



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eribulina (Halaven[®]) para liposarcoma irresecable

IPT, 41/2017. V1

Fecha de publicación: 16 de noviembre de 2017[†]

Los Sarcomas de Partes Blandas (SPB) constituyen menos del 1% de los cánceres en adultos, aunque su frecuencia es notablemente mayor en niños y adolescentes. Constituye un grupo de más de cien variedades histológicas cuyo denominador común radica en originarse a partir de tejidos de origen mesenquimal y/o de sus células precursoras. El desconocimiento de las bases moleculares de los subtipos histológicos y la escasez de medicamentos eficaces para el tratamiento de los SPB han conducido a la utilización de estrategias terapéuticas estandarizadas, independientemente de la realidad biológica de los mismos. Sin embargo, durante la última década, se ha avanzado de forma considerable en el conocimiento molecular de los SPB (1). En algunos casos, este conocimiento ha dado lugar a tratamientos muy específicos, como es el caso de imatinib o sunitinib para el tratamiento de los GIST.

El tratamiento estándar de los SPB se basa en la cirugía con márgenes amplios. En el caso de las extremidades y, en menor medida, de la pared torácica, la cirugía conservadora combinada con radioterapia adyuvante es la práctica habitual. La evidencia sobre la eficacia de la quimioterapia adyuvante basada en doxorubicina e ifosfamida a dosis altas es limitada, pero su recomendación es recogida por la totalidad de guías de práctica clínica, aunque con diferencias entre unas y otras respecto a la selección de casos (2).

La heterogeneidad de los SPB se pone particularmente de manifiesto en el ámbito de la enfermedad avanzada. Conviven bajo la misma denominación sarcomas que pueden ser curados en fase metastásica mediante esquemas intensivos y muy bien definidos de quimioterapia (como el sarcoma de Ewing o el rabdomiosarcoma), con otros que resultan virtualmente resistentes a cualquier combinación, como el liposarcoma bien diferenciado o los angiosarcomas radioinducidos. Actualmente, la doxorubicina se considera la base del tratamiento de primera línea de los sarcomas avanzados y el comparador de elección para los ensayos clínicos. No obstante, es cada vez más común que las guías incluyan entre las opciones de primera línea otras posibilidades (3), generalmente basadas en ensayos fase II y a menudo con medicamentos sin indicación aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Entre ellos, se encuentran la trabectedina para el liposarcoma mixoide, los taxanos en el caso de los sarcomas de la vaina nerviosa periférica o el leiomiomasarcoma uterino, el imatinib para el cordoma o el tumor desmoide, sunitinib para el sarcoma alveolar de partes blandas, denosumab para el tumor de células gigantes del hueso o sirilimus en los pacientes con PEComas. Las opciones genéricas de tratamiento de segunda línea comprenden ifosfamida, dacarbacina, combinaciones de taxanos y de gemcitabina, doxorubicina liposomal, epirubicina o trabectedina. No existe, en realidad, evidencia sólida para anteponer alguna de estas opciones sobre el resto. La ifosfamida es el medicamento usado tradicionalmente en segunda línea, aunque se emplea a menudo en primera línea,

combinada con la doxorubicina. Otras opciones en segunda línea son: la combinación de gemcitabina con taxanos o dacarbazina, que son las de aplicación más común en nuestro país, al igual que la trabectedina, si bien se debate la actividad de esta última en otras variedades histológicas distintas a los liposarcomas y al leiomiomasarcoma (los llamados “sarcomas L”). La aprobación en la Unión Europea (UE) y en España de la trabectedina se limita a los pacientes pretratados con doxorubicina e ifosfamida o inadecuados para el tratamiento. Aunque no restringe su empleo a ninguna variedad, la ficha técnica se hace eco de su mayor grado de evidencia en los sarcomas L. Pazopanib es el fármaco más recientemente aprobado para el tratamiento de segunda línea de los sarcomas, exceptuando los de estirpe lipomatosa.

No existiendo segunda línea estándar de tratamiento, y dependiendo esta, hasta cierto punto de la variedad histológica del sarcoma, de los protocolos locales y del empleo previo de adyuvancia, es difícil elegir un comparador para los ensayos clínicos y en muchos casos se deja al criterio del investigador.

