

TRABECTEDINA

En segunda línea de sarcoma de tejidos blandos

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)
Fecha 10/03/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Trabectedina

Indicación clínica solicitada: Sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.

Autores / Revisores: Patricia Araque Arroyo/Meritxell Salazar Bravo

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No hay

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra. Verónica Conde Herrero

Servicio: Oncología

Justificación de la solicitud: Inclusión en el formulario.

Fecha recepción de la solicitud: 04/12/2008

Petición a título: Con el visto bueno del Jefe de servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Trabectedina

Nombre comercial: Yondelis 0,25mg 1 vial polvo solución para perfusión

Laboratorio: PHARMA MAR, S.A.

Grupo terapéutico: Otros alcaloides de plantas y productos naturales (L01CX01)

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Vía de registro: Centralizada (EMA)

| Presentaciones y precio | | | |
|--|----------------------|--------|------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVL con IVA |
| Yondelis 0,25mg 1 vial polvo solución para perfusión | 1 | 659927 | 551,20 € |
| Yondelis 1mg 1 vial polvo solución para perfusión | 1 | 659928 | 2.073,76 € |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La trabectedina (ecteinascidin-743) es un alcaloide tetrahidro-isoquinoleína aislado del *Ectenascidia turbinata*, un tunicado del mar caribe.

Se une al surco menor del ADN y alquila determinados restos N2 de guaninas, haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor, desencadenando una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN. Todo ello produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que ejerce

actividad antiproliferativa, tanto in vitro como in vivo contra diversas líneas de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. Los datos de eficacia se basan, fundamentalmente en pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma. (17/09/2007).

Este medicamento ha sido autorizado en "Circunstancias especiales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La EMEA revisará anualmente la información nueva del medicamento.

FDA: No aprobado.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es 1,5 mg/m² de superficie corporal, mediante perfusión IV (preferentemente por vía central) durante 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Para el tratamiento con trabectedina, es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN)
- Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT).
- Albúmina ≥ 25 g/l.
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) $\leq 2,5$ x LSN
- Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min
- Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ LSN
- Hemoglobina ≥ 9 g/dl

Si no se cumplen estos criterios, el tratamiento debe retrasarse durante un máximo de 3 semanas hasta que se cumplan.

Durante los dos primeros ciclos de tratamiento, deben realizarse controles adicionales de bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana, y en el resto de ciclos, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos.

Ajuste de la dosis: la dosis deberá ajustarse a 1,2 mg/m² si se cumple alguna de las siguientes circunstancias:

- Neutropenia $< 500/\text{mm}^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección
- Trombocitopenia $< 25.000/\text{mm}^3$
- Incremento de los valores de bilirrubina $> \text{LSN}$ y/o fosfatasa alcalina $> 2,5$ x LSN
- Incremento de los niveles de aminotransferasas (AST o ALT) $> 2,5$ x LSN que no se haya recuperado en el día 21.
- Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (como náuseas, vómitos, cansancio)

Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar escalar la dosis en los ciclos siguientes.

Si vuelve a aparecer alguna de estas toxicidades en los ciclos posteriores en un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podría reducirse hasta 1 mg/m². En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento.

Duración del tratamiento: En los ensayos clínicos no hubo número máximo de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. No se han observado toxicidades acumuladas en pacientes a los que se les administraron múltiples ciclos.

4.4 Farmacocinética.

El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartimental.

Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94 %-98 % de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el valor de 5.000 l.

La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otras enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450.

La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intraindividual fue del 28 %.

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de 6 ensayos clínicos pero uno no se considera en el análisis por incluir pacientes que no habían recibido líneas de tratamiento quimioterápico previas.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

No se localiza ningún ensayo en fase III por lo que no existen estudios comparativos. El objetivo principal de los estudios en fase II comentados a continuación es evaluar la trabectedina en pacientes con sarcoma de partes blandas que han recaído tras una línea de tratamiento previa.

5.2.a.1. Ensayos randomizados:

Ensayo 1. Morgan et al. Randomized, Multicenter, Open-Label Study of YONDELIS, ET-743 (Ecteinascidin) Administered by Two Different Schedules (Weekly for 3 of 4 Weeks vs. q3 Weeks) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following Treatment With an Anthracycline and Ifosfamide. (Abstract no 10060). Plus poster presented at the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2007 Jun 1-5; Chicago (IL).

-Nº de pacientes: 288

-Nº de pacientes randomizado: 266 (134 vs 132)

-Diseño: Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, randomizado y abierto.

-Tratamiento:

Esquema 1: 0,58 mg/m² perf iv 3h d1, 8, 15 de cada 28 días.

