



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

**Eribulina**  
*Tumore della mammella  
localmente avanzato o metastatico  
(dopo la I linea di terapia )*

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n. 21  
Luglio 2012  
Aggiornamento novembre 2018

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*  
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*  
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*  
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*  
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*  
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Masini Carla- *Farmacia Oncologica, I.R.S.T. Meldola (FC)*  
Mazzi Giorgio - *Direzione P.O. S.Maria Nuova, Az. AUSL. Reggio Emilia*  
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*  
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*  
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*  
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*  
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*  
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*  
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*  
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*  
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*  
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*  
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*



© Regione Emilia-Romagna 2018

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna, Eribulina. Tumore della mammella localmente avanzato o metastatico (dopo la I linea di terapia). Aggiornamento novembre 2018

## Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 5
Sintesi delle raccomandazioni	pag. 6
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	pag. 8
Bibliografia	pag. 16
Appendice 1. Metodologia	pag. 17
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di eribulina	pag. 18

## Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

*Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.*

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso precedentemente utilizzata, allo scopo di consentire una previsione sui possibili trattamenti con i farmaci oggetto di raccomandazione al fine di programmare e governare la spesa farmaceutica regionale. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

## Contesto

Nel presente documento, che integra le precedenti raccomandazioni GReFO sull'uso di eribulina (2012), si riportano le raccomandazioni del Panel su eribulina e capecitabina per la terapia di del tumore mammario localmente avanzato o metastatico in progressione dopo almeno una linea di terapia, alla luce dell'estensione dell'indicazione EMA/AIFA di eribulina.

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

### Indicazione registrata EMA/AIFA

**Eribulina** (Halaven®) in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, in contesto adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti.

#### *Posologia da scheda tecnica*

La dose raccomandata di eribulina come soluzione pronta per l'uso è 1,23 mg/m<sup>2</sup> gg 1,8 ogni 21. (corrispondente a eribulina mesilato [sale] 1,4 mg/m<sup>2</sup>)

**Capecitabina** (Xeloda®) è indicata come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per le quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline

## Quesiti clinici

### Quesito clinico 1

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **eribulina dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico** per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano\*, o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti?

### Quesito clinico 2

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **capecitabina** dopo progressione **ad almeno un regime chemioterapico** per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano\*, o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti?

*\*in un contesto precoce (neo/adiuvante) o metastatico*

### Quesito clinico 3

Nei pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **eribulina dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche** (comprendenti un'antraciclina, un taxano e capecitabina)?

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico 1

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **eribulina** dopo progressione **ad almeno un regime chemioterapico** per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano\*, o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti?

\* in un contesto precoce (neo/adiuvante) o metastatico

### Raccomandazione: **eribulina**, dopo almeno una linea di terapia

**SPLIT**  
Positiva  
debole /  
negativa  
debole

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata, contenente un'antraciclina e un taxano o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti, rispetto all'uso di **eribulina**, il panel è sostanzialmente diviso sulla raccomandazione tra positiva e negativa debole

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: bassa** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: incerto** 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

### Quesito clinico 2: **capecitabina**, dopo almeno una linea di terapia

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **capecitabina** dopo progressione **ad almeno un regime chemioterapico** per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano\*, o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti?

\* in un contesto precoce (neo/adiuvante) o metastatico

### Raccomandazione: **capecitabina**, dopo almeno una linea di terapia

**Positiva  
debole**

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata, contenente un'antraciclina e un taxano o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti, **capecitabina** può essere utilizzata.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: bassa** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: incerto** 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

### Quesito clinico 3: eribulina, dopo almeno due linee di terapia

Nei pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **eribulina** dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche (comprendenti un' antraciclina, un taxano e capecitabina)?

### Raccomandazione: eribulina, dopo almeno due linea di terapia

#### Positiva debole

Nei pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche (comprendenti un' antraciclina, un taxano e capecitabina) e con Performance Satus 0-1, eribulina può essere utilizzata.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: favorevole/incerto** 😊/😐

(Votazioni vedi nel testo del documento)

#### Uso atteso di eribulina nel tumore della mammella localmente avanzato o metastatico (dopo la I linea di terapia):

Sulla base della raccomandazioni formulate, nelle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo progressione **ad almeno un regime chemioterapico** per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano, (o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti), il numero atteso delle pazienti da trattare con eribulina è complessivamente di circa 200 pazienti/anno.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito Clinico 1

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di eribulina dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano\*, o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti?

\* contesto precoce (neo/adiuvante) o metastatico

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: eribulina, dopo almeno una linea di terapia

Di seguito si riporta la descrizione dello studio di fase III, che ha portato alla estensione di indicazione della eribulina nel tumore della mammella localmente avanzato o metastatico in progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata.

#### Kaufman PA et Al. JCO 2015

"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" JCO 33, vol.3 Feb. 20.2015

Lo studio è un RCT, in aperto, di fase III, a due bracci paralleli, multicentrico che include 1.102 pazienti con neoplasia mammaria avanzata o metastatica in progressione dopo non più di 3 regimi chemioterapici e non più di 2 regimi per la malattia metastatica. Le precedenti linee di trattamento effettuate dovevano comprendere antracicline e taxani, a meno che non esistessero controindicazioni per la paziente. La stratificazione veniva effettuata per regione geografica e per stato di HER2 (positivo, negativo, sconosciuto). Le pazienti sono state randomizzate (1:1) a ricevere eribulina mesilato (1.4 mg/m<sup>2</sup> gg 1,8 per 21 gg) o capecitabina (1.25 g/m<sup>2</sup> 2 volte al dì dal gg 1 al gg 14 ogni 21), trattate fino a progressione, tossicità inaccettabile o rifiuto della paziente. Il 20%, il 52% e il 27,2% delle pazienti hanno ricevuto la terapia in studio rispettivamente come prima, seconda e terza linea di trattamento per la malattia avanzata. Gli obiettivi principali (coprimari) erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Il trattamento con eribulina rispetto al braccio di controllo ha comportato un della sopravvivenza mediana pari a 1.4 mesi, ai margini della significatività statistica (eribulina vs capecitabine: 15.9 vs 14.5 mesi, HR 0.88, 95%CI 0.77-1.00; P<.056). Rispetto alla PFS mediana, non si è rilevata una differenza tra i due bracci di trattamento in studio (eribulina vs capecitabine: 4.1 vs 4.2 mesi, HR:1.08;95%CI 0.93-1.25; P<.30). Il dato di PFS (dalla valutazione indipendente) è risultato sovrapponibile a quello ottenuto dalla valutazione dagli sperimentatori (4.2 vs 4.1 mesi, HR 0.98, 95%CI 0.86-1.11; P<.74).

La risposta obiettiva (risposta completa o parziale, ORR), rivalutata in modo indipendente è stata del 11.0% nel braccio sperimentale rispetto al 11.5% nel braccio di confronto; per gli Sperimentatori

Referenza	Intervento (2)	Controllo (1)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Kaufman PA et Al. JCO 2015	<b>Eribulina</b> 1.4 mg/m <sup>2</sup> ev Ai gg 1, 8 ogni 21  554 pz. (in aperto)	<b>Capecitabina</b> 1250 mg/m <sup>2</sup> x2 volte al dì dal gg 1 al 14 ogni 21 gg.  548 pz. (in aperto)	Overall Survival (OS)  Progression Free Survival (PFS)	Risposta obiettiva (risposta completa o parziale, ORR)  Durata di risposta,  Sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni  Tollerabilità  Profilo farmacocinetico e farmaco dinamico  Qualità di vita (QOL)	<b>BASSA</b> (-1 Risk of bias; -1 trasferibilità)

Tabella: Eribulina - studi disponibili

*Grefo - raccomandazioni evidence based*



tori è stato del 16.1% e del 19.9% rispettivamente. Nell'analisi per sottogruppi, il test di interazione non ha mostrato beneficio nell'utilizzare eribulina nelle pazienti HER2 negative.

Eventi avversi sono stati registrati nel 94.1% e nel 90.5% delle pazienti, rispettivamente, con eventi avversi seri per il 17.5% e 21.1%. Gli eventi avversi più frequenti per eribulina sono stati neutropenia, alopecia, leucopenia, neuropatia periferica e nausea; per capecitabina hand-foot syndrome, diarrea e nausea. L'incidenza di neutropenia febbrile è stata rispettivamente per eribulina e capecitabina di 2.0% vs 0.9%. L'evento che ha portato maggiormente a interruzione del trattamento per eribulina è stata la neutropenia (1.7%) e la hand-foot syndrome (2.2%) per la capecitabina. Fattori di crescita sono stati necessari rispettivamente per eribulina e capecitabina nel 14.6% e nel 3.6% dei pazienti. Complessivamente la qualità di vita è migliorata, ma senza modificazioni significative nei due gruppi.

### Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

**Risk of Bias:** Studio in aperto, con rivalutazione indipendente (che non si sa se in cieco) solo del tasso di risposta (- 1 punto).

**Trasferibilità nella pratica clinica:** Popolazione eterogenea per numero di cicli di trattamento precedente (rispettivamente il 20%, il 52% e il 27,2% hanno ricevuto la terapia in studio come prima, seconda e terza linea di trattamento per la malattia avanzata), con difficoltà di trasferibilità del dato di efficacia (- 1 punto).

**Coerenza tra studi:** L'uso anticipato del farmaco non conferma il dato di efficacia ottenuto in linee successive, come evidenziato nello studio EMBRACE.

**Stime imprecise:** nessuno

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

#### In conclusione:

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel **BASSA**

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull' utilizzo di eribulina dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico.

### *Bilancio Benefici rischi INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO.  
In particolare il panel si espresso con le seguenti votazioni:  
incerto: 10/14  
Favorevole: 3/14  
Sfavorevole:1/14

### *Forza della raccomanda- zione*

**La forza della raccomandazione** è stata risultata SPLIT tra **POSITIVA DEBOLE** e **NEGATIVA DEBOLE**.  
In particolare il panel si espresso con le seguenti votazioni:  
positiva debole: 7/14  
negativa debole: 6/14  
negativa forte:1/14

## Raccomandazione

### **SPLIT** Positiva debole e negativa debole

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata, contenente un'antraciclina e un taxano o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti, rispetto all'uso di eribulina, il panel è sostanzialmente diviso sulla raccomandazione tra positiva e negativa debole

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: bassa** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: incerto** 😐

*Quesito  
Clinico 2*

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **capecitabina** dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano\*, o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti?

\* contesto precoce (neo/adiuvante) o metastatico

### **Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: capecitabina, dopo almeno una linea di terapia**

La valutazione della qualità metodologica delle evidenze su capecitabina è stata basata sullo stesso studio utilizzato per il quesito 2, ovvero lo studio in cui capecitabina fungeva da comparatore di eribulina in pazienti con tumore mammario metastatico in progressione dopo una precedente terapia contenente un' antraciclina e un taxano [Kaufman PA et Al. JCO 2015] (per la descrizione dello studio fare riferimento al quesito 2).

### **Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE**

**Risk of Bias:** Studio in aperto, con rivalutazione indipendente (che non si sa se in cieco) solo del tasso di risposta (- 1 punto).

**Trasferibilità nella pratica clinica:** Popolazione eterogenea per numero di cicli di trattamento precedente (rispettivamente il 20%, il 52% e il 27,2% hanno ricevuto la terapia in studio come prima, seconda e terza linea di trattamento per la malattia avanzata), con difficoltà di trasferibilità del dato di efficacia (- 1 punto).

**Coerenza tra studi:** L'uso anticipato del farmaco non conferma il dato di efficacia ottenuto in linee successive, come evidenziato nello studio EMBRACE.

**Stime imprecise:** nessuno

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

### **In conclusione:**

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel **BASSA**

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull' utilizzo di eribulina dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico.

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO.  
In particolare il panel si espresso con le seguenti votazioni:  
incerto: 9/14  
Favorevole: 5/14

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**.  
In particolare il panel si espresso con le seguenti votazioni:  
positiva debole: 9/14  
Positiva forte: 5/14

## Raccomandazione: capecitabina, dopo almeno una linea di terapia

**Positiva  
debole**

Nei pazienti adulti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata, contenente un'antraciclina e un taxano o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti, **capecitabina** può essere utilizzata.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: bassa** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: incerto** 😊

**Quesito  
Clinico 3**

Nei pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di **eribulina** dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche (comprendenti un' antraciclina, un taxano e capecitabina)?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: eribulina**

Di seguito si riporta la descrizione dello studio di fase III, che ha portato alla registrazione della eribulina nel tumore della mammella localmente avanzato o metastatico in progressione dopo 2 regimi chemioterapici.

**Cortes J. et Al. Lancet 2011**

"Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study." Lancet 377, march 12.2011

Lo studio EMBRACE è uno studio RCT, in aperto, di fase III, che include 762 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, già precedentemente trattate con chemioterapia (da 2 fino a 5 linee), e randomizzate (2:1) a ricevere eribulina mesilato (1.4 mg/m<sup>2</sup> ev gg 1,8 ogni 21) o un trattamento deciso dal curante (treatment of physician's choice -TPC). Le precedenti linee di trattamento effettuate dovevano comprendere antracicline e taxani, a meno che non esistessero controindicazioni per la paziente. La stratificazione veniva effettuata per regione geografica, per precedente trattamento con o senza capecitabina e per stato del recettore EGFR. L'obiettivo principale era la sopravvivenza nella popolazione ITT. Il trattamento con eribulina rispetto al braccio di controllo ha comportato un miglioramento significativo della sopravvivenza mediana (13.1 mesi rispetto a 10.6, HR 0.81, 95% CI 0.66-0.99; P=0.041). La PFS nella popolazione ITT, valutata dagli sperimentatori, è migliore in modo statisticamente significativo per le pazienti trattate con il farmaco sperimentale (3.6 vs 2.2 mesi, HR 0.76, 95%CI 0.64-0.90; P=0.002), mentre non lo è quando viene rivalutata dal panel indipendente (3.7 vs 2.2 mesi, HR 0.87; 95%CI 0.71-1.05; P=0.137); nella popolazione per protocol è invece migliore in modo statisticamente significativo in entrambe le valutazioni. I tipi di tossicità più comuni in entrambi i bracci sono stati l'astenia (nel 54% delle pz trattate con eribulina e nel 40% del braccio di confronto) e la neutropenia (52% vs 30%); in particolare la neutropenia febbrile è più frequente nelle pazienti trattate con eribulina (5% vs 2%). Le morti correlate al trattamento sono dell'1% in entrambi i bracci.

Referenza	Intervento (2)	Controllo (1)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità delle evidenze
<b>Cortes J et al. Lancet 2011</b>	<b>Eribulina</b> 1.4 mg/m <sup>2</sup> ev Ai gg 1, 8 ogni 21  508 pz. (in aperto)	<b>TPC</b>  (vinorelbina o gemcitabina o capecitabina o taxani o antracicline o altro)  254 pz. (in aperto)	Overall Survival (OS)	- Progression Free Survival (PFS) - Tasso di risposta obiettiva (ORR) - Durata della risposta	<b>MODERATA</b> (-1 trasferibilità)

Tabella: Eribulina (dopo almeno 2 linee di terapia)- studi disponi-

## Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

### **Risk of bias:**

Lo studio è stato condotto in aperto, anche se il fatto non influisce sull'outcome principale. Influisce invece sull'outcome secondario PFS, per il quale la differenza tra i due bracci risultata statisticamente significativa a favore del trattamento sperimentale quando valutato dagli sperimentatori, mentre non lo è più se valutato dal panel indipendente. Inoltre il braccio di confronto TPC è molto eterogeneo (i diversi regimi chemioterapici utilizzati rendono difficoltoso il reale confronto tra eribulina ed un comparator specifico, in particolare per le valutazioni sicurezza).

### **Trasferibilità nella pratica clinica:**

Nello studio sono state incluse pazienti precedentemente trattate con capecitabina e non, ma la percentuale di donne trattate con capecitabina è stata del 73%.

### **In conclusione:**

Sulla base delle considerazioni sopra riportate la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel **MODERATA** (è probabile, cioè, che ulteriori studi possano modificare la stima degli effetti del trattamento).

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull' utilizzo di eribulina in 3° linea di terapia o successive.

*Bilancio  
Benefici rischi  
FAVOREVOLE/  
INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dai membri presenti del panel FAVOREVOLE/INCERTO. 6 membri del panel hanno considerato il rapporto benefici/rischi favorevole e 5 incerto.

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**. 6 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole", 3 membri di "negativa debole" e 2 di "positiva forte".

## Raccomandazione

**Positiva  
debole**

Nei pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche (comprendenti un' antraciclina, un taxano e capecitabina) e con Performance Status 0-1, l'eribulina può essere utilizzata.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: favorevole/incerto**

## Utilizzo atteso

**Uso atteso di eribulina nel tumore della mammella localmente avanzato o metastatico (dopo la I linea di terapia):**

Sulla base della raccomandazioni formulate, nelle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo progressione **ad almeno un regime chemioterapico** per malattia avanzata, contenente una antraciclina e un taxano, (o che non siano idonei a ricevere tali trattamenti), il numero atteso delle pazienti da trattare con eribulina è complessivamente di circa 200 pazienti/anno.

## Bibliografia

- EMA. Eribulina (Halaven®). Public assessment report 2011. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human\\_med\\_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- EMA. Eribulina (Halaven®). Riassunto delle caratteristiche tecniche del prodotto. Ultimo aggiornamento giugno 2012. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human\\_med\\_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- EMA. Eribulina (Halaven®). EPAR Assessment Report Variation 2014. Disponibile on line all'indirizzo: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halaven> (ultimo accesso dicembre 2018)
- 
- Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (aifa)
- Cardoso F. et Al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. . Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011 22 (Supplement 6): vi25–vi30.
- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. BreastCancer. V 1. 2012. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- Cortes J 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; 377:914-23
- Verma S. Survival Differences Observed in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Capecitabine When Compared With Vinorelbine After Pretreatment With Anthracycline and Taxane. *Am J Clin Oncol* 2007;30: 297–302
- Kaufman PA 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*. *JCO* 33:594-601, 2015

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

- alta ★★★★★
- moderata ★★★★☆
- bassa ★★★☆☆
- Molto bassa ★☆☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

- 😊 favorevole
- 😐 incerto
- ☹ sfavorevole

**PS:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in *Am. J. Clin. Oncol.*: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).

**PFS:** Progression free survival

**OS:** Overall Survival

**ORR:** Objective Response Rate

**DoR:** duration of response



## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che i passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

### Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

### Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, pos-

sibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

### Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

### Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

*Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:*

G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400

H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;407-415

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1294-1302

## Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di eribulina

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza. La votazione riportata è una valutazione generale degli outcomes (non specifica per eribulina).

<b>Esiti di beneficio</b>	<b>media</b>	<b>importanza</b>
Sopravvivenza globale	7	critico
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	7	critico
Qualità della vita	7	critico
Tasso di risposta (Response rate)	5	importante
<b>Esiti di tossicità generale*</b>	<b>media</b>	<b>importanza</b>
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	8	critico
Eventi CV	7	critico
Neutropenia febbrile	7	critico
Astenia di grado III o IV	6	importante
Interruzione del trattamento in assenza di progressione	6	importante
Diarrea	6	importante
Ipertensione	6	importante
Vomito	5	importante
Anemia	5	importante
Leucopenia	5	importante
Nausea	5	importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato in letteratura (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

\*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_) (ultimo accesso febbraio 2012)