Con la salvedad de algunos de los raros diagnósticos histológicos con tratamientos específicos, no existe ninguna alternativa realmente eficaz para el tratamiento de segunda línea de los sarcomas avanzados. Por esta razón, se suelen apreciar como clínicamente significativos beneficios modestos frente al comparador, ya sea en términos de supervivencia global (SG), ya de supervivencia libre de progresión (SLP). Dada la ausencia de tratamientos con gran eficacia en la segunda línea, el hecho de que la supervivencia de los pacientes con sarcoma diseminado puede prolongarse años, y la incertidumbre acerca de la influencia que sobre la supervivencia global tiene los tratamientos aplicados en la práctica clínica sobre variedades histológicas concretas, la SLP es aceptada por la mayoría de los expertos e investigadores como un objetivo de investigación lícito.

MESILATO DE ERIBULINA (HALAVEN[®])

Mesilato de eribulina (Halaven[®]) es un análogo sintético de la halichondrina B, un macrólido de origen marino. Tiene efecto antimitótico sobre las células neoplásicas al impedir el ensamblaje de la tubulina.

Es activo *in vitro* frente a una gran variedad de líneas celulares de diversas estirpes. En la UE está aprobado para el tratamiento en segunda línea del cáncer de mama avanzado y se comercializa por la compañía farmacéutica japonesa Eisai.

En abril de 2016, el Comité de Productos Medicinales Humanos (CHMP) de la EMA emitió una opinión favorable a la solicitud de la compañía de variación tipo II en la ficha técnica, en el sentido de incluir como segunda indicación el tratamiento de pacientes adultos con liposarcoma irresecable que hayan recibido quimioterapia previa con antraciclinas, o que no sean apropiados para ello.

Farmacología

Eribulina es un inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos que pertenece a la clase de antineoplásicos de la halichondrina. Es un análogo sintético estructuralmente simplificado de la halichondrina B, un producto natural aislado de la esponja marina Halichondria okadae.

La eribulina inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. La eribulina ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico basado en la tubulina dando lugar al bloqueo del ciclo celular G2/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado(4).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de febrero de 2017

Eficacia

La opinión positiva del CHMP respecto a la inclusión de la indicación de sarcomas se basó en un estudio pivotal fase 3 y dos de apoyo en fase 2 (5).

Durante los años 2011 y 2015, en el estudio pivotal (6) se aleatorizaron 594 sujetos adultos (1:1, abierto) entre las ramas de Eribulina (1,4 mg/m² como infusión IV de 2 a 5 minutos en los días 1º y 8º de un ciclo de 21 días) y, como comparador, dacarbacina (a una dosis inicial de 800, 1000 o 1200 mg/m² según criterio del investigador, en el día 1º de un ciclo de 21 días). Se incluyeron casos de sarcoma avanzado de grado intermedio y alto de la variedad liposarcoma (en cualquiera de sus subtipos) y de la variedad leiomiomasarcoma. Se excluyó cualquier otro tipo histológico de sarcoma. Los sujetos de investigación debían haber recibido tratamiento previo con al menos dos regímenes sistémicos para el SPB (que incluyera antraciclinas, a no ser que estuvieran contraindicadas, y entre los cuales se contabilizaba como régimen la adyuvancia o neoadyuvancia si la progresión se producía dentro de los 6 meses tras su finalización), estar en situación de progresión dentro de los 6 meses previos a la aleatorización y no presentar un estado general de salud peor que PS 2. La SG era el objetivo principal mientras que la SLP era un objetivo secundario, entre otros.

La edad media de los pacientes fue de 55,7 años y la gran mayoría (> 95%) presentaba un PS 0 ó 1. Una tercera parte (33,8%) eran liposarcomas. Casi todos (99%) habían recibido dos o más regímenes previos de quimioterapia, incluso uno de cada diez había sido tratado con cuatro o más esquemas de tratamiento. La mitad de ellos (52%) jamás había llegado a estabilizarse con los tratamientos anteriores. Los esquemas administrados previamente, además de las antraciclinas, incluían gemcitabina (53%), ifosfamida (50%), trabectedina (48%), docetaxel (42%) y pazopanib (7,7%).

La SG resultó ser mayor en la rama experimental (13,5 meses en la rama de Eribulina vs. 11,5 meses en la de dacarbacina), alcanzando el nivel predeterminado de significación estadística [$p=0,0169$ / $HR=0,768$ (0,618 – 0,954)]. No se observaron, en cambio, diferencias en la SLP entre ambos tratamientos, así como tampoco en la tasa de respuesta objetiva.

Porcentajes similares de pacientes en ambos brazos recibieron tratamiento posterior a la progresión, ya fuera cirugía o quimioterapia. Un porcentaje algo mayor de los pacientes randomizados a eribulina (23,2% frente a 19,5%) recibieron radioterapia tras la progresión. Salvo en el empleo de dacarbacina, los esquemas de quimioterapia posteriores también fueron semejantes en ambas ramas.

El análisis por subgrupos predeterminados mostró que toda la significación estadística dependía del subgrupo de los sarcomas adipocíticos (15,6 meses en la rama de Eribulina vs. 8,4 meses en la rama de dacarbacina) ($HR=0,511$), mientras que se perdía en el de los leiomiomasarcomas. El grupo de los sarcomas adipocíticos, considerado de forma aislada, sí que mostró un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SLP (2,9 meses en la rama de Eribulina vs. 1,7 meses en la rama de dacarbacina) ($p=0,0015$ / $HR=0,521$) (figuras 1 y 2). El beneficio en SG se objetivó en los pacientes con ECOG basal de 0 y con dos o más tratamientos previos para SPB (figura 3). Si bien pueden existir dudas en cuanto al efecto en SG en pacientes con ECOG 1, se observó un beneficio en SLP para este subgrupo de pacientes (figura 1). Debe a su vez tenerse en cuenta que el estado ECOG no fue un criterio de estratificación. Los pacientes con ECOG superiores a 1 estuvieron infrarrepresentados en el estudio.

Figura 1: SLP por tratamiento en los sarcomas adipocíticos

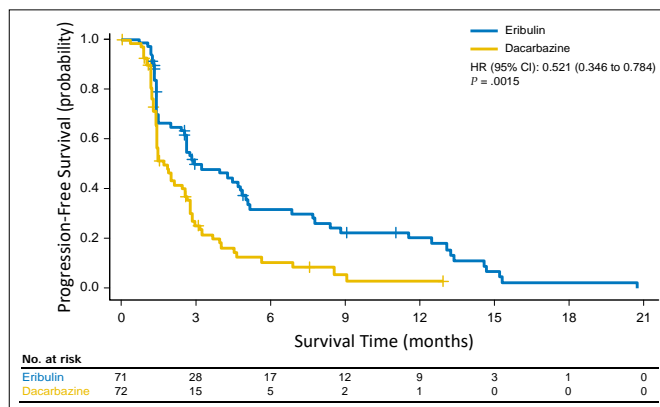


Figura 2: SG por tratamiento en los sarcomas adipocíticos

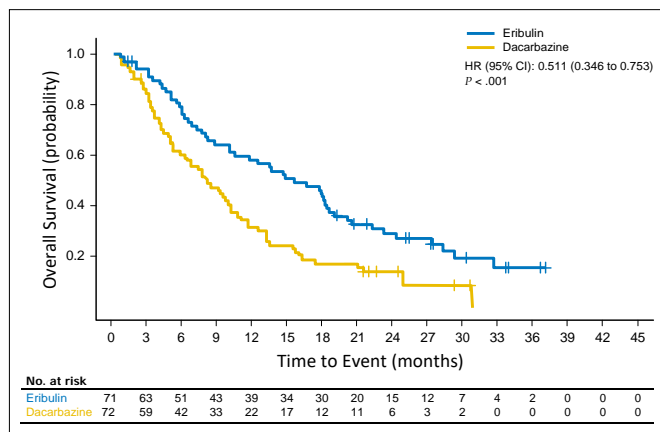


Figura 3: SG y SLP según estado ECOG

Histology	ECOG PS 0		ECOG PS 1	
	Hazard Ratio Overall Survival	Hazard Ratio Progression-free Survival	Hazard Ratio Overall Survival	Hazard Ratio Progression-free Survival
ADI	0.313	0.584	0.842	0.551
LMS	0.745	0.967	1.248	1.437

ADI = adipocytic sarcoma, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LMS = leiomyosarcoma.
Source: T_D90Q11-1 and T_D90Q11-2.

Los dos estudios de apoyo consistían en sendos ensayos clínico fase II de Eribulina en pacientes con sarcoma avanzado pretratado de varias histologías (estudios E7389-E044-207 / E7389-J081-217), el segundo de ellos limitados a pacientes japoneses. Los resultados de estos estudios no añaden datos concluyentes para este análisis.

Seguridad

El perfil de seguridad de Eribulina ya había sido estudiado con ocasión de los ensayos clínicos en cáncer de mama. Los principales efectos adversos del fármaco incluían neutropenia, anemia, neuropatía, emesis, diarrea, estreñimiento, fatiga y dolor musculoesquelético. Los datos de seguridad presentados por la compañía respecto a los pacientes con sarcoma se basaron en el análisis conjunto de los 404 pacientes incluidos en el ensayo fase III y en los dos ensayos fase II.

En esencia, la toxicidad observada en los pacientes de sarcoma no difirió de la ya conocida. Un 67% de los sujetos tratados con Eribulina sufrieron efectos adversos grado 3 o mayor, de los cuales un 33,6% fueron considerados serios y un 4,4% resultaron fatales (frente al 56,3%, 31,7% y 1,3%, respectivamente, en el caso de la dacarbacina). La dosis hubo de ser modificada en la mitad de los sujetos (47,3%), y en el 7,5% de los casos se retiró el tratamiento.

Considerados individualmente, los efectos adversos importantes más comunes fueron la neutropenia (43,8%), la neuropatía periférica (36,7%), la astenia (61,5%) y los dolores musculoesqueléticos (15,5%). En general, todos estos efectos adversos fueron algo más frecuentes (en torno al 10%) en el brazo de la eribulina, respecto al de la dacarbacina. No existe información específica de la toxicidad en ancianos.

DISCUSIÓN

La EMA ha aprobado la extensión de la indicación de eribulina para el tratamiento de los pacientes con sarcoma lipogénico avanzado o metastásico, en segunda o ulterior línea, en base a un estudio pivotal que incluía lipo y leiomiomas y que había sido avalado por un *Scientific Advice* previo que, en particular, consideró adecuados el diseño abierto, la selección de la dacarbacina como comparador, así como la posibilidad de tres niveles de dosis de esta, a juicio del investigador, bajo el control de una estratificación específica.

La población del estudio se limitaba a adultos y reflejaba las condiciones de esta clase de pacientes en el ámbito clínico real. La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico era ya de tres años y, en ese tiempo, la mayor parte de los enfermos habían recibido varias líneas de tratamiento (incluyendo gemcitabina, ifosfamida, trabectedina, docetaxel y pazopanib) a las que la mitad de los sujetos de investigación no habían respondido. La gran mayoría de los casos mostraban enfermedad diseminada a los pulmones, lo que es el caso más común en esta clase de pacientes.

El estudio alcanzó su objetivo primario con una reducción del riesgo de muerte del 23% en el brazo experimental. Dada la actividad del fármaco observada en estudios no controlados previos, y teniendo en cuenta su mecanismo de acción inespecífico, era de esperar que la eficacia fuese semejante en los dos grupos histológicos considerados. Sin embargo y de forma sorprendente, no fue así. El análisis preespecificado de subgrupos mostró que toda la eficacia observada sucedía a expensas del tercio de sujetos con liposarcoma, en cualquiera de sus variedades, mientras que los enfermos con leiomioma no obtenían ventaja alguna. El beneficio en términos de SG llegaba a duplicar el del grupo control en el caso de los liposarcomas, alcanzando una supervivencia media superior al año y medio (18 meses), mientras que esta sólo superaba en poco al semestre (8 meses) en el caso de la dacarbacina. Además, la SLP, que no mostraba diferencias significativas en el análisis global, alcanzaba el umbral de la significación estadística cuando los sarcomas lipogénicos se consideraban de forma aislada. Este beneficio es clínicamente significativo y supone un avance terapéutico de valor real en una situación con pocas opciones terapéuticas, como es la de los enfermos de liposarcoma diseminado tras un primer fracaso terapéutico, usualmente sujetos jóvenes y con buen estado general.

Por otra parte el análisis de subgrupos del estudio pivotal no permitió obtener datos concluyentes sobre el beneficio de la eribulina en SG en pacientes con estadio funcional 1. Adicionalmente en pacientes en estadiaje 2 y 3, se disponía de muy pocos pacientes o estos se excluyeron del estudio respectivamente. Con el objeto de determinar el beneficio de eribulina en el subgrupo de pacientes con liposarcoma se realizó un subanálisis de los estudios de soporte fase II (Estudios E7389-E044-207 / E7389-J081-217) que a pesar de indicar una tendencia a reducir el riesgo de muerte tampoco permitió demostrar claramente el beneficio de eribulina en este subgrupo. Sin embargo, si bien pueden existir dudas en cuanto al efecto en SG en pacientes con ECOG 1, se observó un beneficio en SLP para este subgrupo de pacientes (figura 1). Debe a su vez tenerse en cuenta que el estado ECOG no fue un

criterio de estratificación. El perfil de seguridad de eribulina ya es conocido gracias a los estudios realizados para obtener la aprobación en cáncer de mama. No se trata de un fármaco inocuo, pues una tercera parte de los sujetos de investigación sufrió efectos adversos serios que condujeron a la reducción de la dosis en casi la mitad de ellos. Sin embargo, las suspensiones fueron raras y los efectos indeseables fueron sólo un 10% más infrecuentes en la rama control. Ni el ensayo pivotal ni los estudios de soporte han revelado cuestiones de seguridad específicas en la población de los enfermos con sarcoma. En general, los efectos adversos severos fueron raros y no impactaron de forma significativa en la intensidad o cumplimiento del tratamiento.

Eribulina se sitúa junto a otras alternativas para el tratamiento de segunda línea de los liposarcomas avanzados y metastásicos, algunas de ellas clásicas (como la ifosfamida o la dacarbacina), otras incorporadas durante los últimos años (gemcitabina, combinaciones de gemcitabina o trabectedina). Pazopanib es un fármaco recientemente aprobado para el tratamiento de los SPB, pero excluyendo a los liposarcomas.

Es difícil, si no imposible, establecer una prioridad o secuencia de estos tratamientos en ausencia de comparaciones directas entre ellos. La ifosfamida habrá sido ya usada en la mayoría de los casos, bien durante la adyuvancia, bien en combinación con antraciclinas para la primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada. Cuando no es así, constituye una opción válida de tratamiento en segunda línea. No obstante, se trata de un tratamiento muy tóxico y engorroso. Aunque nunca ha sido específicamente ensayado, los datos no controlados muestran una tasa de respuesta baja en los liposarcomas. Algo semejante sucede con la gemcitabina, ya sea como monoterapia, ya combinada con taxanos, dacarbacina o vinorelbina. No sólo los datos sobre su verdadero valor en los SPB son discutibles, si no que los liposarcomas suelen constituir el subgrupo con peor respuesta en casi todos los ensayos (7).

La trabectedina es el único otro medicamento, aparte de la eribulina, con actividad específicamente demostrada para los liposarcomas (8). En estudios no controlados y según los análisis de subgrupos, parece que podría ser más activa frente a los liposarcomas con traslocaciones específicas (9) y, en particular, contra la variedad de liposarcoma mixoide / de células redondas. No obstante, presenta algunos inconvenientes frente a la eribulina: ha de ser administrada en infusión continua de 24 horas y requiere la instalación de una vía venosa central; no ha demostrado efecto sobre la supervivencia global; por último, su regulación en la UE requiere la administración previa de ifosfamida o su contraindicación.

CONCLUSIÓN

Eribulina ofrece una alternativa de tratamiento para los enfermos con liposarcoma de grado intermedio y alto, en cualquiera de sus variedades, inoperables o metastásicos, tras progresar al menos a una primera línea que incluya antraciclinas, a no ser que estas estén contraindicadas. En el ensayo clínico principal, la diferencia en cuanto a SG es de 7,2 meses respecto a dacarbacina y de 1,2 meses en SLP en estos pacientes (diferencias estadísticamente significativas). La eficacia de eribulina ha sido demostrada en pacientes con ECOG 0. Hay incertidumbre en el beneficio en SG en pacientes con ECOG 1, si bien se observa un potencial beneficio en términos de SLP.

Se recomienda que los pacientes adultos con liposarcoma avanzado (inoperables y metastásicos) sean tratados con eribulina o trabectedina teniendo en cuenta la necesidad del uso previo de antraciclinas en ambos y adicionalmente de ifosfamida en caso de trabectedina, salvo contraindicaciones. La utilización de eribulina o trabectedina no excluye el uso posterior del fármaco no utilizado en las situaciones en las que el paciente lo requiera.



Se considera que cualquiera de estos dos fármacos debe ser priorizado frente a otras alternativas terapéuticas con menos evidencia de eficacia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras realizar el análisis farmacoeconómico, no se considera necesario modificar el posicionamiento.

REFERENCIAS

1. Fletcher, C. (2002). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press.
2. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii102–iii112, 2014.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf.
5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002084/WC500209241.pdf.
6. Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q, et al. Effect of High-Dose Ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J cancer* 2000; 36(1): 61.
7. Para una discusión actualizada de la evidencia sobre los regímenes de gemcitabina en SPB se recomienda consultar el capítulo *Systemic Treatment of Metastatic Soft Tissue Sarcoma* en www.uptodate.com.
8. Demetri GD, von Meheren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(8): 786.
9. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Apr; 16(4): 406.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ricardo Cubedo

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

Servei de Salut. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social del Govern Balear.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.