

TRABECTEDINA

Sarcoma de tejidos blandos en estadíos avanzados

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer
Fecha 17/10/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Trabectedina

Indicación clínica solicitada: sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que han fracasado los tratamientos con antraciclinas e ifosfamida o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.

Tipo de informe: Adaptado

Basado en el Informe EPAR Yondelis® EMEA y en los informes de evaluación de Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Vall d'Ebron y Hospital Universitario de Getafe.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No hay

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra Belén González

Servicio: Oncología

Fecha recepción de la solicitud: diciembre 2008

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

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

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La trabectedina (ecteinascidin ET-743) es un alcaloide tetrahidro-isoquinoleína originalmente extraído del *Ectenascidia turbinata*, un tunicado marino (ascidia) que crece en mares templados y que actualmente se obtiene por semisíntesis.

Se une al surco menor del ADN y alquila determinados restos de guaninas, haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor, desencadenando una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción y vías de reparación del ADN. Todo ello produce una alteración del ciclo celular lo que le confiere una 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 de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA: 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. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma. 2007.

La autorización se ha realizado en "circunstancias especiales" pues dada la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa del medicamento. La EMEA revisará anualmente la nueva información.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Dosis recomendada: **1,5 mg/m²** de superficie corporal, mediante perfusión IV durante 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Se recomienda la utilización de una vía venosa central.

Premedicación: dexametasona 20 mg por vía intravenosa 30 minutos antes, no sólo como profilaxis antiemética, sino también porque parece que produce efectos hepatoprotectores. Se pueden administrar otros antieméticos.

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

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) = 1.500/mm³
- Recuento de plaquetas = 100.000/mm³
- Bilirrubina = límite superior de la normalidad (LSN)
- Fosfatasa alcalina = 2,5 LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se han de considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT).
- Albúmina = 25 g/l.
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) = 2,5 x LSN
- Aclaramiento de creatinina = 30 ml/min
- Creatina fosfoquinasa (CPK) = 2,5 LSN
- Hemoglobina = 9 g/dl

Antes de repetir el tratamiento deben cumplirse estos mismos criterios. Si no se cumplen el tratamiento debe retrasarse durante un máximo de 3 semanas hasta que se cumplan.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento: si se produce alguna de las circunstancias siguientes en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá ajustarse a 1,2 mg/m²:

- Neutropenia < 500/mm³ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección
- Trombocitopenia < 25.000/mm³
- Incremento de los valores de bilirrubina > 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 (náuseas, vómitos, cansancio)

Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar una escalada de 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 1mg/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. La trabectedina se ha administrado durante 6 o más ciclos a 168 de 569 (29,5%) pacientes tratados con la dosis y pauta propuestas. 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 se corresponde con un modelo de distribución multicompartimental. La exposición sistémica tras una administración en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis hasta 1,8mg/m².

Presenta 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 es responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina. 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). 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 interindividual 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 y resultados Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los estudios principales para determinar la eficacia de la trabectedina son:

Ensayo pivotal ET743-STS-201:

- Morgan, et.al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I) [abstract no 10060].

El objetivo primario inicial del ensayo ET743-STS-201 era estimar el beneficio clínico medido como respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable a los 24 meses. Los datos preliminares se presentaron en el año 2004 en el congreso de la ASCO (American Society of Clinical Oncology). Estos datos se obtuvieron en 80 pacientes y mostraron que el régimen en perfusión de 24 horas cada 3 semanas era más eficaz que en perfusión de 3 horas semanalmente durante 3 semanas en un ciclo de 4 semanas.

Esto motivó la extensión del estudio aumentando la muestra de pacientes para permitir una comparación objetiva entre los dos regímenes, cambiando el objetivo primario a tiempo a la progresión tumoral o muerte por progresión tumoral. Se permitió cambiar el esquema de tratamiento asignado a los pacientes si había progresión de la enfermedad.

Los objetivos secundarios fueron la tasa y la duración de la respuesta global objetiva, comparar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, caracterizar el perfil de seguridad y estimar la farmacocinética de la trabectedina.