Esquema 2: 1,5 mg/m² perf iv 24 h d1 cada 21 días..

-Criterios de inclusión:

- pacientes con **liposarcoma o leiomyosarcoma metastásico** o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con antracilinas e ifosfamida, edad > 18 años, con al menos 1 lesión medible del tumor, función de médula osea, hepática y renal normal. ECOG 0-1.

-Análisis: ITT

-Pérdidas:13.

- Mediana de ciclos recibidos: 5 (esquema 1) vs 2 (esquema 2)

Resultados

| Variable principal evaluada en el estudio | D1,8,15 de cada 28 días | D 1 de cada 21 días |
|---|-------------------------|---------------------|
| Tiempo hasta progresión, mediana, meses (IC 95%) | 2.3 (2,0-3,5) | 3,7* (2,1-5,4) |
| Respuesta parcial %(n) | 0.7 (1) | 3 (4) |
| Enfermedad estable %(n) | 34.3 (46) | 41.7 (55) |
| Enfermedad progresiva %(n) | 39.6 (53) | 31.8 (42) |
| No evaluado %(n) | 25.4 (34) | 23.5 (31) |
| Resultados secundarios de interés | | |
| Supervivencia libre de progresión, meses, mediana (IC95%) | 2,1 (1,9-3,4) | 3,5 (2,0-4,5) |
| SLP a 3 m, % (IC95%) | 45.1 (35.2-55.0) | 50.2 (40.3-60.1) |
| SLP a 6 m, % (IC95%) | 26,9 /17,6-36,2) | 34,6 (24,5-44,7) |
| SLP a 12 m, % (IC95%) | 5.2 (0-11.6) | 11.5 (2.8-20.2) |
| Supervivencia global, meses, mediana (IC95%) | 11,8 (8,9-14,9) | 16,7 (12,2 -nr) |
| SG a 6m, % (IC 95%) | 74.8 (65.9-83.7) | 81.2 (73.4-89.0) |
| SG a 12m, % (IC 95%) | 49.4 (37.9-60.9) | 61.6 (50.5-72.6) |
| SG a 24 m, % (IC 95%) | - | - |

* p=0.032

El objetivo principal fue la mediana de tiempo hasta progresión, resultando 3.7 meses en el esquema 2 de tratamiento y 2.3 meses en el esquema 1, diferencias estadísticamente significativas (p=0.032). Los pacientes que recibieron el esquema 2 también obtuvieron una mayor tasa de beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable más de 24 semanas) que aquellos del régimen 1 (39% vs 24%, p=0.022). La respuesta objetiva no fue significativamente diferente entre el esquema 1 y 2. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en los pacientes tratados según esquema 2 (3.5 vs 2.1 meses, p=0.0418).

Estos datos indican que el régimen de perfusión de 24 h d1 de un ciclo de 21 días (esquema 2) es más eficaz que el de perfusión de 3 h d1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días (esquema 1).

5.2.a.2. Ensayos prospectivos no randomizados

| Ensayo 2. Yovine et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2004; 22: 890-899. | | | |
|---|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| -Nº de pacientes: 54 | | | |
| -Diseño: Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, <u>no randomizado</u> y abierto. | | | |
| -Tratamiento: trabectedina 1,5 mg/m ² en infusión de 24 h cada tres semanas. | | | |
| -Criterios de inclusión: | | | |
| - pacientes con sarcoma de tejidos blandos, avanzado o metastásico; con alguna lesión, medible unidimensional o bidimensionalmente, evaluada en las cuatro semanas previas a la inclusión; con <u>al menos una línea previa de tratamiento</u> ; enfermedad progresiva documentada en los seis meses posteriores al último tratamiento; recuperación completa de la toxicidad de la terapia previa; estado general ≤ 1según criterios de la OMS; ≥ 18 años; adecuada función hepática, renal y de la médula ósea. | | | |
| -Criterios de exclusión: | | | |
| - Pacientes que han recibido quimioterapia en las 4 semanas previas a la inclusión; Historia de tumores previos; Tratamientos experimentales en los 30 días anteriores; Afectación leptomenígea o de cerebro; 50 % de afectación de hígado metastásico; Cualquier condición médica seria; Embarazo, lactancia o no usar una adecuada contracepción. | | | |
| -Se evaluaron aquellos pacientes con al menos una valoración tumoral tras recibir al menos dos ciclos de tratamiento o si experimentaban progresión temprana o retirada por toxicidad antes de la valoración tumoral. | | | |
| -Tipo de análisis: la variable principal del análisis es la respuesta tumoral (RT). Otras variables secundarias fueron la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). | | | |
| Previamente, se definieron dos grupos para analizar los resultados: | | | |
| - Grupo 1: terapia previa con uno o dos agentes únicos o una quimioterapia combinada. | | | |
| - Grupo 2: terapia previa con tres o más agentes únicos o dos o más quimioterapias combinadas. | | | |
| - Media de ciclos recibidos: 3. El 28 % recibieron 6 o más ciclos de tratamiento. | | | |
| Resultados | | | |
| Variable evaluada en el estudio | Grupo1 (n=26) N (%) | Grupo 2 (n=28) N (%) | Total (n=54) N (%) |
| Respuesta parcial (disminución ≥ 50%) | 0 | 2 (7,1) | 2 (3,7) |
| Respuesta menor (disminución ≥25% y <50%) | 2 (7,7) | 2 (7,1) | 4 (7,4) |
| Enfermedad estable (disminución <25% en 2 meses): | | | |
| ≥ 6 meses | 5 (19,2) | 4 (14,2) | 9 (16,7) |
| ≥ 2 y < 6 meses | 5 (19,2) | 4 (14,2) | 9 (16,7) |
| Enfermedad progresiva | 13 (50,0) | 15 (53,6) | 28 (51,9) |
| No evaluado | 1 (3,8) | 1 (3,6) | 2 (3,7) |

| | | | |
|-----------------------------------|-------------|------------|------------|
| Resultados secundarios de interés | | | |
| Duración media de la respuesta | 1,76 meses | 1,90 meses | 1,90 meses |
| Enfermedad libre de progresión | | | |
| A los 3 meses | - | - | 21 (38,8) |
| A los 6 meses | 6 (23,1) | 7 (25) | 13 (24,1) |
| Supervivencia global | 13,72 meses | 7,97 meses | 12,8 meses |

Ensayo 3. Garcia-Carbonero et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. J Clin Oncol. 2004. 22: 1480-1490

-Nº de pacientes: 36
 -Diseño: Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, no randomizado y abierto.
 -Tratamiento: trabectedina 1,5 mg/m² en infusión de 24 horas cada tres semanas.
 -Criterios de inclusión:
 - pacientes con sarcoma de tejidos blandos, recurrente o metastásico, con enfermedad progresiva tras dos o menos ciclos de quimioterapia previos; intervalo mínimo de 4 semanas entre cualquier tratamiento anticáncer y la entrada en el estudio; recuperación de la toxicidad de los tratamientos previos; estado general ≤ 1 según las guías EORTC; al menos una lesión medible bidimensionalmente en un área no irradiada; ≥ 18 años; esperanza de vida de al menos 3 meses; reserva de médula ósea adecuada; función renal y hepática normales.
 -Criterios de exclusión:
 - tumores del estroma gastrointestinal; rhabdomyosarcoma; osteosarcoma; carcinosarcoma; sarcoma de Kaposi y mesotelioma; otras enfermedades neoplásicas u otras enfermedades serias no controladas; afectación leptomeningea o de cerebro; embarazo, lactancia o no usar una adecuada contracepción.
 - En todos los pacientes se empleó un sistema para administración por vía central.
 -Tipo de análisis: El objetivo fue la tasa de respuesta, tanto completa como parcial, con estadística descriptiva. Se estimó la duración de la respuesta, el tiempo hasta progresión y la supervivencia global mediante Kaplan-Meier.
 - Media de ciclos recibidos: 2

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | N (%) |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Respuesta completa | 1 (3) |
| Respuesta parcial | 2 (6) |
| Respuesta menor | 2 (6) |
| Respuesta Global | 3 (8) |
| Duración media de la respuesta | 9 meses (rango: 4-20) |
| Tiempo hasta progresión | 1,7 meses (IC 95%: 1,3-4,4)) |
| Supervivencia global | 12,1 meses (IC 95%: 8,1-26,5) |
| Supervivencia global al año | 53,1 % (IC 95%: 38,7-72,8) |

Ensayo 4. Le Cesne et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma Group Trial. J Clin Oncol. 2005. 23: 576-584

