por ITT)	145 (26,2%) (22,6; 30,0)	147 (26,8%) (23,2; 30,7)		0,84

\*La ratio de respuesta objetiva incluye RC y RP; \*\* la ratio de beneficio clínico fue una variable de respuesta final exploratoria e incluyó RC, RP o enfermedad estable de al menos 6 meses de duración \*\* Aunque en apariencia existe posibles ventajas en función del estatus HER en algunas pacientes, en la publicación se especifica que un test de interacción no ha demostrado tales ventajas realizando el análisis de HER negativas respecto al resto (positivas y estatus desconocido)

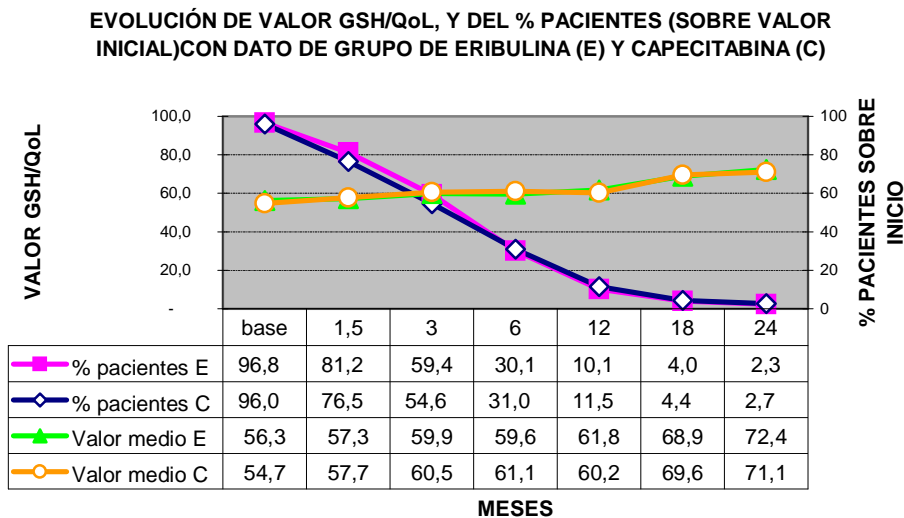


**Figura 4. Supervivencia global (A) y Supervivencia libre de progresión (B) (curvad Kaplan-Meier) (comité independiente, análisis ITT)**



Los datos de calidad de vida no se detallan en la publicación. Se han presentado como comunicación . póster en Congreso<sup>30</sup>-, y está disponible como material suplementario<sup>29</sup>. La variable QoL se pretendió usar inicialmente como objetivo secundario de medida de calidad de vida, usando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23 en situación basal, a las 6 semanas, y tras 3, 6, 12, 18, y 24 meses. Aparentemente el criterio cambió y finalmente se expresó como variación longitudinal sobre el valor basal y ponderada (por las pérdidas no aleatorias) de la puntuación de salud global sobre la totalidad del QoL (Global Health Status (GHS)/overall QoL), para cada dominio funcional y signos/síntomas. El valor basal fue bastante bajo, tanto para eribulina (56,3) como capecitabina (54,7) en una escala de 0 a 100, y la variación temporal fue mejor en eribulina vs capecitabina (6,5 [p=0,048]), así como el valor sobre la función cognitiva (15,3 [p<0,001], respectivamente). Sin embargo, el funcionamiento emocional mejoró más en pacientes que recibían capecitabina vs eribulina (3,3; p=0,033). El dolor fue comparable en situación basal, y disminuyó en las subsecuentes visitas para ambos tratamientos. La variación de signos y síntomas que fueron favorables a eribulina fueron náuseas y vómitos (Eribulina 1,9; p=0.043) y diarrea (-3,7; p=0,001); capecitabina mostró mejoras para los efectos adversos sistémicos (5,2; p<0,001) y en la preocupación por pérdida de pelo (9,3; p=0,023).

**Figura 5. Evolución de la puntuación de calidad de vida y del porcentaje de pacientes que cumplimentaron el cuestionario (sobre dato inicial). Elaboración propia**



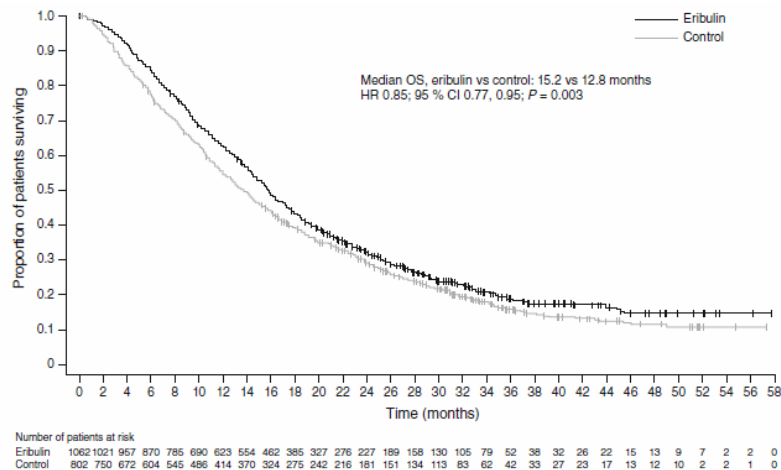
**Tabla 7. Análisis conjunto de los estudios 305 y 301<sup>31</sup>.**

**-Diseño:** Metaanálisis de los 2 estudios principales de registro fase 3 (305 y 301), centrados específicamente en el análisis de los pacientes HER2 negativos y Triple Negativo  
**-Nº de pacientes:** 1.864 pacientes (1062 Eribulina, 802 grupo control)  
**-Tratamiento grupo activo:** Eribulina mesilato 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv, días 1 y 8 cada 21 días hasta progresión, toxicidad inaceptable, muerte o decisión del médico o el paciente, lo que ocurra antes.  
**-Tratamiento grupo control:** Capecitabina (74%), Vinorelbina (7,6%), Gemcitabina (5,7%), taxanos (5,1%), antraciclinas (3,0%), otros agentes (3,1%), hormonoterapia (11%), todos ellos administrados según ficha técnica.  
**Criterios de seguimiento:** los especificados en los ensayos clínicos.  
**-Criterios de inclusión, de exclusión y pérdidas:** Los de los estudios de origen  
**-Tipo de análisis:** se analizan los datos individuales de los pacientes de cada uno de los estudios, realizando un ajuste estadístico para compensar las diferencias en el ratio de aleatorización entre las ramas.  
 Se utilizaron técnicas estadísticas de regresión de Cox para el HR tanto para la SG como SLP. Como criterios de estratificación se consideraron la región geográfica, pretratamiento con capecitabina y el estado HER2. En pacientes HER 2 negativos se añadió como criterio adicional de estratificación el estatus triple negativo.

**RESULTADOS (se muestran los de revisor independiente)**

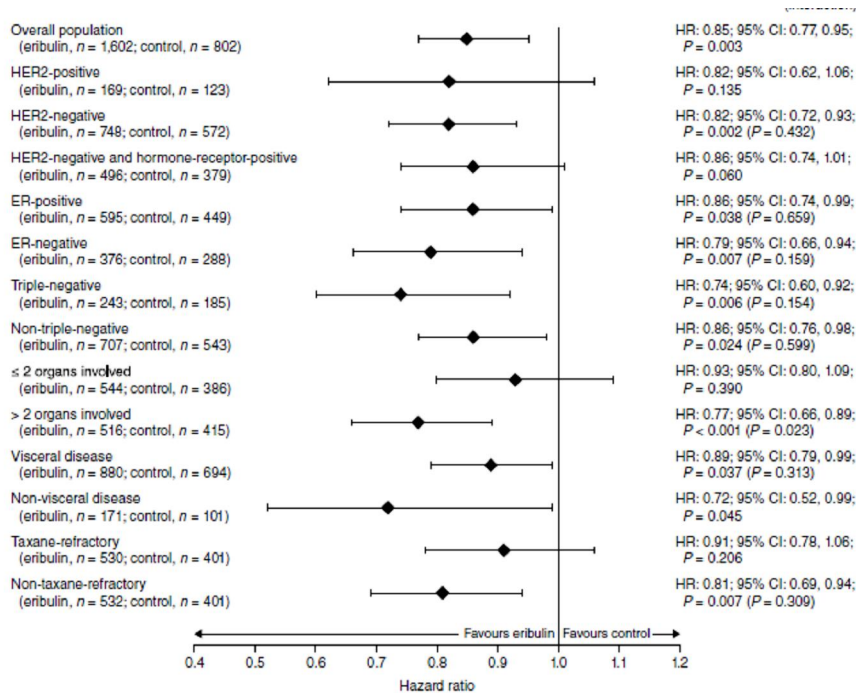
	<b>Eribulina (1062)</b>	<b>Control (802)</b>	<b>Hazard ratio HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>					
<b>Supervivencia global (SG)</b> (mediana meses)	15,2	12,8	0,853 (0,768;0,948)	0,0031	
<b>SLP</b> (mediana en meses)	3,9	3,2	0,88 (0,78; 0,98)	0,02	
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>					
<b>SG por subgrupos</b> (mediana meses)					
HER 2 negativo	15,1	12,0	0,84 (0,74; 0,96)	0,011	
Triple negativo	12,4	8,1	0,70 (0,55;0,89)	0,003	
<b>VARIABLES TERCIARIAS</b>					
<b>SLP por subgrupos</b> (mediana meses)					
HER 2 negativo	3,7	2,9	0,84 (0,73;0,96)	0,009	
Triple negativo	2,8	2,5	0,76 (0,60;0,97)	0,026	