Tabla 1.			
Referencia: Ensayo pivotal ET743-STS-201			
Morgan JA, Le Cesne A, Chawa S, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I) [abstract no 10060]. Plus poster presented at the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2007 Jun 1-5; Chicago (IL).			
<ul style="list-style-type: none"> - Estudio fase II randomizado, abierto, multicéntrico. - Núm pacientes reclutados: 288 - Núm pacientes randomizados: 266 (134 vs 132) <ul style="list-style-type: none"> • Esquema 1: 0,58mg/m² perfusión IV 3h días 1,8,15 de cada 28 días (2 ciclos) • Esquema 2: 1,5mg/m² perfusión IV 24h día 1 cada 21 días (5 ciclos) - Criterio de inclusión: Pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma metastásico o localmente avanzado, en que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, edad > 18 años, al menos una lesión del tumor medible, función de la médula ósea, hepática y renal normales, ECOG¹ 0 o 1. - Análisis por intención de tratar (ITT) - Pérdidas: 13 			
Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Esquema 1 0,58mg/m ² perf IV 3h d 1,8,15 de c/28d N=134	Esquema 2 1,5mg/m ² perf IV 24h d 1 c/ 21d N=132	LR* (p value) HR* (p value)
Variable principal: Tiempo a la progresión tumoral (TTP) - Mediana, meses (IC 95%) - No progresión de la enfermedad (PD) a los 3 meses, % (IC 95%) - No progresión de la enfermedad (PD) a los 6 meses, % (IC 95%)	2,3 (2,0-3,5) 45,1 (36,3-56,9) 27,3 (19,0-35,6)	3,7 (2,1-5,4) 53,4 (44,6-62,2) 37,2 (28,4-46,0)	LR: 4,698 (p=0,0302)** HR: 0,734 (p=0,0320)
VARIABLES SECUNDARIAS - Mediana supervivencia libre de progresión (SLP), meses (IC 95%) - Supervivencia libre de progresión 3 meses, % (IC 95%) - Supervivencia libre de progresión 6 meses, % (IC 95%) - Supervivencia libre de progresión 12 meses, % (IC 95%) - Mediana supervivencia global, meses (IC 95%) - Supervivencia global 6 meses, % (IC 95%) - Supervivencia global 12 meses, % (IC 95%) - Supervivencia global 24 meses, % (IC 95%)	2,1 (1,9-3,4) 45,1 (35,2-55,0) 26,9 (17,6-36,2) 5,2 (0-11,6) 11,8 (8,9-14,9) 74,8 (65,9-83,7) 49,4 (37,9-60,9)	3,5 (2,0-4,5) 50,2 (40,3-60,1) 34,6 (24,5-44,7) 11,5 (2,8-20,2) 16,7 (12,2-nr) 81,2 (73,4-89,0) 61,6 (50,5-72,6)	LR: p=0,2438 LR: p=0,2132
Respuesta % (n) - Respuesta parcial (RP) - Estabilización enfermedad (EE) - Progresión - No evaluable - RP+EE	0,7% (1) 34,3% (46) 39,6% (53) 25,4% (34) 35,1% (47)	3% (4) 41,7% (55) 31,8% (42) 23,5% (31) 44,7% (59)	
¹ ECOG=Eastern Cooperative Oncologic Group. Escala que mide la calidad de vida del paciente oncológico. *Log rank y HR grupos 24h d 1 c/ 21d vs 3h d 1, 8,15 de c/28d. ** El nivel de significación (log-rank) alcanzado para 206 eventos tras alpha spending adjustment fue =0.0340. IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; LR, log-rank; PD, progressive disease; TTP, time to progression; nr, límite superior no alcanzado (not reached)			

La distribución de las características demográficas estaba bien balanceada en los dos grupos. Los dos grupos estaban bien balanceados en cuanto factores pronóstico importantes: edad, ECOG performance status (PS score de 0 ó 1), histología (liposarcoma o leiomiosarcoma), grado histopatológico del tumor, presencia de metástasis hepáticas, enfermedad bulky y tiempo desde el diagnóstico al tratamiento.

El análisis interno mostró una mediana de tiempo a la progresión de 2,1 meses (95% CI, 1.9-3.6 meses) en el grupo de perfusión 3h semanal y 3,8 meses (95% CI, 2.1-5.4 meses) en el

grupo de perfusión de 24h (log-rank $p=0.0382$), lo cual representa diferencias clínicamente significativas en la variable principal a favor del grupo de perfusión de 24h.

No existen diferencias significativas en las variables secundarias (overall survival (OS)), aunque los resultados muestran una tendencia a la superioridad en el grupo de perfusión de 24h.

Existen varias **deficiencias metodológicas** que han dificultado la evaluación de la eficacia de la trabectedina. Los aspectos cruciales incluyen el tiempo y el acceso del promotor a los datos; la realización de una enmienda al protocolo que condujo a cambiar el objetivo primario del estudio.