-Nº de pacientes: 104. Se establecen 3 grupos de tratamiento (A,B,C) pero se descarta el grupo C en este estudio por incluir pacientes sin quimioterapia previa por lo que el número de pacientes evaluados es 99.
 -Diseño: Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, no randomizado y abierto.
 -Tratamiento: trabectedina 1,5 mg/m² en infusión de 24 horas cada tres semanas.
 -Criterios de inclusión:
 - Pacientes con sarcoma recurrente de tejidos blandos, avanzado o metastásico; una línea previa de quimioterapia combinada o dos de agentes únicos; Lesiones definidas en el examen físico con rayos X y TAC; Sin tratamiento antitumoral concomitante; Estado general 0-1según criterios de la OMS; ≥ 18 años; Sin enfermedad cardiovascular importante; Lesiones medibles no irradiadas; Adecuada reserva de médula ósea; Buena función renal y hepática.
 -Criterios de exclusión:
 - Afectación del SNC; Mesotelioma, condrosarcoma, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Swing, rhabdomyosarcoma embrional y dermatofibrosarcoma.
 La respuesta se evaluó cada dos ciclos (6 semanas). En el caso de enfermedad progresiva rápida tras el primer ciclo de tratamiento se consideraba fallo del tratamiento y se sacaba al paciente del estudio.
 Se establecen 3 grupos de tratamiento (A,B,C) pero se descarta el grupo C en este estudio por incluir pacientes sin quimioterapia previa.
 -Tipo de análisis: el objetivo fue evaluar la actividad terapéutica y la toxicidad. Se estimó la supervivencia global, el tiempo hasta progresión y la duración de la respuesta mediante el método Kaplan-Meier.
 - Media de ciclos recibidos: 4,14

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | N (%) |
|---|-----------|
| Respuesta parcial | 8 (8,1) |
| Sin cambio | 45 (45,5) |
| Progresión | 35 (35,4) |
| Muerte temprana (progresión de la enfermedad) | 4 (4) |
| Muerte temprana (toxicidad) | 4 (4) |

| | |
|--|--------------------------------|
| Muerte temprana (otros) | 2 (2) |
| No valorable | 1 (1) |
| Supervivencia libre de progresión a los 3 meses | 52 % |
| Supervivencia libre de progresión a los 6 meses | 29 % |
| Supervivencia libre de progresión a los 12 meses | 17 % |
| Supervivencia global al año | 42 % |
| Duración media del tiempo hasta progresión | 3,75 meses (IC 95%: 2,68-4,43) |
| Supervivencia media | 9,2 meses (IC 95%: 8,5-13,14) |

Ensayo 5. Huygh G et al. Ecteinascidín-743: Evidence of activity in advanced, pretreated soft tissue and bone sarcoma patients. Sarcoma. 2006.2006: 1-11.

-Nº de pacientes: 89. En una primera fase, sólo 15 pacientes (Grupo 1) entraron en el estudio. Los 74 restantes (Grupo 2) entraron como parte de un programa de Uso Compasivo

-Diseño: Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, no randomizado y abierto.

-Tratamiento: trabectedina 0,9-1,5 mg/m² en infusión de 24 horas cada tres semanas.

-Criterios de inclusión:

- pacientes con sarcoma de tejidos blandos, avanzado no resecable o metastásico; una línea previa de tratamiento pero no en las cuatro semanas anteriores; al menos una lesión medible en un área no irradiada; evidencia de progresión en las seis semanas previas; ≥ 18 años; Estado general < 2; adecuada reserva de la médula ósea; función renal y hepática normal; no enfermedades severas

-Criterios de exclusión:

- condrosarcoma, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Swing, mesotelioma maligno y rhabdomyosarcoma embrionario; metástasis en el SNC; otros tumores; embarazo, lactancia o no usar una adecuada contracepción.

En todos los pacientes se empleó un sistema para administración por vía central.

-Tipo de análisis: La variable principal fue la tasa de respuesta y la duración de la misma: con estadística descriptiva. Se estimó la duración de la respuesta, el tiempo hasta progresión y la supervivencia global mediante Kaplan-Meier.

- Media de ciclos recibidos: 2 (rango: 1-31)

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | Grupo 1 N (%) | Grupo 2 N (%) | Total N (%) |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Respuesta completa | 0 (0) | 1 (1) | 1 (1) |
| Respuesta parcial | 1 (7) | 4 (5) | 5 (6) |
| Respuesta mínima | 1 (7) | 0 (0) | 1 (1) |
| Enfermedad estable ≥ 6 meses | 4 (27) | 12 (16) | 16 (18) |
| Enfermedad estable ≥ 2 y < 6 meses | 1 (7) | 15 (20) | 16 (18) |
| Enfermedad progresiva | 5 (33) | 38 (51) | 43 (48) |
| No evaluado | 3 (20) | 4 (5) | 7 (8) |
| Tasa de respuesta global | 6,7 % | 6,7 % | 6,7 % |
| Tiempo hasta progresión (meses) | - | - | 2 (0,5-45) |
| Supervivencia global (meses) | - | - | 8,2 (0,5-59) |
| Supervivencia libre de progresión a los 3 meses | - | - | 37,7% |
| Supervivencia libre de progresión a los 6 meses | - | - | 23,4% |
| Supervivencia global a 1 año | - | - | 39,4 % |
| Supervivencia global a 2 años | - | - | 15,8 % |

