

TRABECTEDINA

Sarcoma de parts toves en estadis avançats

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 15/01/2009 Codi 02/09

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:

Servei: Oncologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de pacients amb sarcoma de teixits tous en estadi avançat en els què hagi fracassat el tractament amb antraciclins i ifosfamida, o bé que no siguin candidats a rebre aquests productes.

Data recepció de la sol·licitud: Desembre 2008

Autors: Sònia Terradas, Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Trabectedina

Nom comercial: Yondelis®

Laboratori: Pharma Mar, S.A. (Espanya)

Grup terapèutic: Antineoplàsics, L01CX01

Via d'administració: Perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'ús hospitalari.(H)

Via de registre: Centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Yondelis® vial 0,25mg (pols per a concentrat per a solució per a perfusió)	1	659927	530
Yondelis® vial 1mg (pols per a concentrat per a solució per a perfusió)	1	659928	1.994

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

El sarcoma de teixits tous és un càncer que es desenvolupa als teixits de suport i connexió del cos (greix, músculs, nervis, tendons, articulacions, vasos sanguinis i vasos limfàtics). Representa menys de l'1% de les neoplàsies malignes en adults, però té un comportament agressiu i un mal pronòstic en pacients de risc.

El tractament depèn del tipus, tamany i localització de la massa tumoral. La cirurgia és el tractament d'elecció si el tumor és ressecable. La radioteràpia s'utilitza quan el tumor és inoperable o per afavorir l'extirpació. La funció de la quimioteràpia no està ben definida. En general, només es considera en pacients amb sarcoma avançat, metastàtic o no ressecable.

Les guidelines americanes no recomanen un sol agent quimioteràpic en aquest tipus de patologia. La doxorubicina amb o sense ifosfamida és d'elecció a Europa. La taxa de resposta d'aquests fàrmacs en monoteràpia és del 10-30% en pacients no tractats. Després de recaure a la primera línia de tractament amb doxorubicina i ifosfamida, la resposta a una segona línia de tractament és baixa. Altres agents quimioteràpics amb activitat en sarcoma de parts toves són: epirubicina, gemcitabina, dacarbazina, doxorubicina liposomal i docetaxel. La taxa de resposta en la majoria d'aquests agents com a primera línia de tractament és <20%.

Trabectedina és una molècula d'origen natural que s'obté de l'ascidia marina *Ecteinascidia turbinata*, tot i que actualment s'obté per semisíntesi. Té una estructura de tipus tetrahidroisoquinolina, i s'uneix selectivament a la guanina de la cadena del solc menor d'ADN,

fent que l'hèlix es doblegui cap al solc major i, alterant els processos de transcripció i reparació de l'ADN. Això dona lloc a una alteració del cicle cel·lular, que li confereix una activitat antiproliferativa, demostrada tant *in vitro* com *in vivo*, en cèl·lules tumorals humanes i experimentals.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA: Tractament de pacients amb sarcoma de teixits tous en estadi avançat en els què hagi fracassat el tractament amb antraciclins i ifosfamida, o bé que no siguin candidats a rebre aquests productes. L'eficàcia es basa en dades de pacients amb liposarcoma (sarcoma del teixit adipós) o leiomioma (sarcoma de múscul llis).

S'ha autoritzat en "Circumstàncies especials", és a dir que degut a la raresa de la malaltia no ha estat possible obtenir informació completa d'aquest medicament. L'EMEA revisarà anualment la nova informació del medicament.

FDA: No aprovada.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La dosi recomanada és de 1,5 mg/m² de superfície corporal, administrats mitjançant perfusió intravenosa durant un període de 24 hores, amb un interval de tres setmanes entre cicles. És molt recomanable l'administració d'aquest fàrmac a través d'una via venosa central.