Otros estudios

Datos adicionales de eficacia están disponibles de 3 ensayos de **fase II no controlados** (no comparativos, single-arm), con una población similar tratada con el mismo régimen. Estos estudios evaluaron un total de 100 pacientes con lipo y leiomiomasarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma. Son los estudios **ET-B-005-98**, **ET-B-008-98** y **ET-B-017-99**, que incluyeron pacientes con enfermedad medible, WHO PS <2, y funciones hematológicas, hepáticas y renales adecuadas. La Trabectedina se administró con el mismo régimen de perfusión intravenosa de 24 horas cada 21 días y la población fue similar en estos 3 estudios (pacientes con sarcoma de partes blandas después del fracaso de quimioterapia previa), aunque en el estudio 017 la progresión tumoral no era requisito para la inclusión. Las evaluaciones se realizaron a las 6 semanas. El objetivo primario era la tasa de respuesta objetiva según los criterios de la WHO. En el análisis se excluyeron los pacientes con GIST y sarcoma de Ewing (6 pacientes).

Results of phase II uncontrolled studies

	ET-B-005-98 (Group A)	ET-B-005-98 (Group C)	ET-B-008-98 (Group 1)	ET-B-008-98 (Group 2)	ET-B-017-99	Total (pooled data)
n	44	55	23	27	34	183
RR (%)	9.1 (2.5-21.7)	10.9 (4.1-22.3)	0 (0-14.8)	3.7 (0.9-19.0)	8.8 (1.9-23.7)	7.7 (4.3-12.5)
TTP						
Median (months)	3.1 (2.0-3.9)	2.9 (1.8-4.6)	1.9 (1.5-3.9)	2.2 (1.3-5.0)	1.6 (1.3-3.5)	2.7 (1.7-3.5)
No PD at 3 months (%)	52.6 (36.8-68.5)	49.7 (36.3-63.1)	47.6 (26.1-69.2)	44.4 (25.7-63.2)	34.6 (18.0-51.3)	46.5 (39.0-53.9)
No PD at 6 months (%)	20.5 (7.4-33.5)	23.7 (11.5-36.0)	26.5 (6.9-46.0)	25.9 (9.4-42.5)	16.2 (2.5-29.8)	22.4 (15.9-28.8)
PFS						
Median (months)	2.6 (1.4-3.7)	2.9 (1.8-4.6)	1.9 (1.5-3.9)	2.2 (1.3-5.0)	1.6 (1.3-2.8)	2.3 (1.6-3.2)
PFS >3 months (%)	45.5 (30.7-60.2)	49.7 (36.3-63.1)	41.4 (20.8-62.0)	44.4 (25.7-63.2)	33.8 (17.6-50.0)	44.0 (36.8-51.3)
PFS >6 months (%)	17.7 (6.2-29.1)	23.7 (11.5-36.0)	23.0 (5.4-40.7)	25.9 (9.4-42.5)	17.6 (4.2-30.9)	21.5 (15.3-27.7)
OS						
Median (months)	8.7 (5.5-11.7)	13.9 (8.9-19.4)	12.9 (6.9-26.6)	10.7 (4.2-17.2)	12.6 (8.1-24.2)	10.3 (8.7-13.9)
% Alive at 12 months	34.1 (20.1-48.1)	53.8 (40.5-67.1)	52.2 (31.8-72.6)	42.4 (23.1-61.6)	55.9 (39.2-72.6)	47.5 (40.2-54.8)
% Alive at 24 months	18.2 (6.8-29.6)	32.5 (19.8-45.2)	39.1 (19.2-59.1)	25.4 (8.1-42.7)	35.3 (19.2-51.4)	29.3 (22.6-36.0)

Data shown are per independent review. In brackets, 95% confidence intervals (CI). 005-A: first cohort or pretreated STS patients in ET-B-005-98 study. 005-C: second cohort or pretreated STS patients in the ET-B-005-98 study. 008(1): moderately pre-treated STS patients (≤ 2 single agents or one combination regime) in ET-B-008-98 study. 008(2): extensively pre-treated STS patients (≥ 3 different single agents or > 1 combination regime, or one combination and one or more single agents) in ET-B-008-98 study. The final reports of these three phase II trials had a total of 189 patients. For the current analysis, six patients were excluded: four with GIST in ET-B-008-98 study (3 in arm 008(1) and one in arm 008(2)), and 2 patients with Ewing's sarcoma in ET-B-017-99 study. RR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression.



Los resultados de estos estudios muestran que la trabectedina se asocia con una mediana de supervivencia libre de progresión de 2,3 meses y una mediana de supervivencia global de 10,3 meses, similares a los obtenidos en el estudio pivotal y se consideran resultados de apoyo.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Carter N, Keam S. Trabectedin. A Review of its Use in the Management of Soft Tissue Sarcoma and Ovarian Cancer. Drugs 2007; 67 (15): 2257-76.