**Figura 6. Supervivencia global del análisis conjunto de EC en fase 3**



**Fig. 1** OS curve in the total intent-to-treat population stratified by study. Survival curve adjusted by study

**Figura 7. Análisis de Supervivencia por Subgrupos** (no predeterminados en el ensayo).



**Fig. 2** HRs for OS in the overall population and subgroups based on HER2 status, presence of triple-negative disease, number of organs involved, presence of visceral disease and resistance to taxane treatment. HR based on Cox proportional hazards stratified by geographic region, prior capecitabine use and study (overall

population additionally stratified by HER2 status; HER2-negative population additionally stratified by triple-negative status). P value based on stratified log-rank test. Interaction P values (Cox model) are given for subgroups for which significant differences were apparent

**Figura 8. Datos de SLP por subgrupos de pacientes.**

**Table 2** PFS in the ITT population and selected subgroups

	Median PFS, months <sup>a</sup>		HR (95% CI) <sup>b</sup>	P value <sup>c</sup>	P value (interaction) <sup>d</sup>
	Eribulin	Control			
Overall population	4.0	3.4	0.90 (0.81, 0.997)	0.046	
HER2 status					
Positive	4.0	4.7	1.02 (0.78, 1.34)	0.865	0.185
Negative	3.7	3.0	0.84 (0.74, 0.95)	0.006	
HER2 negative/ hormone receptor positive	4.2	3.4	0.87 (0.75, 1.02)	0.084	
ER status					
Positive	4.2	3.7	0.86 (0.74, 0.99)	0.040	0.527
Negative	3.0	2.9	0.89 (0.75, 1.06)	0.212	
Triple negative	2.8	2.6	0.78 (0.63, 0.96)	0.018	0.117
Non-triple negative	4.2	3.8	0.926 (0.82, 1.04)	0.21	
Number of organs involved					
≤2	4.2	4.2	0.92 (0.79, 1.07)	0.290	0.468
>2	3.7	2.8	0.86 (0.74, 0.99)	0.043	
Visceral disease					
Yes	3.8	3.3	0.94 (0.84, 1.05)	0.274	
No	4.7	4.3	0.75 (0.56, 1.02)	0.065	
Taxane refractory					
Yes	3.5	2.8	0.90 (0.77, 1.05)	0.176	
No	4.3	4.0	0.87 (0.75, 1.01)	0.079	

ER estrogen receptor, CI confidence interval, HER2 human epidermal growth factor receptor 2, HR hazard ratio, ITT intent-to-treat, PFS progression-free survival, PR progesterone receptor

<sup>a</sup> Based on curve adjusted by study

<sup>b</sup> Cox proportional hazards stratified by geographic region, prior capecitabine use and study (overall population additionally stratified by HER2 status; HER2-negative population additionally stratified by triple-negative status)

<sup>c</sup> Based on stratified log-rank test

<sup>d</sup> Interaction P values (Cox model) are given for subgroups for which significant differences were apparent

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

**-Validez interna.**

- 1) EMBRACE

- Se trata de un ensayo de validez interna medía-alta, ya que a pesar de tratarse de un estudio abierto, al ser la variable de respuesta principal la supervivencia global (SG), el efecto de este sesgo se minimiza. No ocurre así con el resto de variables evaluadas, en las que la falta de enmascaramiento sesga los resultados. De hecho, la evaluación de la respuesta por un comité independiente modifica los resultados en el caso de la SLP, donde en la evaluación independiente no se alcanza la significación estadística. El resto de aspectos metodológicos del ensayo son adecuados: los grupos están bien balanceados en cuanto a sus características basales, las pérdidas están bien descritas y el análisis estadístico se ha realizado por intención de tratar.

- La elección del tratamiento comparador, si bien dificulta la obtención de conclusiones, puede considerarse no óptima pero sí adecuada, ya que no existe un estándar de tratamiento para el tipo de pacientes incluidas en los ensayos (altamente pretratadas) y las opciones seleccionadas en el ensayo (principalmente vinorelbina, gemcitabina y capecitabina), están consideradas opciones igualmente válidas de tratamiento.

## 2) ESTUDIO 301

- Como en el caso anterior, se trata de un ensayo de validez interna medía-alta, por ser abierto.
- El tratamiento comparador homogéneo simplifica la variabilidad interna y el posible sesgo en cuanto a la aplicación de criterios diferenciados de selección de medicamento comparador según el clínico, que tenía el estudio EMBRACE.
- La baja calidad de vida percibida por las pacientes en el inicio del estudio (datos suplementarios), aparentemente contradice los criterios de selección de las mismas según ECOG.
- Desde el punto de vista metodológico, resulta muy cuestionable la opacidad en la presentación de los resultados sobre calidad de vida, que de hecho se disponen, y cuyo conocimiento resultaría de gran interés. De hecho, la disposición de los mismos efectuando una comparación entre ramas de tratamiento de las variaciones desde una perspectiva longitudinal y no de la puntuación específica o diferencias transversales (considerando las pérdidas) aporta bastante confusión a la información disponible, y escamotea posibilidad de disponer información comparativa entre las dos ramas de tratamiento.

## 3) Metanálisis EMBRACE + 301

- Tiene todas las limitaciones derivadas de los estudios de los que parte, con distinta población incluida, distintos diseños y variables medidas. El ajuste para compensar las diferencias en la aleatorización pueden haber contribuido a disminuir tales limitaciones.
- El diseño es cuestionable desde el punto de vista metodológico, no sólo por las diferentes poblaciones evaluadas en ambos estudios, sino también por los diferentes tamaños de muestra de los subgrupos evaluados, la distinta situación respecto a la evolución de la enfermedad y los tratamientos previos realizados.

### **-Validez externa / Aplicabilidad**

#### 1) EMBRACE

- La población incluida en el ensayo se encuentran en un estadio muy avanzado de la enfermedad, y con alta prevalencia de metástasis hepáticas y pulmonares (>50% de las pacientes).
- Una importante proporción de pacientes estudiadas (73%) habían recibido previamente capecitabina (factor de estratificación en la randomización).
- En el análisis por subgrupos, los pacientes que mayor beneficio obtienen del tratamiento con Eribulina son aquellas refractarias (progresión <2 meses tras la QT) a capecitabina (HR=0,73, IC95% 0,59 a 0,91) o a vinorelbina (HR=0,58, IC95% 0,41 a 0,82).

- Más del 90% de las pacientes tenían un ECOG 0-1 en el momento de su inclusión en el estudio, por lo que se trataba de pacientes con buen estado funcional a pesar de su mal pronóstico y situación clínica.
- Más del 75% de las pacientes tenían tumores HER2 negativos, por lo que las conclusiones del estudio solo deberían ser aplicadas a esta población.
- En las pacientes ER/PR/HER2 negativas (triples negativas) no se ha demostrado beneficio clínico frente a las alternativas disponibles (HR = 0.71; IC95% 0.47- 1.24).
- Existen pacientes HER2 positivas que no han recibido previamente trastuzumab. Este hecho no refleja la práctica clínica habitual.
- Aunque el ensayo incluía pacientes con CM metastático o avanzado, finalmente sólo 2 pacientes se incluyeron con enfermedad refractaria localmente localizada. Este hecho llevó a que la FDA el fármaco sólo fuera aprobado en el grupo de pacientes con CMM

## 2) Estudio 301

- La población incluida en el ensayo se encontraba en estadio menos avanzado que en EMBRACE: sólo 15,2% de la muestra había recibido 3 ó más líneas de tratamiento. Un 28% recibió el tratamiento en 3ª línea.
- Casi un 70% de las pacientes tenían tumores HER2 negativos, por lo que las conclusiones del estudio se deberían ser aplicadas a esta población.
- En el estudio no se hace análisis respecto a las características patológicas individuales.
- La valoración de los datos de calidad de vida disponibles, que básicamente reflejan la situación de los supervivientes en condiciones o con intención de cumplimentar el cuestionario, resulta bastante cuestionable, ya que estrictamente se debería hacer un análisis por intención de tratar+(intención de medir, en este caso), donde la consideración de las pérdidas de población sobre la que no se mide la calidad de vida diera una idea más exacta de la evolución de la misma en el conjunto de la población del ensayo.
- Los valores obtenidos sobre calidad de vida en situación basal (dato global ligeramente superior a 50) y en cualquiera de los puntos de medida son muy bajos, de hecho inferiores a los reflejados en la bibliografía de mujeres con cáncer de mama a tratamiento con quimioterapia (p. ej. Lobo y col. comunicó una puntuación de situación global de calidad de vida de 76,14, que se considera aceptable<sup>34</sup>)

## 3) Metanálisis EMBRACE + 301

- Se trata de un estudio básicamente dirigido para aclarar la posición terapéutica de las alternativas de quimioterapia en mujeres en función del estatus HER 2.
- Los datos para cánceres HER 2 positivos no son estadísticamente significativos, aunque el volumen de población incluida era muy inferior.
- Se justifica con este metanálisis un posible efecto positivo sobre pacientes triple negativas y HER 2 negativas.

### -Relevancia clínica de los resultados:

En ninguno de los estudios realizados se dispone de resultados adecuados o relevantes orientados al objetivo fundamental del tratamiento quimioterápico en la enfermedad metastásica o localmente avanzada: el mantenimiento o mejora de calidad de vida de la paciente, que tendría que haberse medido también como variable principal. Como consecuencia, los estudios disponibles no permiten obtener conclusiones acerca de la relevancia clínica de este fármaco y, en concreto, a su contribución hacia la positividad o negatividad en el balance entre el ensañamiento terapéutico versus los beneficios en la calidad de vida de las pacientes.

## 1) EMBRACE

- La evaluación de la calidad de vida de las pacientes aparentemente no se ha considerado de ninguna manera.



- Como se detallará en el siguiente apartado, los efectos secundarios en el grupo tratado con Eribulina fueron más frecuentes y más graves que en el grupo control. Si dicha información la comparamos con el beneficio en SG, sin contar además con un análisis sobre la calidad de vida, se hace difícil discernir entre mejoras ofrecidas por el tratamiento.
- La mejora de supervivencia obtenida (2,5 meses) es inferior a 3 meses, umbral que tradicionalmente es aceptado como relevante para los tratamientos para las situaciones terminales (*End of Life*, EoL)<sup>35</sup>.
- De este estudio se desprende que eribulina es eficaz para prolongar la vida algunos días en pacientes con tumores de mama taxano-resistentes (definido como progresión durante o en los 60 días después de la última dosis de tratamiento con los mismos), a pesar de que la diana terapéutica es la misma. En refractarias a antraciclinas los resultados son superiores. Respecto a la capecitabina, este estudio apunta a que sólo obtendrían resultados en prolongación de vida con eribulina aquellas pacientes pretratadas, pero no las pacientes naïve.

## 2) Estudio 301

- En su conjunto se considera un estudio con hallazgos negativos para eribulina versus capecitabina.
- Desde el punto de vista práctico, debería haberse considerado de gran valor la evaluación la calidad de vida, por aportar información de interés sobre la que existe muy poca información, pero los resultados obtenidos resultan muy opacos y no se han publicado debidamente analizados, por lo cual parecen haber pasado muy desapercibidos. La inspección visual de información disponible parece indicar que existe muy baja calidad de vida percibida por las pacientes candidatas a recibir quimioterapia en CMM, independientemente de la rama de tratamiento que les corresponda, por lo cual el dato no parece estar influido por la vía de administración del fármaco. Además se observa un dramático descenso de los pacientes que cumplimentan los cuestionarios a partir de los 3 meses, y sólo en un reducido número que sobreviven, y/o persisten en la realización del cuestionario, se observa una ligera mejora en las puntuaciones. Esta información debería tenerse en cuenta para actualizar los datos de AVAC en estas pacientes, y por tanto para actualizar los estudios de coste . efectividad realizados hasta el momento.
- Se observa una falta de consistencia entre este estudio y el 305 en relación a los subgrupos HER2 positivo y el complementario, lo que despierta cierta incertidumbre en la aplicabilidad clínica del tratamiento de forma diferenciada según el estatus HER2.

## 3) Metanálisis EMBRACE + 301

- Mediante procedimientos matemáticos, se incrementa la potencia estadística a los datos de ciertos grupos de pacientes, especialmente el desglose en función del estatus de HER 2, reduciendo los intervalos de confianza. Muestra un efecto de similar magnitud para pacientes HER 2 positivas y negativas, tanto en términos de SG como SLP, lo que haría pensar un efecto similar independientemente del estatus HER2. No obstante, al no ser un resultado que proceda de un ensayo clínico diseñado al efecto, sino de una simulación matemática con datos procedentes de dos estudios con pacientes bastantes diferentes y que han concluido resultados contradictorios, este dato no debería de ser considerado como un resultado con aplicación clínica a tener en cuenta.
- Los datos matemáticos que presenta, que supondrían un ventajas en pacientes triple negativo y con enfermedad más evolucionada o mayor afectación visceral, no deberían ser considerados de trascendencia clínica dado que no se acompañan de la correspondiente información sobre la calidad de vida de las pacientes. Tal y como se considera en el IPT v3, hay que tener en cuenta: *teniendo en cuenta, las limitaciones derivadas del relativo bajo tamaño de muestra de algunos subgrupos y principalmente, la falta de consistencia en los resultados observados respecto al estatus HER2, o triple negativo no parece adecuado restringir el tratamiento en ninguno de estos subgrupos+*
- No se hace agregación de los datos de seguridad, que serían de interés para conocer la afectación paralela del tratamiento.



- La mejora de supervivencia obtenida (3,1 meses) ya cumple con el umbral de 3 meses, que tradicionalmente es aceptado como relevante para los tratamientos para las situaciones terminales (*End of Life*, EoL)<sup>35</sup>.
- La diferencia en SLP para cualquiera de los grupos de pacientes es siempre inferior a un mes, lo que debería plantear una valoración muy cuidadosa de la eribulina como alternativa de relevancia clínica frente a cualquiera de las alternativas, dados los efectos adversos que presenta, su coste y la falta de consideración de la calidad de vida.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- Se ha localizado una revisión sistemática<sup>36</sup>, publicada en agosto de 2011 por la **Agencia polaca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias** sobre la eficacia y seguridad de Eribulina en el tratamiento del CMM tras dos líneas de tratamiento previas. La revisión es de elevada calidad metodológica y concluye que aunque se ha demostrado una mejora de la supervivencia global con la administración de Eribulina, aún es necesaria más información sobre el balance beneficio riesgo del tratamiento, el impacto en la calidad de vida y la eficacia del tratamiento en determinadas subpoblaciones. Recuerdan que los estudios actualmente en marcha deben ayudar a esclarecer este tipo de dudas.
- En julio de 2015 se publicó la versión 3 del IPT de eribulina<sup>3</sup>, cuyas conclusiones son vinculantes a efectos del Sistema Nacional de Salud español. Se concluye:  
*Considerando toda la evidencia disponible y ante la complejidad de establecer un diagrama de líneas de tratamiento a seguir en el cáncer de mama avanzado y metastásico parece razonable concluir que las **pacientes candidatas al tratamiento con eribulina son aquellas que, cumpliendo las condiciones de la indicación autorizada, hayan recibido además capecitabina en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fuesen adecuados. En cuanto a vinorelbina, no existe una comparación directa entre ambos en 2ª línea o posteriores, por lo que la elección del tratamiento debería depender de las características de los pacientes y otros factores relevantes.***  
*Debe tenerse en cuenta que la expectativa de vida de las pacientes debe ser de al menos 3 meses y, a priori, deben poder tolerar el tratamiento con eribulina.*  
*Hasta el momento no se ha descrito ningún biomarcador que permita identificar a pacientes en las que el tratamiento con eribulina puede ser especialmente eficaz o seguro.+*

### 5. 4. Evaluación de fuentes secundarias

- El NICE publicó en abril de 2012<sup>18</sup> la evaluación de Eribulina en el cáncer de mama avanzado o metastásico. Como conclusión de esta evaluación, este organismo decidió NO RECOMENDAR EL TRATAMIENTO CON ERIBULINA en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico en la indicación aprobada (ver apartado 7.2.b). El análisis de la evidencia (principalmente del ensayo EMBRACE y la documentación aportada por la Industria) realizado por el NICE destaca los siguientes aspectos:
  - Eribulina ha demostrado que mejora la supervivencia global (2,7 meses) frente a otras alternativas, sin embargo su perfil de toxicidad es desfavorable cuando se compara con éstas. No existe una medida de la calidad de vida de las pacientes.
  - El análisis de la variable principal se realizó utilizando un modelo estadístico poco adecuado.
  - El Comité de evaluación del NICE consideró que debería haberse realizado un análisis más exhaustivo del grupo de pacientes que habían recibido capecitabina y estaban en tratamiento con vinorelbina, al ser un subgrupo que parece beneficiarse del tratamiento en mayor medida.
  - En la valoración de los criterios complementarios de final de vida (**End of Life EoL**) que el NICE tiene en cuenta en la evaluación, Eribulina **cumplía dos de los tres criterios:**
    - a) El tratamiento está indicado en pacientes con una esperanza de vida corta (normalmente inferior a 24 meses)

- b) Se considera que **no** hay suficiente evidencia de que el tratamiento ofrezca como mínimo 3 meses adicionales de supervivencia en comparación con el tratamiento estándar actual en el NHS.
- c) La indicación del tratamiento se restringe a una población pequeña de pacientes.

NICE no ha actualizado su informe posteriormente a la publicación del estudio 301, pero los resultados obtenidos en el mismo hacen improbable que supongan un cambio de criterio dados los argumentos esgrimidos.

- **Scottish Medicine Consortium**<sup>37</sup> en una revisión publicada el 10 de agosto de 2015 no recomienda la eribulina en base a su evaluación económica. Aparentemente el informe se hizo sobre el análisis de la documentación presentada exclusivamente por el laboratorio, y no menciona ni siquiera el EC 301.
- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (v.3.2014)**<sup>38</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>39</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>40</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 (versión 2, previa a la actual).
- **Informe SEOM (junio 2014)**<sup>41</sup>: Recomienda la aprobación y financiación en cáncer de mama avanzado con los siguientes criterios: 1) Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico 2) Buen estado general (ECOG 1-2) 3) Las pacientes tienen que haber recibido una primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica 4) Las pacientes deben haber recibido previamente tratamiento con antraciclinas y taxanos

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La seguridad de la Eribulina se ha evaluado en 1503 pacientes que recibieron medicamento en estudios en fase II y III. El mayor número de pacientes corresponde los ensayos EMBRACE<sup>27</sup>, y 301<sup>30</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes fueron

- hematológicos: neutropenia (57%), leucopenia (29,3%), anemia (20,7%). La neutropenia fue generalmente reversible y no acumulativa, el tiempo medio hasta alcanzar 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. En el 13% de los pacientes la neutropenia duró más de una semana, y motivó la suspensión del tratamiento en menos del 1% de los pacientes. La neutropenia grave puede ser tratada con factores estimulantes de colonias (G-CSF), aunque parece obvio que la elevada incidencia de neutropenia tiene consecuencias en el incremento de costes asociados al tratamiento con eribulina y en la disminución de la calidad de vida de los pacientes
- Trastornos gastrointestinales: náuseas (33,9%), estreñimiento (20,4%)
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica (36%). Fue la reacción adversa que dio lugar con más frecuencia a la suspensión de tratamiento (3,3%). Se desarrolló en grado 3 ó 4 en el 7,7% de los pacientes (14% en aquellos con neuropatía periférica grado I o II)

preexistente). La mediana de tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue 85,5 días (después de 4 ciclos).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: alopecia (44,7%)
- Trastornos musculoesqueléticos: mialgia/artralgia (19,5%)
- Trastornos generales: fatiga/astenia (48,1%), pirexia (20,4%)
- Exploraciones complementarias: pérdida de peso (11,4%)

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

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).

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

A continuación se expone la incidencia comparada de efectos adversos del ensayo pivotal

**Tabla 7. Efectos adversos reportados los ensayos clínicos en fase III (tomada de<sup>41</sup>)**

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	2-3%	4%	<i>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</i>
- Neutropenia	45%	21%	
- Neutropenia febril	4%	1%	
- Trombopenia			
<b>NO HEMATOLÓGICA</b>			
- Astenia/fatiga	9%	10%	(*) Alopecia de todos los grados
- Neuropatía periférica	9%	2%	
- Alopecia	45%(*)	10%(*)	
- Nauseas	1%	2%	
Estudio 301 <sup>3</sup>			
Toxicidad grado 3-4	Fármaco/Régimen en investigación Eribulina (%)	Fármaco/Régimen control Capecitabina (%)	Comentarios
<b>HEMATOLOGICA</b>			
-Anemia	2%	1%	
- Neutropenia	46%	5%	
- Neutropenia febril	2%	1%	
- Trombopenia	0.5%	1%	
<b>NO HEMATOLÓGICA</b>			
- Astenia/fatiga	6%	6%	(*) Alopecia de todos los grados
- Neuropatía periférica sensitiva	3.5%	0.5%	
- Alopecia	35%(*)	4% (*)	
- Nauseas	0.2%	1.6%	
- EDPP	0%	14.5%	
- Diarrea	1.1%	5.3%	

En la siguiente tabla se muestran los efectos adversos de los ensayos clínicos en fase III en cuya incidencia se encontraron diferencias significativas entre Eribulina y el tratamiento comparador:

Variable de seguridad	Eribulina N (503)	Trat control N (247)	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
<b>Estudio 305/EMBRACE</b>					
Neutropenia	51,7%	29,6%	22,1% (15,0 . 29,3%)	<0,05	5 (3 a 7)
Neutropenia grado 4	24,1%	6,9%	17,2% (12,3 . 22,1%)	<0,05	6 (5 a 8)
Leucopenia	23,1%	11,3%	11,7% (6,3 . 17,1%)	<0,05	9 (6 a 16)
Neuropatía periférica	34,6%	16,2%	18,4% (12,2 . 24,6%)	<0,05	5 (4 a 8)
Síndrome mano-pie	1,4%	13,8%	-12,4% (-16,8 . -8,0%)	<0,05	-8 (-6 a -13)
<b>Estudio 301</b>					
Neutropenia	54,2%	15,9%	37,4% (32,2%-42,5%)		3 (3 a 4)
Neutropenia grado 4	21,1%	0,7%	20,0% (16,6%-23,5%)		5 (5 a 7)
Leucopenia	31,4%	10,4%	20,5% (15,8% - 25,1%)		5 (4 a 7)
Neuropatía periférica	27,4%	13,7%	13,2% (8,5% - 17,9%)		8 (6 a 12)
Síndrome mano-pie	0,2%	45,1%	-44,7% (-48,9% - (-40,5%))		-3 (-3 a . 3)

Aunque el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento a causa de los efectos adversos fue similar en ambos grupos, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de Eribulina lo hizo debido a neuropatía periférica, mientras que la toxicidad dermatológica fue más frecuente como causa de suspensión en el brazo comparador.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No se han localizado datos de interés a efectos del mercado español.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Cardiopatías: en un ensayo no controlado y abierto se observó en 26 pacientes sin alteraciones electrocardiográficas previas, prolongación del intervalo QT en el día 8, independientemente de la concentración de Eribulina. Se recomienda la monitorización del ECG si se va a iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, anomalías electrolíticas o tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT, así como monitorizar los niveles de potasio y magnesio durante el tratamiento y corregir la hipopotasemia o hipomagnesemia antes de iniciarlo. Se debe evitar el tratamiento con Eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

### 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Como ya se ha mencionado, en España, al igual que en otros países de la Unión Europea, la dosificación de ERI, tanto en la ficha técnica como en el etiquetado, se expresa en términos de Eribulina base, siguiendo las normativas europeas. Los viales contienen 0,88 mg/2 ml y la dosis recomendada de 1,23 mg/m<sup>2</sup>.

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

No se han localizado otros factores que predispongan a la aparición de errores.

**7. AREA ECONOMICA****7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas utilizando la información disponible de EC en fase III

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s . COMPARACIÓN A PVP+IVA notificado						
Medicamento						
	Eribulina*	Vinorelbina iv	Vinorelbina oral	Gemcitabina+ Paclitaxel	Capecitabina	Doxorubicina liposomal pegilada
<b>Precio unitario (PVL + IVA)</b>	0,88mg/2ml vial. <b>320,00 Ö</b>	50 mg/5ml vial. : <b>111,63Ö</b> vial	20 mg cápsulas <b>70,56 Ö</b> /cápsula 30 mg cápsulas <b>105,84 Ö</b> /cápsula	G: <b>136,44Ö</b> (2 g); <b>13,64 "</b> (200 mg) P: 30 mg: <b>61,30 Ö</b> 150mg: <b>251,54Ö</b> 300 mg: <b>461,32 Ö</b>	500 mg cápsulas: <b>1,36 Ö</b> 150 mg cápsulas: <b>0,43 Ö</b>	50mg/vial <b>509,89 Ö</b>
<b>Posología**</b>	1,23 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 c/21 días (6 viales/ciclo).	25-30 mg/m <sup>2</sup> /semana	60 mg/m <sup>2</sup> /semana.	G:1.250 mg/m <sup>2</sup> d 1 y 8 + P 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 c/21d	1.250 mg/m <sup>2</sup> /12h durante 14 días cada 21 días	DL: 50 mg/m <sup>2</sup> /28 días
	<b>1920,00 Ö</b>	<b>111,63 Ö</b> semana	<b>388,08Ö</b> semana	<b>761,48 Ö</b> ciclo	<b>88,05 Ö</b> /ciclo	<b>1.019,78 Ö</b> ciclo
<b>Coste tto completo***</b> (3,8 meses, SLP EMBRACE;	5 ciclos: <b>9.600,00 Ö</b>	16 dosis: <b>1.786,08Ö</b>	16 dosis: <b>6.209,28 Ö</b>	5 ciclos: <b>3.807,04Ö</b>	5 ciclos: <b>440,23Ö</b>	5 ciclos: <b>5.098,90Ö</b>
4,1 meses E vs 3,9 meses C, SLP 301)	6 ciclos: <b>11.520,00 Ö</b>					
<b>Coste incremental Eribulina respecto comparadores - EMBRACE - 301</b>	—	<b>7.813,92Ö</b>	<b>3.390,72Ö</b>	<b>5.792,60Ö</b>	<b>9.159,77Ö</b> <b>11.079,77 Ö</b>	<b>4.501,10 Ö</b>

\*Precio obtenido de base de datos Integra (Nomenclator Oficial de Productos Farmacéuticos ampliado) de agosto 2015, y considerando el precio más bajo si existen diferencias (ej. genéricos de capecitabina).

\*\* Calculada para una superficie corporal de 1,7 m<sup>2</sup> y redondeada a la dosis más próxima que se pueda administrar, sin contar aprovechamiento de vial. Precios según PVP+ IVA.

\*\*\* Mediana de la duración del tratamiento con Eribulina en los ensayos clínicos EMBRACE y 301 (sólo en la comparación con capecitabina)

En los costes asociados a eribulina vs las alternativas se deberían haber tenido en cuenta la necesidad o no de soporte con factores estimulantes de colonias, así como el de otros costes relacionados con el tratamiento de una neutropenia febril grado 4 y la necesidad de recursos ligados a Hospital de Día.

## 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Tabla 7. Coste Eficacia Incremental (CEI). Supervivencia global.							
Variable continua							
Estudio EMBRACE*	VARIABLE evaluada	Eficacia de Eribulina (IC95%)	Eficacia de TPC (IC95%)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI por mes de vida ganado*	CEI por año de vida ganado*
Todas las pacientes	SG (días)	399 (360;434)	324 (282;380)	75 días, 2,5 meses	vs V iv: 7.813,92" vs V oral: 3.390,72"	3.125,67 " 1.356,29 "	37.506,82 " 16.275,46 "
Variable binaria							
Estudio EMBRACE	VARIABLE evaluada	Eficacia de Eribulina	Eficacia de TPC	Diferencia de eficacia	Coste incremental	NNT	CEI por cada vida adicional ganada a 1 año**
Todas las pacientes	Tasa de supervivencia al año	55%	43%	12%	vs V iv: 7.813,92" vs V oral: 3.390,72"	8,3	64.855,54 " 28.142,98 "

\*Datos calculados con el precio obtenido de información de PVP + IVA en la base de datos Integra (Nomenclator Oficial de Productos farmacéuticos ampliado) de agosto de 2015, y considerando el precio más bajo si existen diferencias (ej. genéricos de capecitabina).

Se podría realizar el análisis CEI en el subgrupo de pacientes que han recibido capecitabina previamente:

Tabla 8. Coste Eficacia Incremental (CEI). Supervivencia global.							
Variable continua							
Estudio EMBRACE	VARIABLE evaluada	Eficacia de Eribulina (IC95%)	Eficacia de TPC (IC95%)	Diferencia de eficacia	Coste incremental (vs. vinorelbina iv)	CEI por mes de vida ganado*	CEI por año de vida ganado*
Todas las pacientes	SG (días)	394 (355;434)	306 (235;348)	88 días, 2,9 meses	7.813,92 "	2.694,46 "	32.333,46 "
Metanálisis EMBRACE + 301	VARIABLE evaluada	Eficacia de Eribulina (IC95%)	Eficacia comparador (IC95%)	Diferencia de eficacia	Coste incremental (vs. vinorelbina iv)**	CEI por mes de vida ganado*	CEI por año de vida ganado*
Todas las pacientes HER 2 neg.	SG (días)	15,2	12,8	2,4	7.813,92 "	3.255,8 "	30.069,60"
Triple neg.		15,1	12,0	3,1		2.520,51"	30.247,43"
		12,4	8,1	4,3		1.817,19 "	21.806,29"
Variable binaria							
Estudio EMBRACE	VARIABLE evaluada	Eficacia de Eribulina	Eficacia de TPC	Diferencia de eficacia	Coste incremental (vs. vinorelbina iv)	NNT	CEI por cada vida adicional ganada a 1 año *
Todas las pacientes	Tasa de supervivencia al año	54%	42%	12%	7.813,92 "	8,3	64.855,54 "

\* Datos calculados con el precio obtenido de la base de datos Integra (Nomenclator Oficial de Productos farmacéuticos ampliado) de agosto de 2015.\*\* Aplicación dudosa, dado que se mezclan resultados de dos estudios, uno que sí incluye vinorelbina en una de las ramas, pero el otro no

Teniendo en cuenta la información proporcionada por el estudio 301, en la que la eribulina no ofrece ventajas respecto al tratamiento con capecitabina, los costes comparados de los tratamientos tal y como se administraron en dicho estudio, el coste incremental sería al menos



de **11.079,77** " por paciente para eribulina (6 ciclos) si se administra en lugar de capecitabina oral (5 ciclos), considerando sólo los costes directos derivados de la compra del fármaco, sin computar otros costes relacionados con el tratamiento o ingresos derivados de las diferencias en efectos adversos.

#### Interpretación:

- Según los datos del ensayo 301, las **diferencias entre eribulina y capecitabina en 2ª o siguientes líneas de tratamiento de cáncer metastático** en pacientes que han recibido taxanos o antraciclinas serían sólo de costes (al menos 11.079,77 " por paciente)

- Según los datos de eficacia del ensayo pivotal EMBRACE y el precio actual de adquisición del medicamento, el coste por año de vida ganado sería de 37.506,82 " frente a vinorelbina, lo que lo sitúa por encima de 30.000 " por año de vida ganado ajustado por calidad (umbral tradicionalmente aceptado en España por los diferentes organismos evaluadores). Hay que tener en cuenta que este umbral teórico de 30.000 " está establecido para un año de vida ganado (AVG) ajustado por calidad de vida pero que no se dispone de este dato para una evaluación más profunda de este aspecto (por ejemplo, en estadios finales de enfermedad), y la mediana de supervivencia no alcanza los 3 meses. Lo único que sabemos es que en el caso de las pacientes que reciben tratamiento con Eribulina, más de un 50% de las pacientes sufrieron un efecto adverso grado 3 o 4 y que este porcentaje es mayor que en el grupo comparador. De hecho, el NNH supera con creces el NNT en un buen número de efectos adversos.

Si nos fijamos en otros criterios internacionales, para este tipo de fármacos que se utilizan en situaciones terminales (*End of Life*, EoL), el NICE estableció en 2009 unas recomendaciones sobre valores umbrales aceptables menos estrictas que las generales<sup>42,19</sup>. El ICER que NICE acepta para los tratamientos que cumplen criterios EoL es superior al del resto de tecnologías: (49.200 " a 61.500 " ), sin embargo, tal y como se indicó anteriormente, Eribulina NO cumple los criterios de EoL<sup>35</sup>, salvo si se considera el análisis por subgrupos, que ofrecería cumplimiento de tales criterios en pacientes HER 2 negativos y triple negativos.

#### Limitaciones:

- ✓ En ninguno de los análisis propios realizados se están considerando los costes relacionados con los efectos adversos, que aparentemente serían desfavorables para eribulina debido a las reacciones hematológicas graves que se dan en 1 cada 3 a 7 pacientes, y que precisarían administración de factores estimulantes de granulocitos y/o eritropoyetina, además de controles analíticos consiguientes y posibles ingresos hospitalarios.
- ✓ Se están considerando costes frente a vinorelbina asumiendo que son de aplicación las diferencias de eficacia globales descritas en el estudio EMBRACE para el tratamiento de mejor elección por el clínico+, aunque era sólo una de las opciones. No se conoce si en dicho estudio los datos de diferencia de eficacia son distintos dependiendo de las distintas opciones de tratamiento comparador, ya que no se presenta análisis desglosando por subgrupos en función de los mismos. Es de suponer que dichas diferencias existan y que, de la misma manera que con el EC 301 (vs capecitabina, otra de las opciones de TCP de EMBRACE) se ha demostrado que eribulina no ofrece diferencias vs capecitabina, sería necesario disponer de algún EC diseñado expresamente para comparar eribulina vs vinorelbina en cáncer de mama metastático, para dar por válida o descartar las eficacias aplicadas.
- ✓ Los datos obtenidos podrían variar considerablemente en condiciones reales, por ejemplo si el número de ciclos que se administran aumenta, como se desprende de la información disponible de uso en condiciones reales, que describen 7 ciclos<sup>43</sup> u 8<sup>44</sup> por paciente.

#### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

- El **NICE** publicó en abril de 2012<sup>45</sup> la evaluación de Eribulina en el cáncer de mama avanzado o metastático. Como conclusión de esta evaluación, este organismo decidió NO

RECOMENDAR EL TRATAMIENTO CON ERIBULINA en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico en la indicación aprobada. Esta recomendación negativa se basó principalmente en :

1. El Laboratorio presentó una evaluación económica en la que calculó que el coste por AVAC del tratamiento con Eribulina se sitúa en torno a 50,100 £/ AVAC (aproximadamente 63,000" por AVAC). El NICE consideró que en el modelo presentado se habían sobreestimado los costes de los comparadores, ya que el laboratorio utilizó para su análisis la vinorelbina oral mientras que vinorelbina iv. hubiera sido un comparador mucho más adecuado. Además los costes de los efectos adversos del tratamiento con Eribulina se infravaloraron. Los datos de AVAC se obtuvieron con la evaluación de calidad de vida obtenida de ensayos clínicos en fase II, y no del estudio EMBRACE, que carecía de los mismos<sup>46</sup>. En resumen, el Comité considero que la estimación más plausible del coste-eficacia incremental de Eribulina frente TPC en la población EMBRACE estaba por encima de 68.600£/AVAC (91.778"/AVAC) y teniendo en cuenta los criterios EoL (ver apartado 5.4.) no se consideraba tratamiento coste-efectivo.
2. Con estos datos concluyen que no debería financiarse Eribulina ya que no se realizaría un uso eficiente de los recursos.

- La **Agencia Canadiense de evaluación de tecnologías** también publicó en mayo de 2012<sup>47</sup> y calcula que el ICER estaría entre 114.083 CAD\$ y 272.275 CAD\$ (79.641" - 190.075") por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, cuando eribulina es comparada con el tratamiento de elección del médico utilizando los datos de EMBRACE. Considera también que lo más probable es que el ICER se sitúe en el margen superior del rango (alrededor de 223.840 CAD\$ a 272.275 CAD\$ /AVAC ganado - 156.263" a 190.075" - ). Este cálculo se hizo corrigiendo el análisis presentado por el laboratorio y fue el resultado de combinar los siguientes datos:

- Coste extra de eribulina respecto a las alternativas de EMBRACE (19,201 CAD\$ a 21,639 CAD\$ - 13.404" a 15.106" - ).
- Efecto clínico extra de eribulina considerado entre 0,069-0,185 años de vida ajustados por calidad (QUALYs), en base a las diferencias de supervivencia global, ya que no se disponían de otros datos de calidad de vida que se pudieran considerar. El modelo implica una supervivencia ventajosa para eribulina incluso si la enfermedad progresa y ello supusiera una discontinuación del tratamiento
- Existía incertidumbre en función de la duración de efecto de eribulina, ya que según las curvas de Kaplan-Meier de Coates et al<sup>28</sup> el efecto parecía solaparse hacia los 18 meses, por lo que la extrapolación de datos a 24 meses, tal y como había hecho el laboratorio, se consideró incorrecta, habida cuenta que la mayor aportación (50-60%) al coste/efectividad del modelo presentado corresponde precisamente al periodo de los 18 a 24 meses.

Las correcciones que se hicieron en los cálculos del laboratorio supusieron incrementos de los costes al considerar también los correspondientes a: 1) tratamiento de neutropenias y las posibles hospitalizaciones asociadas (sin que supusiera incremento de efecto clínico) 2) la consideración de la transición hacia un estado terminal y muerte que disminuiría los QUALYs en el tiempo, y que sería de riesgo similar para eribulina que para el resto de tratamientos por encima de los 18 meses

Como resumen del análisis se especifica:

- el impacto económico estaría fundamentalmente influenciado por la población elegida para tratamiento, el grado de introducción de eribulina y el coste del fármaco
- como limitaciones se considera la dificultad del seguimiento en el análisis del impacto presupuestario por las combinaciones de pacientes según estadio de enfermedad, por ejemplo
- como mejora futura del análisis contempla la necesidad de observar cambios clave en los parámetros incluidos en la evaluación
- se considera que debe investigarse sobre calidad de vida directamente aplicables a esta población para incorporar la información al análisis.
-

- **Lopes et al.<sup>48</sup> (USA)** han publicado su evaluación de coste-efectividad partiendo también de los datos de EMBRACE, concluyendo que el ICER frente a la mejor terapia elegida por el clínico se situaría entre 76.823 US\$ (70.239") -vs ixabepilone, no comercializado en España- y 167.267 US\$ (152.932") vs capecitabina no genérica. Considera que, incluso situándose en una disposición de financiación más laxa con un límite de 120.000 US\$ (109.716") por QUALY, la eribulina sólo podría ser coste efectiva más que frente a las alternativas más caras como ixabepilone o doxorubicina liposomal.
- **Scottish Medicine Consortium** (julio 2015) no considera recomendable el uso de Halaven® basándose exclusivamente en el análisis de datos tomando en cuenta el estudio EMBRACE (301 no mencionado)<sup>37</sup>.

### 7.3. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico (Principado de Asturias)

Extrapolando la tasa ajustada por 100.000 habitantes/año de España (50,9) a la población de Asturias del Contrato de Gestión Sanitaria, de 1.054.954 personas, se calcula que aproximadamente se diagnostican 537 casos al año. No obstante, la información disponible en la web de Astursalud<sup>5</sup>, figura que se diagnostican unos 600 casos al año, que es inferior a las altas hospitalarias computadas en el Principado de Asturias para el año 2013 según el INE, y superior a la tasa del diagnóstico por cada 100.000 habitantes en nuestra comunidad para dicho dato. Por suponer información institucional, hemos utilizado para los cálculos de estimación económica el dato de 600 diagnósticos nuevos al año.

Tras un tratamiento de primera línea del CMM (70-90% de las pacientes son candidatas a tratamiento), se estima que aproximadamente la mitad de las pacientes son candidatas a recibir tratamiento de segunda línea. De estas, aproximadamente un 60% de dichas pacientes son candidatas a una tercera línea de tratamiento y sólo un tercio de ellas recibirán una cuarta o posterior línea (consulta experto del informe original de Génesis, datos no publicados). Según Carcano et al.<sup>49</sup>, se estima que aproximadamente el 89% de las pacientes que reciben una 3ª línea de quimioterapia, han recibido tratamiento con antraciclina y taxano.

La reciente indicación aprobada en España de Eribulina, cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un regimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada (la terapia debe haber incluido antraciclina y taxanos), nos sitúa en un escenario dependiente de la estimación de casos en 2ª y posteriores líneas, considerando la segunda únicamente en casos en los que la capecitabina no se considere alternativa.

Con las hipótesis de posicionamiento mayoritario en CMM en 2º línea, con uso preferente en la misma de capecitabina (es decir, 3ª línea en la práctica, excepto aquellas mujeres que no puedan usar capecitabina, en cuyo caso sería de 2ª) podemos calcular:

⇒ 600 pacientes con CMM en el momento de diagnóstico (5-10%): 30-60; resto diagnosticado en estadios más tempranos que progresan a CMM: entre 108 y 285. Total paciente: 138-345 pacientes con CMM.

⇒ 70-90% candidatas a 1ª línea = 97-311 pacientes

⇒ 50% candidatas a 2ª línea = 48-155 pacientes. De estas, un 10% (5-16) no serán candidatas a capecitabina o discontinuarán por efectos adversos, según datos de retirada de tratamiento con la misma de estudio 301<sup>29</sup>, pudiendo ser receptoras de cualquiera de las otras opciones

⇒ 60% restante candidatas a 3ª línea= 26-84 patients

⇒ 89% pacientes habían recibido previamente antraciclina o taxanos:  
23-75 pacientes

⇒ 1/3 de las candidatas a 3ª línea son candidatas a 4ª: 9-28 (ya se presupone recepción previa de antraciclina o taxanos)

N	CI paciente/anual *(Ö)	CI (Ö)
5-16 pacientes posibles candidatos 2ª línea	5 ciclos: 9.600,00 Ö	48.000 . 184.320 "
23-75 pacientes posibles candidatos 3ª línea		222.845 - 859.543 "
9-28 pacientes posibles candidatos a 4ª línea	6 ciclos:	82.628 . 318.707 "
TOTAL (37-129 pacientes)	11.520,00 Ö	353.478- 1.362.571 "

\*Asumiendo que estas pacientes se tratarán con la mediana de ciclos de los ensayos: 5 ó 6 (301)

Con estos datos, según estimaciones y proporciones según línea de tratamiento, se pueden hacer las siguientes hipótesis de impacto presupuestario en función del comparador de Eribulina, suponiendo que la capecitabina se utiliza preferentemente en 2ª línea y sucesivas:

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en Asturias, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales			
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales ganadas
37-129	vs VINOVELVINA IV: 7.813,92 "	289.118-1.008.006"	4-16 pacientes supervivientes a los 12 meses según EMBRACE*
37-129	vs CAPECITABINA oral: 11.079,77 "	409.951 . 1.429.290 "	0, según 301

\* Pacientes supervivientes a los 12 meses ganados = 37-129/NNT = 385-1.089/8,3 = 4-16, extrapolando datos del estudio EMBRACE

El impacto presupuestario del primer año sería superior a los mostrados en la tabla anterior debido a la actual existencia de pacientes con CMM que han recibido antraciclina y taxanos. Además hay que tener en cuenta que posiblemente aumentarían el número de pacientes a tratar en tercera línea en el caso de disponer de una nueva alternativa.

Limitaciones de los análisis económicos:

- todas las especificadas en el apartado 7.2.a.
- Posiblemente el impacto presupuestario del uso de este fármaco se debería contabilizar como terapia agregada y no como alternativa a otras terapias.
- Si se consideraran sólo el uso en los pacientes HER2 negativo y triple negativo el impacto autonómico sería inferior

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Eribulina es fármaco que fue aprobado en la indicación del tratamiento en monoterapia para 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 que contenga antraciclina o taxanos, y que desde mayo de 2014 la EMA ha extendido tal indicación para un posible uso como fármaco de 2ª línea, habiendo también recibido al menos un régimen de quimioterapia con antraciclina o taxanos. La FDA no ha realizado una extensión de indicación en paralelo.
- El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres, estimándose unos 600 casos nuevos al año en Asturias. El tratamiento del CMM en el momento actual se utilizan criterios como son la presencia de oncogen Her2/neu y la presencia de receptores hormonales a la hora de decidir el tratamiento sistémico, teniendo en las alternativas

terapéuticas: fármacos quimioterápicos convencionales (taxanos, gemcitabina, capecitabina o vinorelbina), agentes antiHer2 (trastuzumab o lapatinib) y agentes hormonales (antiestrogénos o inhibidores de la aromatasa).

- 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. En este escenario, modulado por las preferencias de las pacientes, debidamente informadas, entre la cantidad y la calidad de vida, es donde debe considerarse el posicionamiento de la Eribulina.

- **No existe ningún ensayo clínico en fase III que haya incluido como variable principal el efecto de Eribulina sobre la calidad de vida de CMM o localmente avanzado.** Solo existe uno (301) que ha incluido esta variable como secundaria, sin que se hayan publicado la información conforme al diseño original. Los datos disponibles de los resultados obtenidos (como material suplementario), se han presentado como variación longitudinal frente a la situación basal (y no transversal frente al comparador, capecitabina), muestra muy baja calidad de vida en tal situación, y una aparente indiferencia temporal del efecto sobre esta variable independientemente de las ramas en un número muy reducido de pacientes que superan los 12 meses cumplimentando el cuestionario.

- Existen dos ensayos clínicos en fase III comparando eribulina frente a otras alternativas en esta patología y que toman como variable principal la **supervivencia global**:

- El **ensayo pivotal** para la aprobación de Eribulina (estudio EMBRACE) es un estudio multicéntrico, randomizado, abierto, que compara Eribulina frente al tratamiento a elección del facultativo (en su mayoría quimioterapia con vinorelbina, gemcitabina o capecitabina) en mujeres con CMM que han recibido más de 2 regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica.

La relevancia clínica de los resultados, en base a los resultados en la variable principal, indican una mejora de la supervivencia obtenida (mediana) es de 2,5 meses frente a los comparadores, sin diferencias en el tiempo hasta progresión de la enfermedad (variable secundaria).

En el análisis por subgrupos, los pacientes que mayor beneficio obtienen del tratamiento con Eribulina son aquellos refractarios (progresión <2 meses tras la QT) a capecitabina (HR=0,73, IC95% 0,59 a 0,91) y a vinorelbina (HR=0,58, IC95% 0,41 a 0,82), siendo estrictamente aplicables estos beneficios únicamente a pacientes con tumores HER2 negativos, por ser la mayoría de los pacientes tratados (más del 75%).

- El **ensayo 301**, es un estudio multicéntrico, randomizado, abierto que compara eribulina frente a capecitabina oral, que no hayan recibido más de 3 líneas de tratamiento previas, de las cuales al menos una incluya antraciclinas y taxanos, con SG y SLP como variables principales. La calidad de vida fue variable secundaria cuyos resultados no se publicaron con el resto de los datos.

No se observan diferencias ni en la SG, ni en las variables secundarias, salvo duración de respuesta, que parece dar ventajas a la capecitabina de 4,3 meses. Se considera por tanto un estudio con resultados negativos para eribulina.

- Un **metanálisis conjunto** de los dos ensayos clínicos en fase 3, obtiene valores de SG y SLP que orientaría hacia ventajas en el uso de eribulina en pacientes HER2 negativos (diferencia SG de 3,1 meses, diferencia de SLP 0,8 meses) y en pacientes triple negativos (diferencia SG 4,3 meses y SLP 0,3 meses), aunque los resultados de los dos estudios incluidos no son consistentes entre sí.

- Sería de interés disponer de un ensayo clínico vs vinorelbina para despejar posibles diferencias respecto al mismo, puesto que el ensayo con capecitabina como único comparador obtuvo resultados no concordantes con el estudio pivotal.



- La información que se dispone de los ensayos clínicos en fase III aporta información en cáncer de mama metastásico, pero no en localmente avanzado, razón por la cual la FDA sólo ha aprobado el uso en el primer caso.
- Los efectos adversos más frecuentemente descritos son:
  - Neutropenia (NNH 5 en estudio EMBRACE, 3 en estudio 301). La Neutropenia grado 4, con NNH 6 y 5 respectivamente.
  - Leucopenia (NNH 9 en estudio EMBRACE, 5 en estudio 301).
  - Neuropatía periférica (NNH 5 en estudio EMBRACE, 8 en estudio 301).
  - El síndrome mano-pie fue más frecuente en el brazo comparador (NNH -8 en estudio EMBRACE, -3 en estudio 301).
  - Otros efectos: astenia, fatiga, alopecia, náuseas, estreñimiento, artralgia/mialgia, pérdida de peso y fiebre.
- Por falta de consistencia de los datos disponibles, no es posible establecer subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con este tratamiento.

## B) Aspectos relacionados con la Evaluación Económica

La evaluación fármaco económica de Eribulina incluye los siguientes datos:

- El coste incremental del tratamiento completo de Eribulina versus sus comparadores incluye un rango de 11.078" vs. capecitabina a 4.501" vs. doxorubicina liposomal pegilada.
- Según los datos de eficacia del ensayo 301 y el precio actual de adquisición de fármaco, la administración de eribulina en lugar de capecitabina supondría un incremento de coste simplemente por los precios de los fármacos de 11.079,77 " sin eficacia añadida, y con mayor probabilidad de ciertos efectos adversos que supusieran incremento de costes farmacológicos y estancias hospitalarias (neutropenia, leucopenia...).
- Según los datos de eficacia del ensayo pivotal EMBRACE y el precio actual de adquisición del medicamento el coste por año de vida ganado frente a vinorelbina sería de 37.506,8", lo que superaría ampliamente el umbral de 30.000 " por AVAC (umbral tradicionalmente aceptado en España por los diferentes organismos evaluadores). Hay que tener en cuenta que este umbral teórico de 30.000 " está establecido para un año de vida con la calidad de vida máxima. En el caso del tratamiento con Eribulina, parece improbable que la calidad de vida sea la mejor posible.
- Las evaluaciones económicas disponibles de otros organismos (NICE, Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías, alguna publicación independiente en base a datos de Estados Unidos) son antiguas (2012-2013) y así evalúan negativamente la pertinencia económica del uso de eribulina frente a comparadores en base a los datos obtenidos únicamente por el ensayo clínico EMBRACE. Alguna agencia, como la canadiense, alega como limitaciones la falta de datos de calidad de vida directamente aplicables para el cálculo más ajustado del QUALYs. No hay ninguna actualización posterior de los anteriores incorporando los datos disponibles del ensayo clínico 301, y la evaluación recién publicada de Scottish Medicine Consortium, partiendo de la misma información sin incorporar el último EC publicado, concluye también una valoración negativa.
- La estimación del impacto presupuestario para el SESPA, considerando las diferentes hipótesis según el posicionamiento de eribulina en 2º a 4ª línea de CMM y según el comparador (capecitabina o vinorelbina) nos indica un rango que va de 289.118" a 1.429.290 " .



## ANEXO 1.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS  
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores del original de este informe, Ana Clopes Estela, Sandra Flores Moreno, Bernardo Santos Ramos, Sandra Fontanals y Javier Bautista Paloma y el Grupo Coordinador Genesis declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

7 de Septiembre de 2012.

**Instrucciones Í Declaración de conflicto de interesesÎ :**

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 Ö anuales**

**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**

**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**

**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**

**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**

**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**

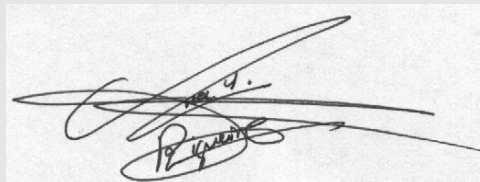
## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA ACTUALIZACIÓN

Los autores/revisores de la revisión de este informe Ana Isabel Rigueira García  
-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: **Ana Isabel Rigueira García**



10 de Agosto de 2015.

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 € anuales**

**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**

**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**

**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**

**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**

**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- <sup>1</sup> National Cancer Institute: PDQR Breast Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última revisión: 08/07/2015. Available at: <http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq> . Accedido el 20/7/2015.
- <sup>2</sup> Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, for the CIBER-ESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl. 3:iii30. 6.
- <sup>3</sup> Grupo de expertos para elaboración del informe a cargo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eribulina (Halaven®) en el cáncer de mama. Informe De Posicionamiento Terapéutico PT/V3/10072015. 24 de julio de 2015. Accedido el 24 de julio de 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/eribulina-Halaven.pdf>
- <sup>4</sup> Guía de Recomendaciones clínicas. Cáncer de mama. Edita: Dirección General de Innovación Sanitaria Consejería de Sanidad; Principado de Asturias. Borrador Actualización 2013. Disponible en: [http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Calidad%20y%20Sistemas/AS\\_Calidad/PCAI/2011/Cancer%20mama%202013.pdf](http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Calidad%20y%20Sistemas/AS_Calidad/PCAI/2011/Cancer%20mama%202013.pdf)
- <sup>5</sup> Detección precoz de cáncer de mama. Información para la población. Astursalud [web]. Principado de Asturias. Aprox. 2 p [Accedido 3/8/2015]. Disponible en: <http://movil.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.2d7ff2df00b62567dbdfb51020688a0c/?vgnextoid=9903b8f631c58310VgnVCM10000098030a0aRCRD>
- <sup>6</sup> Redondo M, Sánchez S, Oleaga CR, Quirós JR. Mortalidad 2013. Ranking de principales causas de muerte por edad, sexo y área. Ed: Inforsan. Sección de Información Sanitaria. Servicio de Evaluación de la Salud, Calidad y Programas Dirección General de Salud Pública Consejería de Sanidad. Febrero 2015. Disponible en: <http://www.astursalud.es/inforsan>
- <sup>7</sup> Doherty MK, Morris PG. Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer: an update on its safety and efficacy. *International Journal of Women's Health.* 2015;7 47. 58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S74462>
- <sup>8</sup> Antoñanzas Villar FJ, Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Zoraya N, Lorente R, López Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. Cuadernos Económicos del ICE. 2006; 72: 281-309. Disponible en: [http://www.revistasice.com/CachePDF/CICE\\_72\\_281-309\\_B57A8C5C8944A31B899369D62E957DE4.pdf](http://www.revistasice.com/CachePDF/CICE_72_281-309_B57A8C5C8944A31B899369D62E957DE4.pdf)
- <sup>9</sup> Arrospe A, Soto-Gordoa M, Acaiturri T, López-Vivanco G, Abecia LC y Mar J. Coste del tratamiento del cáncer de mama por estadio clínico en el País Vasco. *Rev Esp Salud Pública* 2015 [accedido el 22/7/2015];89: 93-97. Disponible en: [http://www.scielosp.org/pdf/resp/v89n1/10\\_breve2.pdf](http://www.scielosp.org/pdf/resp/v89n1/10_breve2.pdf)
- <sup>10</sup> Peña Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva Moreno J, Vall Castello J. Pérdidas laborales ocasionadas por muertes prematuras en España: un análisis para el periodo 2005-2009 (\*). *Rev Esp Salud Pública.* 2015 [accedido el 22/7/2015];89: 39-50. Disponible en : [http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v89n1/05\\_original2.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v89n1/05_original2.pdf)
- <sup>11</sup> Schott AF. Systemic treatment of metastatic breast cancer in women: Chemotherapy. Uptodate, 2015. [accedido el 22/7/2015]
- <sup>12</sup> Planificar la transición para la atención del cáncer avanzado en la etapa final de la vida para profesionales de salud (PDQ®) [accedido el 4/8/2015]. Disponible en: [http://www.cancer.gov/espanol/cancer/cancer-avanzado/planes/etapa-final-pro-pdq#link/99\\_toc](http://www.cancer.gov/espanol/cancer/cancer-avanzado/planes/etapa-final-pro-pdq#link/99_toc)
- <sup>13</sup> Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD008792. DOI: 10.1002/14651858.CD008792.pub2.
- <sup>14</sup> European Medicines Agency. Halaven® EPAR Product Information. EMA/H/C/002213/2011. Disponible en

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/02084/WC500105112.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/02084/WC500105112.pdf) . Acceso Julio 2015).

<sup>15</sup> Ficha técnica Halaven®. European Medicines Agency. 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/02084/WC500105112.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/02084/WC500105112.pdf). (Acceso Julio 2015)

<sup>16</sup> U.S.Food and Drug Administration (FDA). Medication Guides. Halaven ®. Disponible en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/201532lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201532lbl.pdf) (Acceso julio 2015).

<sup>17</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. ISMP España. Riesgo de sobredosificación con eribulina. Alerta sanitaria. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/febrero/docs/informemensual\\_febrero-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/febrero/docs/informemensual_febrero-2012.pdf). (Acceso Julio 2012).

<sup>18</sup> Tan AR, Rubin EH, Walton DC, Shuster DE, Wong YN, Fang F et al. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15(12):4213-9.

<sup>19</sup> Jerusalem G, Rorive A, Collignon J. Chemotherapy options for patients suffering from heavily pretreated metastatic breast cancer. *Future Oncol.* (2015) 11(12), 1775. 1789

<sup>20</sup> Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):219-25

<sup>21</sup> Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, Rolski J, Melemed AS, Reyes-Vidal JM, Sekhon JS, Simms L, O'Shaughnessy J. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008 ;26(24):3950-7.

<sup>22</sup> Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, Varthalitis I, Malamos N et al. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1164-9

<sup>23</sup> Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A, Vogel CL, Kaufmann M, von Minckwitz G, Henderson IC, Mellars L, Alland L, Tendler C. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(19):3893-901.

<sup>24</sup> Goel S, Mita AC, Mita M, Rowinsky EK, Chu QS, Wong N et al. A phase I study of eribulin mesylate (E7389), a mechanistically novel inhibitor of microtubule dynamics, in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2009;15(12):4207-12.

<sup>25</sup> Mukohara T, Nagai S, Mukai H, Namiki M, Minami H et al. Eribulin mesylate in patients with refractory cancers: a Phase I study. *Invest New Drugs.* 2012 Oct;30(5):1926-33. Epub 2011 Sep

<sup>26</sup> Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, Tan-Chiu E, Wright J et al. 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;27(18):2954-61.

<sup>27</sup> Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, Bachelot T et al. 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>28</sup> Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011; 377(9769): 914-23.

<sup>29</sup> Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J of Clin Oncol.* 2015; 33(6):594-602. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892 <http://jco.ascopubs.org/content/33/6/594.full.pdf+html> *Clin Oncol.* 2010; 28(25):3922-8. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/33/6/594.full.pdf+html> y material suplementario en: [http://jco.ascopubs.org/content/suppl/2015/01/20/JCO.2013.52.4892.DC1/Data\\_Supplement\\_JCO.2013.52.4892.pdf](http://jco.ascopubs.org/content/suppl/2015/01/20/JCO.2013.52.4892.DC1/Data_Supplement_JCO.2013.52.4892.pdf)

<sup>30</sup> Cortes J, Awada A, Kaufman PA, et al. Quality of life (QoL) in patients (pts) with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes who received eribulin mesylate or capecitabine: a phase III, open-label, randomized study. *J Clin Oncol*. 2013;31 Suppl: Abstr 1050.

<sup>31</sup> Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, Awada A. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies *Breast Cancer Res Treat* (2014) 148:553-56. DOI 10.1007/s10549-014-3144-y1

<sup>32</sup> Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Berrak E, Song J et al. Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study of Eribulin Mesylate With Trastuzumab as First-Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2014;14 (6): 405-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2014.04.004>

<sup>33</sup> McIntyre K, O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Glück S, Berrak E, Song JX et al. Phase 2 study of eribulin mesylate as first-line therapy for locally recurrent or metastatic human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 146:321-328. DOI 10.1007/s10549-014-2923-9

<sup>34</sup> Lôbo AS, Fernandes AF, Almeida PC, Carvalho CM, Sawada NO. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy. *Acta Paul Enferm*. 2014 [accedido 6/8/2015];27(6):554-559. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/ape/v27n6/en\\_1982-0194-ape-027-006-0554.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ape/v27n6/en_1982-0194-ape-027-006-0554.pdf)

<sup>35</sup> Corbacho Martín B, Pinto Prades JL. Impacto de los criterios para situaciones terminales en la evaluación de fármacos oncológicos. Documento de trabajo 2012/2. Disponible en [www.upo.es/cades/export/sites/catedra-economia-salud/galerias/Publicaciones](http://www.upo.es/cades/export/sites/catedra-economia-salud/galerias/Publicaciones) (Acceso Agosto 2012).

<sup>36</sup> Eribulin (Halaven®) as third- or late- line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer. Anna Nachtnebel. Poland: Institute for Health Technology Assessment 2012

<sup>37</sup> Scottish Medicine Consortium. eribulin (mesilate), 0.44mg/mL, solution for injection (Halaven®). SMC No. (1065/15). 10 July 2015, published 10 August 2015 [accedido 12 agosto 2015]. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eribulin\\_Halaven\\_FINAL\\_July\\_2015\\_for\\_website\\_e.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eribulin_Halaven_FINAL_July_2015_for_website_e.pdf) Posicionamiento y acceso disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1065\\_15\\_eribulin\\_Halaven/eribulin\\_Halaven](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1065_15_eribulin_Halaven/eribulin_Halaven)

<sup>38</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast cancer V2014 . Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#breast](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast)

<sup>39</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>40</sup> Iombart 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.

<sup>41</sup> SEOM. Informe evaluación eribulina (Halaven®). Julio 2014. 22 p [accedido 27/7/2015]. Disponible en: [http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/Informe\\_SEOM\\_HALAVEN.pdf](http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_HALAVEN.pdf)

<sup>42</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Special Health Authority. Update report on the application of the "end-of-life" supplementary advice in health technology appraisals [accedido agosto 2012]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> .

<sup>43</sup> Kessler L, Falato C, Margolin S, Bergh J, Foukakis T. A retrospective safety and efficacy analysis of the first patients treated with eribulin for metastatic breast cancer in Stockholm, Sweden. *Acta Oncologica*, 2015; 54: 522-529.

<sup>44</sup> Paillard M-J, Curtit E, Nerich V, Cals L, Bazan F, Mansi L, et al. Cost-effectiveness analysis of routine use of eribulin in patients with metastatic breast cancer in France: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* . 2014; 32: suppl; abstr e11531. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/129778-144>

<sup>45</sup> National Institutes for Health Excellence. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. <http://guidance.nice.org.uk/TA250> (Acceso Agosto 2012).

---

<sup>46</sup> Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Oyee J, Trevor N, Beale S et al. Eribulin for the Treatment of Advanced or Metastatic Breast Cancer: A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* (2015) 33:137. 148 DOI 10.1007/s40273-014-0214-2

<sup>47</sup> pCODR Initial Economic Guidance Report - Eribulin (Halaven) for Metastatic Breast. pERC Meeting: May 17, 2012[accedido el 28 de Julio de 2015]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-halavenmb-fn-rec.pdf>

<sup>48</sup> Lopes G, Glück S, Avancha K, Montero AJ. A cost effectiveness study of eribulin versus standard single-agent cytotoxic chemotherapy for women with previously treated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137:187. 193. DOI 10.1007/s10549-012-2326-8

<sup>49</sup> Carcano FM, et al. Third-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a retrospective institutional assessment about clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2009 abstr. e 17538.