30 minuts abans de rebre Yondelis, cal administrar al pacient 20 mg de dexametasona per via intravenosa, com a profilaxi antiemètica, i també pel seu efecte hepatoprotector. Per a permetre el tractament amb Yondelis, cal que es compleixin els criteris següents:

- Recompte absolut de neutròfils (RAN) $\geq 1.500/\text{mm}^3$.
- Recompte de plaquetes $\geq 100.000/\text{mm}^3$.
- Bilirubina \leq límit superior de la normalitat (LSN).
- Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si l'elevació pogués ser d'origen ossi, s'han de considerar els isoenzims hepàtics 5-nucleotidasa o GGT).
- Albúmina ≥ 25 g/l.
- Alanina aminotransferasa (ALT) i aspartat aminotransferasa (AST) $\leq 2,5$ x LSN.
- Aclaramient de creatinina ≥ 30 ml/min.
- Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ LSN.
- Hemoglobina ≥ 9 g/dl.

Abans de repetir el tractament, s'han de complir aquests mateixos criteris. En cas contrari, el tractament es retardarà un període màxim de 3 setmanes fins que es compleixin els criteris.

Ajust de dosi durant el tractament

Si es produeix algun dels esdeveniments següents en qualsevol moment entre els cicles, caldrà reduir la dosi a 1,2 mg/m² per als cicles següents.

- Neutropènia $< 500/\text{mm}^3$ de durada superior a 5 dies o associada a febre o infecció.
- Trombocitopènia $< 25.000/\text{mm}^3$
- Increment dels valors de bilirubina $> \text{LSN}$ i/o fosfatasa alcalina $> 2,5$ x LSN
- Increment dels nivells d'aminotransferases (AST o ALT) $> 2,5$ x LSN que no s'hagi recuperat en el dia 21
- Qualsevol altra reacció adversa de grau 3 o 4 (com nàusees, vòmits, cansament)

Quan calgui reduir una dosi per toxicitat, no es recomana realitzar un escalat de dosi en els cicles següents. Si alguna d'aquestes toxicitats reapareix en els cicles posteriors en un pacient que mostri un benefici clínic, la dosi podria reduir-se fins a 1 mg/m². Si fos necessari seguir reduint la dosi, s'hauria de considerar la suspensió del tractament.

Durada del tractament

En els assaigs clínics, trabectedina s'ha administrat durant 6 o més cicles a 168 de 569 (29,5 %) pacients tractats amb la dosi i la pauta proposades. No s'han observat toxicitats acumulades.

3.4 Farmacocinètica

L'exposició sistèmica després d'una administració en forma de perfusió intravenosa a velocitat constant durant 24 hores és proporcional a la dosi administrada en un rang de dosi de fins a 1,8 mg/m², inclosa. El perfil farmacocinètic de la trabectedina segueix un model de distribució multicompartmental.

Presenta un volum aparent de distribució elevat, una elevada unió a proteïnes plasmàtiques i tissulars (94%-98%). El volum de distribució en equilibri en humans supera el valor de 5.000 L. El metabolisme té lloc a través de l'isoenzim P450 3A4 del citocrom P450, i també hi contribueixen altres isoenzims. No indueix ni inhibeix els principals enzims del citocrom P450. L'eliminació renal en forma inalterada en humans és baixa (menys del 1%). La semivida d'eliminació en la població en fase terminal és de 180 h. Després de l'administració d'una dosi de trabectedina marcada radioactivament a pacients amb càncer, la mitjana de la recuperació de la radioactivitat total en femta (SD) és del 58% (17%) i la mitjana de la recuperació en orina (SD) és del 5,8% (1,73%).

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1. Resultats dels assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Els estudis principals per determinar l'eficàcia de trabectedina són:

Assaig 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].

Estudis fase II no controlats:

- 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.
- 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.
- 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.

L'objectiu primari inicial de l'assaig pivotal va ser l'estimació del benefici clínic mesurat amb resposta completa, resposta parcial i malaltia estable als 24 mesos. Les dades preliminars es van presentar en el congrés de la Societat Americana d'Oncologia Clínica (ASCO), l'any 2004. Aquestes dades, obtingudes en 80 pacients van suggerir que el règim en perfusió de 24 hores cada 3 setmanes era més eficaç que en perfusió de 3 hores 3 setmanes en un cicle de 4 setmanes. Això va motivar l'extensió de l'estudi augmentant la mostra de pacients per a permetre una comparació objectiva entre els dos règims. Es va modificar l'objectiu primari a temps a la progressió tumoral o mort per progressió tumoral. Es va permetre canviar d'esquema de tractament assignat als pacients si hi havia progressió de la malaltia.

Taula 1.		
Referència. Assaig 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 43 rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2007 Jun 1-5; Chicago (IL).		
<ul style="list-style-type: none"> - Estudi fase II randomitzat, obert, multicèntric. - Núm pacients reclutats: 288 - Núm pacients randomitzats: 266 (134 vs 132) <ul style="list-style-type: none"> • Esquema 1: 0,58mg/m² perf. Iv 3h d1,8,15 de cada 28 dies (2 cicles) • Esquema 2: 1,5mg/m² perf iv 24h d1 cada 21 dies (5 cicles) - Criteris d'inclusió: Pacients amb liposarcoma o leiomiomesarcoma metastàtic o localment avançat, en que la malaltia ha progressat o recidivat després del tractament amb antraciclins i ifosfamida, edat major de 18 anys, almenys amb una lesió del tumor mesurable, funció de la medul·la òssia, hepàtica i renal normal, ECOG* 0 o 1. - Anàlisi per intenció de tractar (ITT) - Pèrdues: 13 		
Resultats		
Variable avaluada en l'estudi	Esquema 1 (0,58mg/m ² perf. Iv 3h d1,8,15 de cada 28 dies)	Esquema 2 (1,5mg/m ² perf iv 24h d1 cada 21 dies)
Variable principal: Temps a la progressió tumoral (TTP) o mort per progressió tumoral		
- Mediana, mesos (IC 95%)	2,3 (2,0-3,5)	3,7 (2,1-5,4)
- No progressió de la malaltia (PD) als 3 mesos, % (IC 95%)	45,1 (36,3-53,9)	53,4% (44,6-62,2)
- No progressió de la malaltia (PD) als 6 mesos, % (IC 95%)	27,3 (19,0-35,6)	37,2% (28,4-46,0)
Variàbles secundàries		
- Mediana supervivència lliure de progressió (SLP), mesos (IC 95%)	2,1 (1,9-3,4)	3,5 (2,0-4,5)
- Supervivència lliure de progressió 3 mesos, % (IC 95%)	45,1 (35,2-55,0)	50,2 (40,3-60,1)
- Supervivència lliure de progressió 6 mesos, % (IC 95%)	26,9 (17,6-36,2)	34,6 (24,5-44,7)
- Supervivència lliure de progressió 12 mesos, % (IC 95%)	5,2 (0-11,6)	11,5 (2,8-20,2)
- Mediana supervivència global, mesos (IC 95%)	11,8 (8,9-14,9)	16,7 (12,2-nr)
- Supervivència global 6 mesos, % (IC 95%)	74,8 (65,9-83,7)	81,2 (73,4-89,0)
- Supervivència global 12 mesos, % (IC 95%)	49,4 (37,9-60,9)	61,6 (50,5-72,6)
- Supervivència global 24 mesos, % (IC 95%)	-	-
Resposta % (n)		
- Resposta parcial (RP)	0,7% (1)	3% (4)
- Estabilització malaltia (EM)	34,3% (46)	41,7% (55)
- Progressió	39,6% (53)	31,8% (42)
- No avaluable	25,4% (34)	23,5% (31)
- RP+EM	35,1% (47)	44,7% (59)
*ECOG=Eastern Cooperative Oncologic Group. Escala que mesura la qualitat de vida del pacient oncològic.		

Quan es comparen els dos esquemes de tractament, s'observa una diferència significativa en la variable principal de l'estudi (temps a la progressió tumoral o mort per progressió tumoral) a favor de l'esquema de cada 21 dies. A més, els pacients que reben aquest pauta, obtenen una taxa de resposta parcial + estabilització de la malaltia superior als que reben la pauta setmanal. També s'obté una diferència significativa a favor de la pauta de cada 3 setmanes en la SLP mitjana. No obstant, no hi ha diferències significatives entre les dues pautes respecte les variables següents: No progressió de la malaltia als 6 mesos, supervivència global mitjana.

Es disposa de 3 assaigs fase II no controlats en pacients amb sarcoma de parts toves, que aporten resultats d'eficàcia addicionals. Donen resultats similars als de l'assaig pivotal.

- Criteris d'inclusió: Pacients diagnosticats de sarcoma de parts toves avançat o metastàtic, progressió documentada de la malaltia, funció hematopoètica, hepàtica i renal adequada, puntuació de l'escala ECOG ≤1 o 2, edat ≥18 anys.

- Criteris d'exclusió: Malalties concomitants greus, metàstasis al sistema nerviós central.

Taula 2. Assaigs fase II no comparatius							
Estudi	Nº Pa- cients	Règim de tractament	Nº mitjà de cicles	TTP mitjà (mesos)	ORR (%)	SLP als 6 mesos (%)	Supervivència mitjana global (mesos)
Garcia- Carbonero et. al	36	TRA 1.5 mg/m ² cada 3 setmanes	2	1,7	8	-	12,1
Le Cesne, et. al	104	TRA 1.5 mg/m ² cada 3 setmanes	3	3,5	8	29	9,3
Yovine, et. al	54	TRA 1.5 mg/m ² cada 3 setmanes	3	1,9	4	24	12,8

TTP=temps a la progressió tumoral; **ORR**(%)= objective response rate (proporció de pacients que assolixen una resposta parcial o total, i que han rebut almenys una dosi de fàrmac durant l'estudi, segons criteris de la OMS i/o Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)*; **SLP**=supervivència lliure de progressió.
*Resposta completa=Desaparició de les lesions durant almenys 4 setmanes; Resposta parcial=Disminució del nº o mida de les lesions durant almenys 4 setmanes.

Els resultats d'aquests estudis demostren que trabectedina pot induir el control tumoral en aproximadament el 50% dels pacients i s'associa amb una supervivència global d'aproximadament 10,3 mesos.

No hi ha un estàndard de tractament en pacients que han fracassat amb la primera línia de tractament amb doxorubicina i ifosfamida, i en general la resposta a una segona línia de tractament és baixa.

Tot i així, tal com cita l'informe farmacoterapèutic realitzat per una altra institució sanitària del nostre àmbit (ICO), un possible comparador indirecte de la trabectedina podria ser la combinació docetaxel-gemcitabina. En un assaig fase II, aquesta combinació demostra ser superior a gemcitabina sola, i de forma indirecta superior a trabectedina respecte els paràmetres següents: supervivència global (17,9 mesos) i supervivència lliure de progressió (6,2 mesos), en pacients amb sarcoma avançat de teixits tous, que han fracassat a un tractament quimioteràpic previ. Tot i així cap d'aquests dos fàrmacs té la indicació aprovada en sarcoma de teixits tous.

4.2 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

Natalie J. Carter and Susan J. Keam. Drugs 2007; 67 (15): 2257-2276. Trabectedin. A Review of its Use in the Management of Soft Tissue Sarcoma and Ovarian Cancer. Wolters Kluwer Health | Adis, Auckland, New Zealand, an editorial office of Wolters Kluwer Health, Conshohocken, Pennsylvania, USA:

“La trabectedina intravenosa demostra eficàcia en el tractament de pacients amb sarcoma de teixits tous avançat o metastàtic, que ha progressat després d'un tractament quimioteràpic contenint, almenys, una antraciclina. Els pacients amb leiomioma i liposarcoma, presenten una resposta particularment bona amb aquest fàrmac.”

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- Guies de Pràctica Clínica:

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

Segons NCCN “trabectedina ha demostrat resposta objectiva en assaigs en fase II en pacients en progressió amb sarcoma de teixit tou que han estat refractaris a quimioteràpia. NCT00210665 és un estudi obert, d'una sola branca, que permet l'accés al tractament amb trabectedina en pacients recurrents a sarcoma de teixit tou i que no s'espera un benefici amb els tractaments disponibles actualment”.

- Avaluacions prèvies per organismes independents:

London Cancer New Drugs Group: consideren que falten més d'estudis: assaigs clínics comparatius amb fàrmacs utilitzats en primera línia de tractament, assaigs clínics amb combinació amb antraciclins. Comenten, a més, si els subgrups de pacients que tenen restriccions d'ús d'antraciclins (per trastorns cardíacs) i d'ifosfamida (per alteracions renals o amb alt risc d'encefalopatia) poden considerar-se com a candidats a la utilització de trabectedina.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Segons la base de dades integrada que conté dades d'alguns dels estudis realitzats amb trabectedina en sarcoma de parts toves, entre un 49% i 57% dels pacients van presentar reaccions adverses de grau 3 i 4, les dues terceres parts de les quals s'atribuïen al fàrmac en qüestió. Les més freqüents de grau 3 i 4 foren neutropènia, elevació de les transaminases, nàusees, fatiga, astènia, vòmits i trombocitopènia.

Reaccions adverses (RA) de grau 3 o 4 en \geq 1% dels pacients en cada grup de tractament (Base de dades de seguretat integrada)					
	q3w 24h (n= 368)	ET-B-008 (n= 143)	qw 3h (n=302)	q3w 3h (n= 205)	Total (n= 1018)
<i>Pacients > 1 RA grau 3 o 4</i>	137 (37)	43 (30)	109 (36)	84 (41)	373 (37)
<i>Trastorns gastrointestinal</i>	29 (8)	18 (15)	22 (7)	11 (5)	80 (8)
<i>Nàusees</i>	21 (6)	12 (8)	13 (4)	5 (2)	51 (5)
<i>Vòmits</i>	16 (4)	11 (8)	11 (4)	7 (3)	45 (4)
<i>Dolor abdominal</i>	4 (1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	5 (<1)
<i>Trastorns generals i dolor lloc administració</i>	24 (7)	19 (13)	24 (8)	21 (10)	88 (9)
<i>Fatiga</i>	20 (5)	18 (13)	14 (5)	15 (7)	67 (7)
<i>Astènia</i>	3 (1)	0 (0)	4 (1)	7 (3)	14 (1)
<i>57 (15)</i>					
<i>Laboratori</i>	57 (15)	2 (1)	46 (15)	44 (21)	140 (15)
<i>ALT incrementat</i>	43 (12)	0 (0)	24 (8)	39 (19)	106 (10)
<i>AST incrementat</i>	29 (8)	1 (1)	7 (2)	6 (3)	43 (4)
<i>Disminució recompte neutròfils</i>	8 (2)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	11 (1)
<i>Increment transaminases</i>	3 (1)	1 (1)	4 (1)	1 (<1)	9 (1)
<i>Incrementat CPK sanguini</i>	2 (1)	0 (0)	7 (2)	1 (<1)	10 (1)
<i>Trastorns sang i sistema limfàtic</i>	49 (13)	18 (10)	26 (9)	28 (12)	118 (11)
<i>Neutropènia</i>	45 (12)	5 (3)	19 (6)	17 (8)	86 (8)
<i>Trombocitopènia</i>	11 (11)	5 (3)	5 (2)	5 (2)	26 (3)
<i>Febre neutropènica</i>	2 (2)	9 (6)	1 (<1)	5 (2)	17 (2)
<i>Anèmia</i>	1 (<1)	2 (1)	7 (2)	0 (0)	10 (1)
<i>Trastorns sistema respiratori</i>	11 (3)	0 (0)	4 (1)	4 (2)	19 (2)
<i>Dispnea</i>	8 (2)	0 (0)	4 (1)	3 (1)	15 (1)
<i>Infeccions</i>	6 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (<1)	8 (1)
<i>Trastorn teixit connectiu</i>	4 (1)	3 (2)	3 (1)	4 (2)	14 (1)
<i>Rabdomiòlisi</i>	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (1)	5 (<1)

qxwk = cada x setmanes; 24h =perfusió intravenosa de 24 h; 3h= perfusió intravenosa de 3h.

5.2 Precaucions d'ús en casos especials

- **Insuficiència hepàtica:** Els pacients amb hepatopaties clínicament rellevants, com hepatitis crònica activa, cal que es sotmetin a una monitorització estreta, en cas necessari caldrà un ajust de dosi. Els pacients amb nivells elevats de bilirrubina no han de ser tractats amb trabectedina.

- **Insuficiència renal:** L'aclariment de creatinina s'ha de monitoritzar abans i durant el tractament. No s'ha d'administrar en pacients amb un aclariment de creatinina < 30 mL/min.

- Embaràs:

La trabectedina no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs, excepte si és clarament necessari. En cas d'administrar-se s'informarà al pacient del possible risc per al fetus i es monitoritzarà estretament.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a la trabectedina o a algun dels seus excipients.
- Infecció concurrent greu o no controlada.
- Lactància.
- Tractament combinat amb la vacuna de la febre groga.

Interaccions:

- La co-administració de substàncies que inhibeixen l'isoenzim CYP3A4, tals com ketoconazol, fluconazol, ritonavir o claritromicina, podria disminuir el metabolisme i incrementar les concentracions de trabectedina.

- La co-administració amb inductors potents d'aquest enzim (rifampicina, fenobarbital, hipèric o herba de Sant Joan) pot disminuir l'exposició sistèmica a la trabectedina.

- Durant el tractament amb trabectedina s'ha d'evitar el consum d'alcohol, degut a la hepatotoxicitat del medicament.

- Trabectedina és un substrat de la P-gp. L'administració concomitant d'inhibidors de la Pgp, per exemple ciclosporina i verapamil, pot alterar la distribució de la trabectedina i/o la seva eliminació.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuales

	Trabectedina	Gemcitabina + docetaxel*
Posologia	1,5 mg/m ²	900 mg/m ² d1,8+ 100mg/m ² d8
Periodicitat	c/21 dies	c/21 dies
Diferències	- Toxicitat grau 3 o 4: trombocitopènia (11%), fatiga (5%)	- Toxicitat grau 3 o 4: trombocitopènia (40%), fatiga (16%) - Tramitació com a ús compassiu.
Cost per cicle	5.048€	1.483,27€
Cost de tractament (Nº de cicles segons mediana SLP)	25.240€ (5 cicles)	13.593,6€ (9 cicles)
Cost incremental	11.646,4€	

* Tal com s'ha indicat anteriorment, gemcitabina i docetaxel no tenen la indicació aprovada per al tractament de sarcoma de parts toves. No obstant, la presència d'estudis que demostren la seva eficàcia en aquesta indicació, i el seu ús a l'hospital com a ús compassiu, s'ha considerat oportú utilitzar aquesta combinació de fàrmacs com a comparador indirecte de la trabectedina.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Les alternatives de tractament per a pacients amb sarcoma avançat o metastàtic de teixits tous que recauen després d'un tractament previ amb antraciclins i ifosfamida, són escasses i poc clares.

Tot i que no ha aconseguit canviar el curs de la malaltia, trabectedina ha demostrat ser eficaç sobre el temps de progressió de la malaltia i la supervivència global. El seu perfil de seguretat no difereix molt d'altres agents quimioteràpics.

Per tant, considerant que trabectedina cobreix una situació terapèutica sense alternatives estàndard clares, es recomana la seva inclusió a la guia farmacoterapèutica de l'hospital.

Cal tenir en compte que els efectes de trabectedina s'han demostrat principalment en el tractament de liposarcoma i leiomioma.

8. BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Fitxa tècnica Yondelis®. www.agemed.es
3. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, 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.
4. Informe EPAR Yondelis® EMEA. www.emea.com
5. Informe GENESIS Trabectedina. Institut Català d'Oncologia. Juny 2008.
6. 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.
7. London Cancer New Drugs Group. Trabectedin for advanced or metastatic soft tissue sarcoma.—APC/DTC Briefing. UK Medicines Information 2008.
8. Maki RG, Wathen R, Venkatraman E, et al. 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 Collaborati. *J Clin Oncol* 2007;19:2755-64
9. 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 antracyclins (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).
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (v2.2008).
11. 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.