“En conclusión, la trabectedina demuestra eficacia en el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado o metastásico que han progresado después de un tratamiento con antraciclinas y en mujeres con cáncer de ovario avanzado o resistente sensible a platino. La trabectedina tiene un perfil de tolerancia generalmente manejable. Los pacientes con subtipos de sarcoma de tejidos blandos, como leiomiomas y liposarcomas, presentan una respuesta particularmente buena a trabectedina, y estudios estratificando estos subtipos de tumores están garantizados”.

“Sin embargo, es importante apuntar que trabectedina ha sido lo aprobada recientemente en Europa para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos, y mantiene solo estatus de medicamento huérfano en esta indicación en Estados Unidos”

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica Clínica

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

“Trabectedina ha demostrado respuesta objetiva en ensayos fase II en pacientes con sarcoma de tejidos blandos en progresión refractarios a quimioterapia. NCT00210665 es un estudio abierto de una sola rama que permite el acceso al tratamiento con trabectedina en pacientes recurrentes y en los que no se espera un beneficio con los tratamientos disponibles actualmente”.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

El perfil de seguridad de trabectedina parece ser similar a otros agentes antineoplásicos, especialmente en lo que se refiere a condiciones del estado general (astenia, anorexia), náuseas y vómitos, o toxicidad hematológica. La hepatotoxicidad parece ser uno de los efectos adversos más relevantes de la trabectedina.

En la base de datos integrada de los estudios realizados con trabectedina en STS (soft tissue sarcoma), entre un 49% y un 57% de pacientes experimentaron reacciones adversas grado 3-4, de las cuales aproximadamente dos terceras partes se consideraron provocadas por el medicamento. Las más frecuentes en todos los grupos fueron: náusea, fatiga, vómitos y estreñimiento. **Las más frecuentes de grado 3 y 4 fueron: neutropenia, elevación de las transaminasas, náuseas, fatiga, astenia, vómitos y trombocitopenia.**

Referencia: Reacciones adversas (RA) de grado 3 o 4 en $\geq 1\%$ de los pacientes en cada grupo de tratamiento (Base de datos integrada)

	q3w 24h (n=368)	ET-B-008 (n=143)	qw 3h (n=302)	Q3w 3h (n=205)	Total (n=1018)
<i>Pacientes > 1 RA grado 3 ó 4</i>	137 (37)	43 (30)	109 (36)	84 (41)	373 (37)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	29 (8)	18 (13)	22 (7)	11 (5)	80 (8)
Náuseas	21 (6)	12 (8)	13 (4)	5 (2)	51 (5)
Vómitos	16 (4)	11 (8)	11 (4)	7 (3)	45 (4)
Dolor abdominal	4 (1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	5 (<1)
<i>Trastornos generales y dolor lugar admin</i>	24 (7)	19 (13)	24 (8)	21 (10)	88 (9)
Fatiga	20 (5)	18 (13)	14 (5)	15 (7)	67 (7)
Astenia	3 (1)	0 (0)	4 (1)	7 (3)	14 (1)
<i>Laboratorio</i>	57 (15)	2 (1)	46 (15)	44 (21)	149 (15)
ALT incrementado	43 (12)	0 (0)	24 (8)	39 (19)	106 (10)
AST incrementado	29 (8)	1 (1)	7 (2)	6 (3)	43 (4)
Disminución recuento neutrófilos	8 (2)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	11 (1)
Incremento transaminasas	3 (1)	1 (1)	4 (1)	1 (<1)	9 (1)
Incrementado CPK sanguínea	2 (1)	0 (0)	7 (2)	1 (<1)	10 (1)
<i>Trastornos sangre y sistema linfático</i>	49 (13)	15 (10)	26 (9)	25 (12)	115 (11)
Neutropenia	45 (12)	5 (3)	19 (6)	17 (8)	86 (8)
Trombocitopenia	11 (11)	5 (3)	5 (2)	5 (2)	26 (3)
Fiebre neutropénica	2 (2)	9 (6)	1 (<1)	5 (2)	17 (2)
Anemia	1 (<1)	2 (1)	7 (2)	0 (0)	10 (1)
<i>Trastornos sistema respiratorio</i>	11 (3)	0 (0)	4 (1)	4 (2)	19 (2)
Disnea	8 (2)	0 (0)	4 (1)	3 (1)	15 (1)
Infecciones	6 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (<1)	8 (1)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo</i>	4 (1)	3 (2)	3 (1)	4 (2)	14 (1)
Rabdomiólisis	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (1)	5 (<1)

q3wk = cada x semanas; 24h =perfusión intravenosa de 24h; 3h= perfusión intravenosa de 3h.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la trabectedina en pacientes pediátricos. Por tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños ni adolescentes hasta que no haya datos disponibles.