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

| Resultados | | | | | | |
|---|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| | Ensayo 1 | | Ensayo 2 | Ensayo 3 | Ensayo 4 | Ensayo 5 |
| | Esquema 1 | Esquema 2 | | | | |
| Respuesta completa % | | | | 3 | | 1 |
| Respuesta parcial % | 0,7 | 3 | 3,7 | 6 | 8,1 | 6 |
| Respuesta mínima % | | | 7,4 | 6 | | 1 |
| Enfermedad estable \geq 6 meses % | 34,3 | 41,7 | 16,7 | | | 18 |
| Enfermedad estable \geq 2 y < 6 meses % | 34,3 | 41,7 | 16,7 | | | 18 |
| Enfermedad progresiva % | 39,6 | 31,8 | 51,9 | | 35,4 | 48 |
| No evaluado % | 25,4 | 23,5 | 3,7 | | | 8 |
| Tasa de respuesta global % | | | | | | 6,7 |
| Tiempo hasta progresión (meses) | 2,3 | 3,7 | 1,9 | 1,7 | 3,75 | 2 |
| Supervivencia global (meses) | 11,8 | 16,7 | 12,8 | 12,1 | 9,2 | 8,2 |
| SLP a los 3 meses % | 45,4 | 50,2 | 38,8 | | 52 | 37,7 |
| SLP a los 6 meses % | 26,9 | 34,6 | 24,1 | | 29 | 23,4 |
| SLP a los 12 meses % | 5,2 | 11,5 | | | 17 | |
| Supervivencia global a 1 año % | 49,4 | 61,6 | | 53,1 | 42 | 39,4 |
| Supervivencia global a 2 años % | | | | | | 15,8 |

Los resultados de los estudios no controlados son consistentes con los obtenidos en el estudio randomizado de Morgan et al⁽³⁾. Las tasas de respuesta, principalmente respuesta parcial, oscilaron entre 3-8% y la mediana de tiempo hasta progresión fue de 1,7-3,7 meses.

La mediana de supervivencia global fue de 8,2 a 16,7 meses.

Las tasas de supervivencia global al año oscilaron entre un 39,4 y 61,6 %, mientras que la SLP a los 6m fue \geq 24% de los pacientes.

Únicamente el ensayo de Morgan et al⁽³⁾ es randomizado e incluye sólo pacientes con Leiomiocarcinoma o liposarcoma. El resto de ensayos son no controlados y éste afecta tanto a la validez externa como interna.

Una limitación es que no existen ensayos comparativos entre trabectedina y otros agentes antitumorales con actividad en este tipo de sarcoma.

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores sólidos raros. El tratamiento del sarcoma de tejidos blandos depende del tipo, tamaño y localización de la masa tumoral. La quimioterapia se ha de considerar en pacientes con sarcoma grave metastásico o no resecable. Las guías no recomiendan un solo agente quimioterápico en estos casos. La Doxorubicina con o sin Ifosfamida es el agente de elección en Europa. La Doxorubicina e ifosfamida son los agentes de primera línea descritos con actividad en el sarcoma de partes nobles con una tasa de respuesta en monoterapia del 10-30% en pacientes no tratados. Después de tratarse con Doxorubicina e Ifosfamida en primera línea, la respuesta a una segunda línea de tratamiento es baja. Otros agentes quimioterápicos con actividad en el sarcoma de partes blandas son: epirubicina, gemcitabina, dacarbacina, doxorubicina liposomal y docetaxel, la tasa de respuesta con la mayoría de estos tratamientos en primera línea de tratamiento es < 20%. Además hay que considerar que la duración del tratamiento con estos agentes está limitada por las toxicidades acumulativas, como es el caso de la Doxorubicina.

El uso de docetaxel es cada vez más extenso pero aún no tiene la indicación aprobada.

Actualmente, sólo la trabectedina tiene la indicación en segunda línea tras el fracaso de doxorubicina e ifosfamida.

5.2. Otras opciones terapéuticas

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, otros agentes quimioterápicos con actividad en el sarcoma de partes nobles son: epirubicina, gemcitabina, Dacarbacina, Doxorubicina liposomal y docetaxel. Se dispone de un ensayo clínico (Maki RG et al⁽¹⁰⁾) que analiza la comparación de gemcitabina vs Gemcitabina + docetaxel como uno de los posibles comparadores indirectos de trabectedina.

Ensayo 6. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetze SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2755-63.

-Nº de pacientes randomizado: 122 (49 vs 73)
 -Diseño: Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, randomizado y abierto.
 -Tratamiento:
 Esquema 1: Gemcitabina 1200 mg/m² d1, 8 de cada 21 días.
 Esquema 2: Gemcitabina 900 mg/m² d1, 8 + docetaxel 100 mg/m² d8 de cada 21 días
 -Criterios de inclusión: pacientes con sarcoma de tejidos blandos, >10 años, progresión o recurrencia, líneas previas de tto: 0-3 (mediana de 1).
 -Análisis: ITT
 -Pérdidas: 0
 - Mediana de ciclos administrados: 4.

Resultados

| Variable principal evaluada en el estudio | Gemcitabina N=49 | Gemcitabina+Docetaxel N=73 |
|---|---------------------|-------------------------------|
| Respuesta completa | 0 | 3(2) |
| Respuesta parcial %(n) | 8 (4) | 14(10) |
| Enfermedad estable ≥ 24 semanas %(n) | 18 (9) | 15 (11) |
| Enfermedad estable < 24 semanas %(n) | 35 (17) | 38 (28) |
| Enfermedad progresiva %(n) | 37(18) | 25(18) |
| No evaluado %(n) | 2(1) | 4(3) |
| Resultados secundarios de interés | | |
| Supervivencia libre de progresión, meses, mediana (IC95%) | 3.0 | 6.2 |
| Supervivencia global, meses, mediana (IC95%) | 11,5 | 17,9 |

Brazo de Gemcitabina: 18% leiomiomasarcoma, 25%liposarcoma
 Brazo de Gemcitabina+docetaxel: 40% leiomiomasarcoma, 11% liposarcoma

La tasa de respuesta total en el brazo de gemcitabina-docetaxel es de un 17% vs 8% en el brazo de gemcitabina. La SLP y la SG es superior en el brazo de Gemcitabina-docetaxel vs Gemcitabina sola (17,9 vs 11,5 y 6,2 vs 3,0 meses).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin : a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs. 2007;67(15):2257-76.

Trabectedina ha mostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides metastático avanzado, especialmente aquellos con leiomiomasarcoma o liposarcoma. El perfil de seguridad es aceptable.

5.4. Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1. Guías de práctica clínica:

- NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (v2.2008)

Según NCCN "trabectedina ha demostrado respuesta objetiva en ensayos fase II en pacientes con progresión de sarcoma de tejidos blandos refractarios a quimioterapia. Nct00210665 es un estudio abierto, de un solo brazo, que permite el acceso al tratamiento con trabectedina en pacientes recurrentes con sarcoma de tejidos blandos en los que no se espera beneficio con los tratamientos actualmente disponibles"

5.4.2. Evaluaciones previas por organismos independientes:

- London Cancer New Drug Group: consideran que hacen falta más estudios: ensayos clínicos comparativos con fármacos utilizados en primera línea de tratamiento, ensayos clínicos con combinación con antraciclinas. Los subgrupos de pacientes que tienen restricciones de uso de antraciclinas (por trastornos cardiacos) e ifosfamida (por alteraciones renales o con alto riesgo de encefalopatía) podrían considerarse candidatos a la utilización de trabectedina.

- Informe de la Comisión de farmacia y terapéutica del Hospital Universitario de Getafe (17/06/2008). Inclusión en la guía farmacoterapéutica del Hospital.

- Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Institut Català d'Oncologia (26/06/2008). Aprobación restringida a enfermos que hayan fracasado a antraciclinas e ifosmamáida. Es recomendable continuar realizando ensayos clínicos y en caso de enfermos no candidatos a ningún ensayo clínico trabectedina podría ser una opción terapéutica.

- Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen del Rocío (09/10/2005). No inclusión en la guía del hospital a la espera de su comercialización en Europa y de la publicación del estudio STS-201.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Según la ficha técnica del medicamento, los efectos adversos más comunes son:

- Muy frecuentes: incremento de CFK, creatinina y albúmina en sangre, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, dolor de cabeza, vómitos, náuseas, estreñimiento, anorexia, cansancio, astenia, hiperbilirrubinemia e incremento de ALT, AST, GGT y fosfatasa alcalina.
- Frecuentes: pérdida de peso, neutropenia febril, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, mareos, parestesia, disnea, tos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, mialgia, artralgia, dolor de espalda, deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia, infección, hipotensión, sofocos, pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección e insomnio.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

En la tabla adjunta se expone la incidencia de efectos adversos graves (grado 3-4) de los diferentes ensayos clínicos.

Los efectos adversos de grado 3 y 4 más descritos en todos los ensayos clínicos fueron neutropenia (12-61%), leucopenia (aprox. 40%), trombocitopenia (4-19%) y aumento de las transaminasas.

| Resultados de seguridad (%) con Sorafenib | | | | | |
|--|----------------------|----------|----------|----------|----------|
| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Ensayo 1 (Esquema 2) | Ensayo 2 | Ensayo 3 | Ensayo 4 | Ensayo 5 |
| Neutropenia | 12 | 61 | 34 | 52 | 16 |
| Leucopenia | | 46 | 43 | 41 | |
| Trombocitopenia | 11 | 19 | 17 | 18 | 4 |
| Anemia | <1 | 22 | 9 | 16 | 12 |
| Neutropenia febril | 2 | 7 | | 9 | 2 |
| Náuseas | 6 | 7 | 6 | 7 | 4 |
| Vómitos | 4 | 9 | 3 | 9 | 4 |
| Anorexia | | 2 | | | 2 |
| Bilirrubina | | 0 | 3 | 18 | 1 |
| AST | 8 | 48 | 26 | 35 | 19 |
| ALT | 12 | 57 | 20 | 44 | 19 |
| Astenia | 1 | 15 | | | 18 |
| Infección | 2 | 0 | | | |
| Creatinina | | | 0 | 13 | |

| Resultados de seguridad (%) con Gemcitabina vs Gemcitabina-Docetaxel | | |
|---|-----------------------------|---------------------------------------|
| Ensayo 6. Maki RGet al. . J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2755-63. | | |
| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Gemcitabina N=49 | Gemcitabina-Docetaxel N=73 |
| <i>Neutropenia</i> | 28 | 16 |
| <i>Transfusión de sangre</i> | 20 | 16 |
| <i>Trombocitopenia</i> | 35 | 40 |
| <i>Fiebre neutropénica</i> | 7 | 5 |
| <i>Toxicidad pulmonar</i> | 6 | 7 |
| <i>Fatiga</i> | 8 | 16 |

La toxicidad grado 3-4 más común fue trombocitopenia (35 vs 40%), neutropenia (28 vs 16%) y fatiga (8 vs 16%).

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Paciente pediátrico, embarazo y lactancia: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de trabectedina en esta población. Por tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños ni adolescentes.

Paciente anciano: No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos pero el 20 % de los 1.164 pacientes del análisis de seguridad integrado tenían más de 65 años de edad. En esta población de pacientes, no se observaron diferencias relevantes en el perfil de seguridad. No parece que ni el aclaramiento plasmático ni el volumen de distribución de la trabectedina se vean afectados por la edad y ,por tanto, no se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis en estos pacientes, ya que es probable que se incremente la exposición sistémica, lo que podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con trabectedina.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y, por tanto, no debe utilizarse en esta población de pacientes. No se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Neutropenia y trombocitopenia: Se deben realizar hemogramas completos, que incluyan fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento, cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos. Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato.

Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK (> 10 x LSN): No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asociaron con mielotoxicidad, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. .

Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH): En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de los niveles de AST y ALT. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes.
- Infección concurrente grave o no controlada
- Lactancia
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla

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

Los puntos críticos para la prevención de errores de medicación son:

1. Posología según la superficie corporal y ajuste de la misma según la toxicidad.
2. Preparación: ajustar el volumen de diluyente según la vía de administración que se vaya a emplear.
3. Administración: deberá ser administrado exclusivamente por personal familiarizado con las normas de administración de quimioterapia.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

Se presenta el cálculo de costes para un paciente medio con una superficie corporal de 1,7 m².

| | Trabectedina (Yondelis ®) | Gemcitabina+Docetaxel |
|--|--|---|
| Precio unitario (PVL+IVA) | 551,76 € (Yondelis 0,25mg) 2.073,76 € (Yondelis 1 mg) | 107 €(Gemcitabina 1g) 136, 87€ (Docetaxel 20 mg) 556,68€ ((Docetaxel 80 mg) |
| Posología | 2,55 mg / 21 días | 3060 mg gemcitabina + 170 mg docetaxel /21 días |
| Coste ciclo | 5.251,04 € | 1.576,71 |
| Coste de tratamiento (mediana de N° de ciclos)* | 26.255,2 € | 6.306,84 |
| Coste incremental | 19.948,36 € | |

* Mediana de N° de ciclos recibidos con Trabectedina: 5 ciclos; con Gemcitabina+Docetaxel: 4 ciclos

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

No aplicable. Los estudios publicados no están diseñados para realizar ningún tipo de comparación con rigor estadístico.

7.2-b Coste Eficacia Incremental estudios publicados

No aplicable. Los estudios publicados no están diseñados para realizar ningún tipo de comparación con rigor estadístico.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Según los datos aportados en el GINF se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 4/5 pacientes con trabectedin. La mediana de ciclos recibidos es de 5.

Por ello, el coste estimado para el hospital estaría entre **105.020,8 €** (4 pacientes) y **131.276 €** (5 pacientes), siempre teniendo en cuenta la imprecisión de estos datos.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El pronóstico de los pacientes con sarcoma de partes blandas pretratados y refractarios es bastante infausto.
- Salvo uno, los ensayos clínicos realizados son no controlados, con los errores metodológicos que esto supone. Los datos de eficacia se basan, fundamentalmente en pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma ⁽³⁾
- Los ensayos disponibles aportan los siguientes resultados: tasas de respuesta que oscilan entre 3-8%, mediana de tiempo hasta progresión entre 1,7-3,7 meses y mediana de supervivencia libre de progresión de 3,5 meses (dato disponible sólo en el estudio de Morgan et al⁽³⁾) y mediana de supervivencia global entre 8,2 y 16,7 meses.
- Actualmente, sólo trabectedina tiene la indicación en segunda línea tras el fracaso de doxorubicina e ifosfamida.
- Como comparador indirecto de trabectedina, gemcitabina-docetaxel ha mostrado mejores tasas de respuesta (17%), mejor supervivencia global (17,9 meses) y mejor supervivencia libre de progresión (6,2 meses).
- En cuanto a su seguridad, el perfil de toxicidad no difiere mucho del de otros agentes quimioterápicos, siendo la mielosupresión el principal factor limitante de la dosis.
- El coste de Trabectedina es de 26.255 € /paciente. Respecto a Gemcitabina-Docetaxel, supone un coste incremental de 19.948 € /paciente.
- La propuesta del Servicio de farmacia es: no inclusión de trabectedina en la guía farmacoterapéutica y tramitación de gemcitabina-docetaxel como Uso Compasivo (4/5 pacientes/año).

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Yondelis®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/H-773-PI-es.pdf>
2. National Cancer Institute. Recurrent Adult Soft Tissue Sarcoma. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-soft-tissue-sarcoma/HealthProfessional/page8>
3. Morgan et al. Randomized, Multicenter, Open-Label Study of YONDELIS, ET-743 (Ecteinascidin) Administered by Two Different Schedules (Weekly for 3 of 4 Weeks vs. q3 Weeks) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following Treatment With an Anthracycline and Ifosfamide. (Abstract no 10060). Plus poster presented at the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2007 Jun 1-5; Chicago (IL).
4. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2004; 22: 890-899.
5. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. J Clin Oncol. 2004. 22: 1480-1490.
6. Le Cesne A, Blay J, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma Group Trial. J Clin Oncol. 2005. 23: 576-584.
7. Huygh G, Clement P, Dumez H, Schöffski P, Wildiers H, Selleslach et al. Ecteinascidin-743: Evidence of activity in advanced, pretreated soft tissue and bone sarcoma patients. Sarcoma. 2006;2006: 1-11.
8. Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. Mayo Clin Proc. 2007. 82: 1409-1432.
9. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Baly JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008. 19:ii89-ii93.
10. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetze SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II

study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2755-63.

11. Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin : a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs.* 2007;67(15):2257-76.
12. NCCN® Practise Guidelines in Oncology-v.1.2008. Sarcoma.

COMISION DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

FECHA REUNIÓN: 10 de Marzo de 2009

PETICIONARIO: Dr. Juan Ramón Delgado

La Comisión de Farmacia y Terapéutica clasifica el fármaco .Trabectedin.. en la categoría D., para las siguientes indicaciones:

| | |
|--|--|
| A.- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT (Guía Fármaco-Terapéutica) por ausencia de algunos requisitos básicos. | |
| | A-1.- NO ES POSIBLE LA EVALUCIÓN por información insuficiente de la solicitud A-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por solicitarse para una indicación no aprobada en España A-3.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no se atiende desde la hospitalización o las unidades de día |
| B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por <i>insuficiente evidencia de su eficacia</i> comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital | |
| B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un <i>peor perfil de eficacia y/o seguridad</i> respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital | |
| C-1.- El medicamento <i>es de una eficacia y seguridad comparable</i> a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, <i>no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.</i> Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT. | |
| C-2.- El medicamento <i>es de una eficacia y seguridad comparable</i> a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, <i>no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.</i> Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones. | |
| D.- SE INCLUYE EN LA GFT <u>con</u> recomendaciones específicas. | |
| E.- SE INCLUYE EN LA GFT <u>sin</u> recomendaciones específicas. | |
| <u>RECOMENDACIONES:</u> | |
| <u>SE INCLUYE EN CATEGORIA D:</u> | |
| - Condicionado a la presentación de resultados de los pacientes tratados y de la bibliografía en Marzo de 2010. | |