Pacientes ancianos: No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. El 18 % de los 1018 pacientes del análisis de seguridad integrado tenían más de 65 años. No se observaron diferencias relevantes en el perfil de seguridad en esta población. Parece que ni el aclaramiento plasmático ni el volumen de distribución de la trabectedina no se ven afectados por la edad. Entonces rutinariamente no se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han efectuado estudios con la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática, Por lo tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en estos pacientes. Sin embargo debe prestarse atención y podrían ser necesarios ajustes de dosis, puesto que la exposición sistémica está probablemente incrementada y el riesgo de hepatotoxicidad podría estar aumentado. 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), por lo tanto no debe utilizarse en esta población.. No se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Rabdomiólisis 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 rabdomiólisis que generalmente se asociaron con mielotoxicidad, anomalías graves de la



prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Cuando un paciente experimente alguno de estos tipos de toxicidad se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. .

Han de tomarse medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (ej., estatinas).

Otros: El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones.

Embarazo: No se dispone de datos clínicos pero, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo y su uso está por lo tanto contraindicado.

Lactancia: Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo.

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

Interacciones: La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketoconazol, fluconazol, ritonavir o claritromicina, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina.

La coadministración con inductores potentes de esta enzima (rifampicina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina.

No se recomienda la administración concomitante con aprepitant porque interacciona con las isoenzimas del cit p450.

Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a su hepatotoxicidad.

La trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante con inhibidores de la Pgp, por ejemplo ciclosporina y verapamilo, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Trabectedina	Gemcitabina + Docetaxel*
Posología	1,5 mg/m ² c/21 días	900 mg/m ² d1,8+ 100mg/m ² d8 c/21 días
Coste por ciclo (1,7m²)	5.288€	1.510€
Coste de tratamiento (nº de ciclos según mediana SLP)	26.440€ (5 ciclos)	13.590€ (9 ciclos)
Coste incremental	12.850€	-

* Gemcitabina y docetaxel no tienen la indicación aprobada para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos. No obstante, la presencia de estudios que demuestran su eficacia en esta indicación, se ha considerado oportuno utilizar esta combinación como comparador.

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

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual.

Nº anual de pacientes	Impacto económico anual
1-2	26.440– 52.880

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Las alternativas de tratamiento para pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado o metastático que recaen después de un tratamiento previo con antraciclinas e ifosfamida son escasas y con unas tasas de beneficio bajas o poco claras.

La trabectedina ha demostrado respuesta objetiva en ensayos fase II en pacientes con sarcoma de tejidos blandos en progresión refractarios a quimioterapia y eficacia en el tiempo de progresión de la enfermedad y en la supervivencia global (a pesar de las deficiencias metodológicas del estudio principal).

El perfil de toxicidad no difiere mucho del de otros agentes quimioterápicos.

Dado el bajo número de pacientes que podrían ser candidatos a este tratamiento, dentro del consumo global de quimioterapia de nuestro hospital, la trabectedina no supone un gran impacto.

Considerando que la trabectedina cubre una situación terapéutica sin otras alternativas claras de tratamiento, se recomienda su **INCLUSIÓN** en la guía farmacoterapéutica del hospital, con la indicación: sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado o metastático en los que han fracasado los tratamientos con antraciclinas e ifosfamida o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.

Debe tenerse en cuenta que los efectos de la trabectedina se han demostrado principalmente en el tratamiento de liposarcoma y leiomiomasarcoma.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Informe EPAR Yondelis®. www.emea.com
2. Ficha técnica Yondelis®. www.agemed.es
3. Informe GENESIS Trabectedina. Hospital Universitari Vall d'Ebron. Diciembre 2008
4. Informe GENESIS Trabectedina. Institut Català d'Oncologia. Juny 2008.
5. Informe GENESIS Trabectedina. Hospital Universitario de Getafe. Junio 2008.
6. Garcia-Carbonero R, 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 (8):1480-90.



7. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (3):576-84.
8. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5):890-9.
9. *Carter N, Keam S.* Trabectedin. A Review of its Use in the Management of Soft Tissue Sarcoma and Ovarian Cancer. *Drugs* 2007; 67 (15): 2257-76.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (v2.2008).

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: