

TRABEDECTINA EN CÁNCER DE OVARIO

Informe de la CFT, basado en el informe para la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
HOSPITAL REINA SOFÍA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Yondelis®
Presentaciones: Vial 0.25 mg y 1mg
Laboratorio: Pharma Mar
Precio adquisición: PVL+ IVA: 477,78€ y 1797,96 €
Grupo Terapéutico: L01AX: Otros alcaloides de plantas y productos naturales

2.- Solicitud:

Dra. M^a Jesús Rubio. UGC Oncología Médica. Fecha solicitud: 14 julio 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Justificación de la solicitud:

Utilización en pacientes sensibles a platino en los que es imposible administrar platino por haber presentado hipersensibilidad al mismo u otro motivo que impida utilizar de nuevo platino.

3.2.-Resumen del informe

La elaboración de este informe se ha basado en el informe de evaluación de la guía farmacoterapéutica de hospitales del SAS, adaptándolo al perfil de pacientes para los que se solicita.

Trabectedina se ha autorizado como segunda línea junto a doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino. Los resultados del estudio ET743-OVA-301 en pacientes con cáncer de ovario recurrente demuestra la eficacia de trabectedina asociada a DLP, consiguiendo aumentar la SLP 1.5 meses más que si se utiliza DLP en monoterapia, principalmente en pacientes con enfermedad sensible a platino (1,7 meses frente a 0.3 en resistentes a platino). En conjunto, este aumento de SLP no tiene repercusión estadísticamente significativa en SG ni en calidad de vida.

Ha sido rechazado por la FDA pues no consideran un beneficio clínico considerable con los datos aportados del ensayo OVA-301. El aumento de la SLP es modesto (6 semanas) y no repercute en la supervivencia global (SG) ni en la calidad de vida.

En esta patología, otros estudios que asocian carboplatino a paclitaxel, gemcitabina o DLP, también han demostrado ser eficaces. En estos estudios se incluyó solamente a pacientes platino-sensibles, pero los resultados son comparables al subgrupo de pacientes sensibles a platino del estudio ET743-OVA-301 y a un coste mucho menor. La principal toxicidad de estos esquemas es neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad, mientras que trabectedina + DLP causó principalmente mielosupresión.

Es de destacar que en el estudio OVA301 se encuentra que, dentro del grupo de pacientes sensibles a platino, en aquellas que se clasifican como con sensibilidad intermedia (recaída >6 meses y < de 12) la supervivencia global de la combinación DLP+Trabectedina es 6 meses mayor que la monoterapia con DLP. En general, en segunda línea, se preconiza el uso de poliquimioterapia como la ya mencionada de carboplatino más DLP, taxano o gemcitabina, por lo que el comparador del estudio, monoterapia con DLP, no es adecuado.

Por tanto, trabectedin más DLP sólo sería útil en aquellas pacientes que siendo sensibles a platino, no fuese posible administrar de nuevo platino y la opción de tratamiento en segunda línea fuese emplear DLP en monoterapia.

La CFT acuerda incluirlo como D-2, aprobado con condiciones de uso y siendo susceptible de ser revisado por la CFT.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

EMA y AEMyPS: ¹

- ✓ Tratamiento del 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 tratamientos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma. (*Fecha de autorización: 17/09/2007*)
- ✓ Trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino. (*Fecha de autorización: 28/10/2009*)

FDA: ² No aprobado.

Mecanismo de acción¹.

La trabectedina (ecteinascidin ET-743) es un alcaloide tetrahidro-isoquinoleína que se une al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y tumores experimentales,

Posología, forma de preparación y administración. ¹

Dosis de 1,1 mg/m² administrado cada tres semanas mediante perfusión intravenosa de 3 horas, inmediatamente después de DLP 30 mg/m². Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión de DLP, la dosis inicial se administra a una tasa no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones de DLP pueden administrarse a lo largo de 1 hora.

Se recomienda la administración a través de una vía central.

30 minutos antes de recibir DLP se debe administrar corticosteroides, por ejemplo 20 mg de dexametasona por vía intravenosa, no sólo como profilaxis antiemética, sino también porque parece que produce efectos hepatoprotectores. Si fuera necesario, se pueden administrar además otros antieméticos.

En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento.

Para permitir 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 (FA) $\leq 2,5$ 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 ≥ 60 ml/min (tratamiento combinado)
- Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ x LSN
- Hemoglobina (Hb) ≥ 9 g/dl

Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse durante un periodo máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios.

Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, FA, ALT, AST y CPK cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento, y en los ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento: Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales definidos anteriormente. En caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse un nivel, según las indicaciones que aparece a continuación, para los ciclos siguientes:

- RAN < 500/mm³ de duración > 5 días o asociada con fiebre o infección
- Trombocitopenia < 25.000/mm³
- Incremento de los valores de bilirrubina > LSN y/o FA > 2,5 x LSN
- Incremento de los niveles de AST o ALT > 5 x LSN (tratamiento combinado) que no se haya recuperado en el día 21
- Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (como náuseas, vómitos, cansancio)

	Trabectedina	DLP
Dosis inicial	1.1 mg / m ²	30 mg / m ²
Primera reducción	0.9 mg / m ²	25 mg / m ²
Segunda reducción	0.75 mg / m ²	20 mg / m ²

La extravasación de trabectedina puede provocar necrosis de los tejidos y requerir desbridamiento. No se dispone de un antídoto específico para la extravasación de trabectedina. La extravasación debe tratarse según la práctica habitual local.

Farmacocinética. ¹

El perfil farmacocinético de la trabectedina se corresponde con un modelo de distribución multicompartmental.

Distribución: 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.

Metabolismo: 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.

Eliminación: 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).

Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares ³					
Nombre	Carboplatino + Gemcitabina	Paclitaxel + Carboplatino	DLP*	Gemcitabina	Trabectedina + DLP*
Posología	Carboplatino: AUC= 4 D1 Gemcitabina: 1000 mg/m ² D1 y 8 Cada 21 días	Paclitaxel: 175 mg/m ² en 3 h D1 Carboplatino: AUC=5 D1 Cada 21 días	40 mg/m ² D1 Cada 28 días	1000 mg/m ² en 30 min D1-8-15 Cada 28 días	Trabectedina 1.1 mg/m ² D1 DLP 30 mg/m ² D1 Cada 21 días
Características diferenciales	<u>Coste:</u> Bajo <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión Náuseas Vómitos	<u>Coste:</u> Medio <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión Neurotoxicidad Alopecia	<u>Coste:</u> Alto <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión	<u>Coste:</u> Baja <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión Náuseas, vómitos	<u>Coste :</u> Muy alto <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión (superior a DLP sólo) Hepatotoxicidad

Esquemas utilizados en el tratamiento del cáncer de ovario parcialmente sensible a cisplatino: enfermedad que responde a la terapia de primera línea basada en platino, pero las recurrencias ocurren entre 6 y 12 meses tras la finalización de la quimioterapia inicial basada en platino (6 > ILP < 12 meses) ⁴

5.- Evaluación de la eficacia

Se dispone del informe EPAR⁵ y del documento del panel de expertos de la FDA (Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting)². Se ha considerado a la hora de evaluar eficacia y seguridad de trabectedina en cáncer de ovario, el ensayo pivotal ET743-OVA-301 por el que se ha aprobado para esta indicación, citado en el informe EPAR de la EMEA (aún no publicado, solo abstract disponible⁶). El esquema usado en este ensayo fase III (infusión de 3h) se basa en los resultados de un ensayo previo fase II (ET-B-026-03) que comparaba 2 regímenes de administración de trabectedina: 1.5 mg/m² en infusión de 24 h versus 1.5 mg/m² en 3h, con eficacia similar y perfil de toxicidad más favorable para el esquema de 3 h. La dosis escogida en el ensayo pivotal (1.1 mg/m²) se basa en un ensayo previo fase I (ET743-USA-11) que evaluaba la combinación con DLP.

Asimismo se han analizado otros ensayos clínicos de tratamientos habituales en segunda línea en pacientes de cáncer de ovario sensible a platinos (estos ensayos se comentan más adelante)

Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1.						
Referencia: Estudio ET743-OVA-301 (EMEA 2009)						
Se trata de un ensayo clínico fase III, abierto, multicéntrico, randomizado 1:1, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de DLP seguida de trabectedina frente a DPL en monoterapia. Se estratificaron a las pacientes basándose en la sensibilidad a platinos y el ECOG (0-1 ó 2).						
-Nº de pacientes: 672 pacientes con cáncer de ovario resistente o sensible a Platino, en las que estuviera contraindicada, no fuera probable el beneficio o no desearan recibir QT basada en platino						
-Tratamiento grupo activo: DLP 30 mg/m ² seguido de trabectedina 1.1 mg/m ² cada 3 semanas. Tratamiento grupo control: DLP 50 mg/m ² cada 4 semanas.						
- Duración del tratamiento: hasta progresión o hasta que se confirmara respuesta completa. Se permitieron 2 o más ciclos tras confirmación de respuesta.						
-Tipo de análisis: El análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue llevado a cabo en 645 pacientes con enfermedad medible evaluada por radiólogos independientes. El análisis intermedio de supervivencia global (SG) se realizó en todos los pacientes aleatorizados, con 419 acontecimientos (censura de 38%) ⁽¹⁾						
Resultados						
Variable evaluada en el estudio	DLP+trabectedina N=328	DPL N=317	Diferencia	p	HR(IC95%)	
Resultado principal						
-Supervivencia libre de progresión meses(mediana)	7.3 (5.7-7.9)	5.8 (5.5-7.1)	1.5 meses	0.019	0.79 (0.65-0.96)	
	DLP+trabectedina N= 337	DPL N= 335				
Resultados secundarios de interés						
-Supervivencia global meses (mediana)	22.4 (19.4-25.1)	19.5 (17.3-22.1)	2.9	0.09	0.85 (0.7-1.03)	
-Tasa de Respuesta objetiva (%)	27.6 (22.9-32.7)	18.8 (14.8-23.4)	8.8	0.08		
Análisis por subgrupos						
	DLP+trabectedina	DPL	Diferencia	p	HR(IC95%)	
Supervivencia libre de progresión meses (mediana)						
-Enfermedad sensible a platino	9.2	7.5	1.7		0.73 (0.56-0.95)	
-Enfermedad resistente a platino	4	3.7	0.3		0.95 (0.7-1.3)	
Supervivencia global meses (mediana)						
-Enfermedad sensible a platino	27	24.3	2.7	0.12	0.82 (0.63-1.06)	
-Enfermedad resistente a platino	14.2	12.4	1.8	0.48	0.9 (0.68-1.20)	
-Sensibilidad intermedia (de 6-12 meses)	23	17.1	5.9	0.015	0.59 (0.42-0.82)	

⁽¹⁾Pacientes en los que, habiendo finalizado el estudio, no se ha producido aún ningún evento (muerte, progresión...)

Otra variable secundaria fue la calidad de vida, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las mediciones generales de calidad de vida.

Figura 1: curva de supervivencia

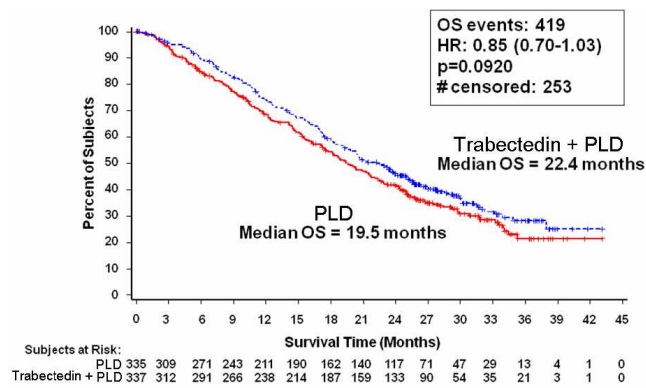
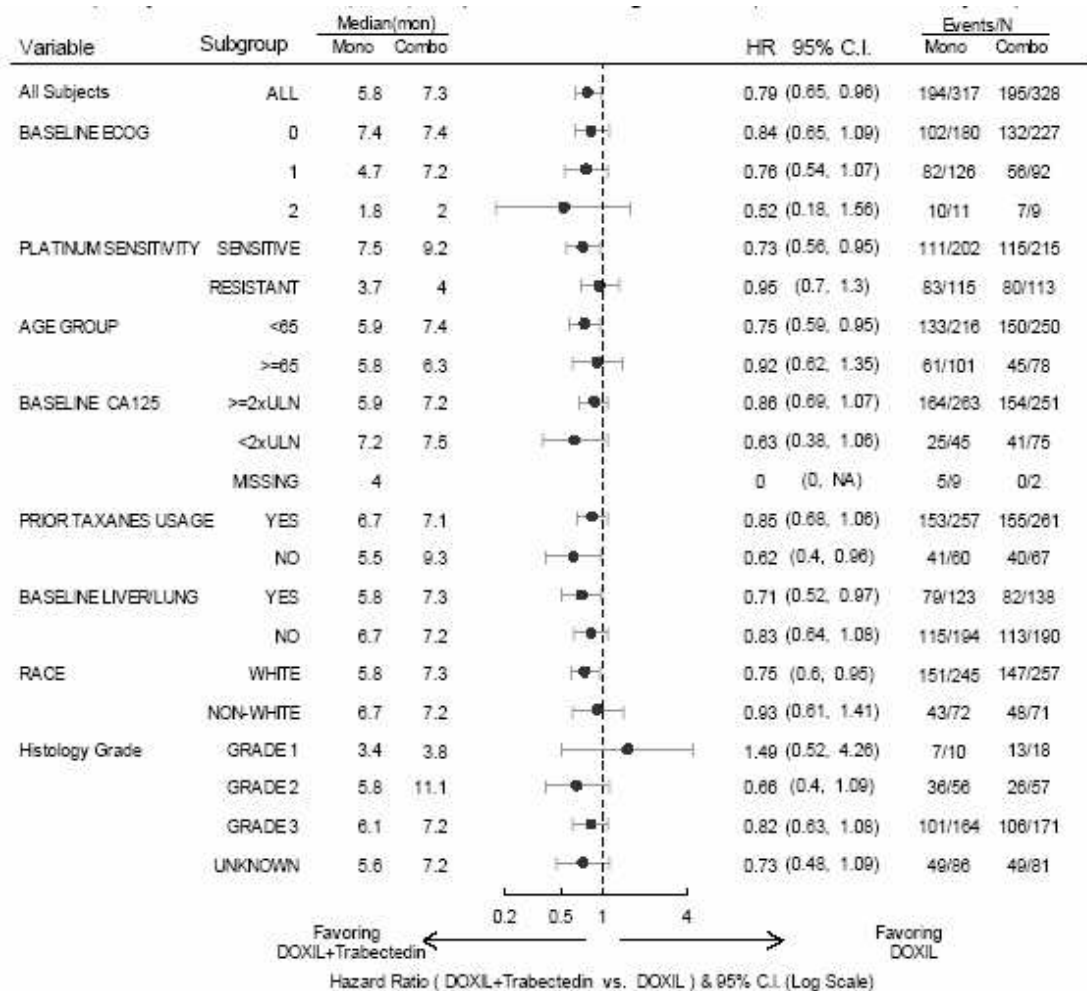


Figura 2.

Se presenta la SLP en todos los sujetos con enfermedad medible donde se observa que sólo hubo diferencias estadísticamente significativas en las pacientes con enfermedad platino-sensible, menores de 65 años, que no hubieran sido tratadas previamente con taxanos y con lesiones hepáticas y/o pulmonares al inicio del tratamiento



Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Validez interna

En el ensayo pivotal, las características de los pacientes no fueron todas similares en ambos brazos de tratamiento. Había diferencias en cuanto a que las pacientes del grupo de Trabectedina eran más jóvenes (76% vs 68% con <65 años) y con mejor estado funcional (68% vs 57% con ECOG=0), lo que favorece la mayor eficacia del tratamiento activo. Además, existe un desequilibrio entre el grupo de pacientes parcialmente Platino-sensibles: 27% en DLP y 37% en el grupo de DLP+ Trabectedina y el análisis del subgrupo de pacientes con sensibilidad intermedia a Pt (progresión tras 6-12 meses de finalizada la 1ª línea) no estaba prevista en el diseño inicial y, por lo tanto, la aleatorización no se estandarizó por este criterio.

En el brazo experimental se administró la quimioterapia cada 3 semanas, frente a 4 semanas en el brazo control, lo que plantea la duda de si la eficacia de administrar trabectedina combinada con DLP podría ser en realidad consecuencia de tratar con DLP más frecuentemente.

Por otra parte DLP, no es el mejor comparador. Para pacientes sensibles (ILP>12 meses) el tratamiento de elección para la recaída según las guías de práctica clínica es Platino + Paclitaxel. En los demás casos DLP, sí es una opción de tratamiento como segunda línea (aunque existen otras alternativas con las que no existen estudios comparativos).

Según NICE, DLP es una buena opción para 2ª línea en pacientes refractarios, resistentes y parcialmente sensibles. Con respecto a los platino resistentes, en éstos ya se vió en los fase II que la trabectedina no era eficaz; con lo cual la discreta respuesta en OVA-301 puede que sea debida a la DLP y no a la trabectedina.

Para determinar la eficacia, se emplea como variable principal al comienzo del estudio la Supervivencia Global (SG) y en Diciembre de 2006 cambió a SLP⁶ (cuando el ensayo ya había comenzado en 2005). La modificación fue aceptada por la EMEA y por la FDA. Según el Consenso Internacional de Oncología en Cáncer de Ovario en el caso de recaída son igualmente válidas como variables primarias tanto SG como SLP en el caso de fármacos nuevos.¹⁶ Está muy en debate el empleo de la variable SLP. Los resultados se basaron en datos de una revisión radiológica independiente de los pacientes con enfermedad medible. Las discrepancias entre los dos lectores de radiología independientes sobre la progresión son resueltas por un tercer radiólogo en 252 de los 645 pacientes (39%). También hay un alto grado de discrepancia entre la progresión de la enfermedad determinada por los radiólogos y los investigadores no ciegos en 289 de los 465 pacientes (63%). Esto plantea la cuestión si SLP podría ser una variable fiable en este ensayo clínico.¹⁵

Otro problema que plantea es que la progresión se mida sólo por imágenes. En muchos de los pacientes no se confirma la progresión de la enfermedad con las evaluaciones de los radiólogos independientes, mientras que los investigadores, no ciegos, sí la evalúan la progresión. Se cuestiona el hecho de no ser ciego y la influencia que tiene esto junto a la propia evaluación del paciente de sí mismo en la evaluación del oncólogo. Esto da como resultado un alto grado de censura (40%)¹⁵

En la curva donde se representan los eventos de SLP, es decir los pacientes que progresan o mueren, se realiza un corte cuando se obtienen 389 eventos. En este punto se obtiene el objetivo principal que es el aumento del 37.5% en la mediana de SLP, es decir 6 semanas más. La diferencia es estadísticamente significativa. Todavía no se han alcanzado los 415 eventos de SLP que se definieron como end-point.⁶

Debemos advertir que hay una importante progresión de pacientes al inicio de la curva y nos quedamos con muy pocos para determinar la mediana de SLP, lo cual distorsiona los datos.

Igualmente ocurre con la curva de SG, es decir, hay más muertes al principio. Además esta curva no está completa, se necesitan 520 eventos. No obstante la estimación realizada no da diferencias estadísticamente significativas.

Los datos aún no se han publicado a la espera de la finalización del ensayo.

-Relevancia clínica de los resultados

Se obtiene un incremento de SLP con la combinación con respecto a DLP en monoterapia de 6 semanas (mediana de SLP en el grupo DLP+Trabectedina: 7.3 meses (5.9-7.9)). Este valor es inferior al obtenido con otros tratamientos:¹⁷

- Paclitaxel + Carboplatino¹²: 12 meses
- PLD+ Carboplatino¹⁴: 12 meses
- Gemcitabina + Carboplatino¹³: 8.6 meses

El incremento de SLP es muy pequeño.

Respecto al análisis de SG la diferencia entre los dos brazos es muy pequeña, con una mediana de 22.4 meses en el grupo combinado y 19.5 meses. HR de 0.85 (0.70-1.03) p=0.0920. La diferencia no es estadísticamente significativa.

Evaluación de fuentes secundarias:

Guías de práctica clínica y recomendaciones de expertos:

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁸: tiene pendiente un informe de evaluación de nuevas tecnologías, para valorar trabectedina en combinación con DLP en cáncer de ovario recurrente, tras progresión a platinos en enfermedad sensible. En sus antecedentes recoge que las recomendaciones de tratamiento de segunda línea en estas pacientes son una combinación de paclitaxel con platino para enfermedad sensible o parcialmente sensible, monoterapia con paclitaxel o DLP en enfermedad resistente a platino y topotecan si no es factible ninguna otra opción.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁹: en pacientes con enfermedad sensible a platino que recurren tras un tratamiento, se debe retratar con platino combinado con otro fármaco. Varias opciones han demostrado beneficio en SLP, como carboplatino/paclitaxel, carboplatino/docetaxel o gemcitabina/carboplatino. La cirugía citorreductiva secundaria también puede ser una opción válida para pacientes con intervalo libre de enfermedad de más de 6 meses.

Otras Fuentes:

Trabectedin. A review of its Use in Soft Tissue Sarcoma and Ovarian Cancer.¹⁰

Comenta las aprobaciones de: recaída de cáncer de ovario platino sensible en la Unión Europea, cáncer de ovario avanzado recurrente en Las Filipinas. Y la negativa de la FDA por considerar una relación riesgo- beneficio no favorable. Destaca los resultados favorables para el estudio OVA-301 en pacientes platino-sensibles y la tolerabilidad de la trabectedina en los ensayos clínicos pues presenta con menor frecuencia efectos como alopecia, cardiotoxicidad, mucositis, neurotoxicidad y toxicidad en piel, uñas.

Segundas líneas en cáncer de ovario ¿hay un estándar?¹¹

Concluye que la poliquimioterapia con platino debe ser el tratamiento de elección para las pacientes con recaída de cáncer ovario platino sensible. El empleo de monoterapia no platino no está comparada con esquemas de poliquimioterapia por lo que no puede ser recomendada como tratamiento de elección. Para los pacientes platino resistentes el tratamiento de elección es el empleo secuencial de fármacos en monoterapia.

6.- Evaluación de la seguridad

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (nauseas y vómitos). Los más graves neutropenia, trombocitopenia, anemia y elevación transitoria de las transaminasas. Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % y el 0,9 % de los pacientes tratados en monoterapia y en tratamiento combinado, respectivamente. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal o multiorgánica y rhabdomiolisis.

Resultados de seguridad (Estudio OVA-301) BJ Monk T et al. A Randomized Phase III Study of Trabectedin with Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) vs PLD in Relapsed Recurrent Ovarian Cancer¹

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Trabectedina + DLP N=333			DLP N=330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de la creatina fosfoquinas en sangre	22.0	0.9	0.9	13.7		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	91.6	29.7	42.3	73.5	19.7	9.8
		Leucopenia*	94.9	44.7	17.7	81.8	16.0	4.0
		Anemia*	94.9	12.9	5.7	82.1	6.2	2.2
	Frecuentes	Neutropenia febril*	6.9	4.5	2.4	2.1	1.8	0.3
Trastornos del SNC	Frecuentes	Cefalea	6.6	0.3		2.4		
		Disgeusia	5.4	0.3		2.7		
Trastornos respiratorios torácicos mediastínicos	Frecuentes	Díscnea	6.6	0.3		3.3	0.3	0.3
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	70.9	8.7		37.6	2.4	
		Vómitos	51.7	9.9	0.3	23.9	2.1	
		Estreñimiento	20.4	0.9		15.5	0.3	
		Estomatitis	19.2	0.9		31.2	4.8	0.3
		Diarrea	17.1	2.1		10	1.2	
	Frecuentes	Dolor abdominal	9.3	0.6		7	0.9	
		Dispepsia	7.5	0.3		6.1	0.6	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodístesia palmo-plantar	24	3.9		53.6	18.5	1.2
		Alopecia	12			13.3	0.3	
	Frecuentes	Exantema	8.1			16.1	0.9	
		Hiperpigmentación cutánea	5.4			7		
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente	Anorexia	28.8	2.1		20	1.5	
	Frecuente	Hipopotasemia	6.3	2.1		2.1		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio	42.3	5.7	0.3	29.7	2.4	0.3
		Astenia	15.3	1.2		9.1	0.3	
		Inflamación de las mucosas	11.4	2.1		2.1		
		Pirexia	10.2	0.9		4.5	0.3	
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Hiperbilirubinemia*	(22.5)	(0.3)		(12.9)	(0.3)	
		Incremento de ALT*	96.1	45.6	4.5	36.0	2.2	
		Incremento de AST*	89.5	12.0	1.8	42.6	1.2	0.3
		Incremento de FA	61.3	1.5		41.8	1.2	

Trastornos hematológicos y del sistema linfático:

-Neutropenia: La neutropenia es el tipo de toxicidad hematológica más frecuente. Sigue una pauta previsible de inicio rápido y reversibilidad, y raramente se asocia con fiebre o infección. Los mínimos de neutrófilos ocurren con una mediana de 15 días y se recuperan en una semana. El análisis por ciclos realizado en pacientes tratados en monoterapia mostró neutropenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. En esta población se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos.

-Trombocitopenia: Se observaron reacciones hemorrágicas relacionadas con trombocitopenia en < 15 % de los pacientes tratados en monoterapia. El análisis por ciclos realizado con estos pacientes mostró trombocitopenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. *Anemia:* en el 93 % y el 94 % de los pacientes tratados con pautas de monoterapia y de combinación, respectivamente, se produjo anemia. Los porcentajes de pacientes con anemia en el momento basal fueron del 46 % y del 35 %, respectivamente. El análisis por ciclos realizado con los pacientes tratados en monoterapia mostró anemia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente.

Trastornos hepatobiliares:

-Incrementos de los niveles de AST/ALT: se notificaron incrementos transitorios de grado 3 de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 7 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto. El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró incrementos de grado 3 de AST y ALT en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo.

-Hiperbilirrubinemia: los valores máximos de bilirrubina aparecen aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición.

Las pruebas de la función hepática predictivas de toxicidad intensa (en cumplimiento de la ley de Hy) y las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes en las dos pautas de tratamiento.

Otras reacciones adversas

-Elevaciones de CPK y rhabdomiolisis: en el 23-26 % de los pacientes de las dos pautas de tratamiento se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rhabdomiolisis.

-Alopecia: se notificó alopecia en alrededor del 3 % de los pacientes tratados con la pauta de monoterapia; en la mayor parte de ellos la alopecia fue de grado 1.

En general la incidencia de efectos adversos graves grado 3-4 fue mayor en el brazo de trabectedina combinado con DLP. Debido a los efectos adversos, discontinuaron el tratamiento un 15% de pacientes en el brazo de DLP y un 23% en el brazo de DLP + trabectedina.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han notificado unos pocos casos de extravasación de trabectedina, con la necrosis tisular y la necesidad de desbridamiento consiguiente.

7.- Evaluación del coste

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

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Para el coste del tratamiento, consideramos una paciente con una SC de 1.6 m². La dosis de trabectedina se ha redondeado en 0.01 mg para utilizar viales enteros (1 de 1 mg y 3 de 0.25 mg), según las presentaciones disponibles (no son equivalentes en precio/mg), ya que los viales una vez reconstituidos tienen una estabilidad de 30 h y no es un tratamiento habitualmente utilizado en hospitales, por lo que el aprovechamiento de los restos de viales es difícil.

Para DLP, paclitaxel y carboplatino, fármacos de consumo habitual, se considera el máximo aprovechamiento de los viales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	DLP+ trabectedina (T)	DLP	Paclitaxel (P) + carboplatino (C)
Precio unitario (PVL+IVA) *	DLP: 19.23 €/mg T 1 mg: 1800 € T 0.25 mg: 478 €	19.23 €/mg	P: 0.15 €/mg C: 0.05 €/mg
Posología	30 mg/m ² DLP + 1.1 mg/m ² T cada 21 días	50 mg/m ² cada 28 días	175 mg/m ² P + AUC = 5 (EJ: para una paciente con ClCr 0.8 y 60 Kg serían 644 mg, según fórmula Calvert 2001)
Coste ciclo	3813.15 €	1538.4 €	74.2 €
Duración del tratamiento (supervivencia libre de progresión)	7.3 meses	5.8 meses	12 meses
Costes asociados a **			
Coste tratamiento completo	38131.5 € (10 ciclos)	9230.4 € (6 ciclos)	593.6 € (8 ciclos) [#]
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	37.537,9 €	8.636,8€	Terapia de referencia

[#]En el ensayo ICON4/AGO-OVAR-2.2 se recibieron un mínimo de 6 y un máximo de 8 ciclos

Según los datos de eficacia del ensayo ET743-Ova-301, un mes y medio más sin progresión para el tratamiento nuevo (DLP + trabectedina) supondría un coste de 37.537 €, sin repercusión estadísticamente significativa en la supervivencia global ni en la calidad de vida del paciente. Para pacientes en las que no se pudiese administrar platino, el coste de este beneficio frente a DLP en monoterapia sería de 28.307 €

Impacto económico

La solicitante estima en 2-3 pacientes al año como posibles candidatas a la asociación de Trabectedina y DLP. Frente a DLP monoterapia, tratar sólo 2-3 pacientes supondría un incremento del coste de 56614-85.000 €

8.- Área de conclusiones

- El estudio ET743-OVA-301 en pacientes con cáncer de ovario recurrente demuestra la eficacia de trabectedina asociada a doxorubicina liposomal, consiguiendo aumentar la SLP 1.5 meses más que si se utiliza DLP en monoterapia, principalmente en pacientes con enfermedad sensible a platino (1,7 meses frente a 0.3 en resistentes a platino). Este aumento de SLP no tiene repercusión estadísticamente significativa en SG ni en calidad de vida. En cuanto a su seguridad, la combinación presenta un perfil de toxicidad mayor principalmente a nivel hematológicos y hepático.

Ha sido rechazada por la FDA pues no consideran un beneficio clínico considerable con los datos aportados del ensayo OVA-301. Los valores para la SG no son estadísticamente significativos y son muy inmaduros pues sólo han fallecido 300 pacientes de 672. La SG→HR 0.85 (0.67-1.06) p= 0.1506.

Ha sido aprobada por la EMEA (Diciembre de 2009) por procedimiento centralizado considerando los datos de SLP y mediana de SLP anteriormente descritos del ensayo OVA-301. Se determinó de nuevo el valor de SG para todos los pacientes randomizados obteniendo un valor de HR 0.85 (0.70-1.03) p= 0.0920. Los datos de SG aunque son algo más maduros (han fallecido 419 paciente de 672) no son significativamente estadísticos.

En esta patología, otros estudios que asocian carboplatino a paclitaxel, gemcitabina o DLP, también han demostrado ser eficaces. En estos estudios se incluyó solamente a pacientes platino-sensibles, pero los resultados son comparables al subgrupo de pacientes sensibles a platino del estudio ET743-OVA-301 y a un coste mucho menor. La principal toxicidad de estos esquemas es neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad, mientras que trabectedina + DLP causó principalmente mielosupresión.

Es de destacar que en el estudio OVA301 se encuentra que, dentro del grupo de pacientes sensibles a platino, en aquellas que se clasifican como con sensibilidad intermedia (recaída >6 meses y < de 12) la supervivencia global de la combinación DLP+Trabectedina es 6 meses mayor que la monoterapia con DLP. En general, en segunda línea, se preconiza el uso de poliquimioterapia como la ya mencionada de carboplatino más DLP, taxano o gemcitabina, por lo que el comparador del estudio, monoterapia con DLP, no es adecuado.

Por tanto, trabectedin más DLP sólo sería útil en aquellas pacientes que siendo sensibles a platino, no fuese posible administrar de nuevo platino y la opción de tratamiento en segunda línea fuese emplear DLP en monoterapia.

La CFT acuerda incluirlo como D-2, aprobado con condiciones de uso y siendo susceptible de ser revisado por la CFT.

9.- Bibliografía

1. Ficha Técnica Yondelis® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).
2. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/emea-combined-h773es.pdf> [consultado el 22/3/2010].
3. FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting 15-7-2009 (NDA 22-447: Yondelis). Food and Drug Administration. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/MeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM171149.pdf> [consultado el 14/4/2010].
4. Protocolos Unidad de Gestión Clínica "Oncología Clínica" HRU Carlos Haya Octubre 2008.
5. NICE 2005 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer (review)
6. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). Yondelis H-773-II-08 Assessment Report. EMA, enero 2010. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/yondelis/yondelisM2.htm> [consultado el 10/3/2010]
7. Monk BJ, Herzog T, Kaye S et al. A randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin in relapsed, recurrent ovarian cancer OVA-301. ESMO 2008: Abstract LBA4.3.
8. J. M. Del Campo, A. Roszak, M. Bidzinski et al. Phase II randomized study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1.5 mg/m² 24 h or 1.3 mg/m² 3 h) to patients with relapsed, platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. *Annals of Oncology* doi:10.1093/annonc/mdp198 published June 25, 2009 pag1-9
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal: Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. Disponible en : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12094/46076/46076.pdf> [consultado el 7/4/2010].
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf [consultado el 7/4/2010].
11. Natalie J. Carter and Susan J. Keam. Trabectedin. A review of its Use in Soft Tissue Sarcoma and Ovarian Cancer. *Drugs* 2010;70 (3):335-376
12. A González Martín, M Murcia M.A. Vaz et al. Segundas líneas en cancer de ovario ¿hay un estándar? *Oncología* 2007 30 (1): 3-11
13. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-106
14. Pfisterer, J, Plante, M, Vergote, I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24:4699.
15. Alberts, DS, Liu, PY, Wilczynski, SP, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol* 2008; 108:90.
16. FDA. Documento informativo del Comité Asesor de Drogas Oncológicas. Resultados de la Evaluación. Reunión 15 Mayo 2009
17. Du Bois1, M. Quinn, T. Thigpen. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCC 2004) *Annals of Oncology* 16 (Supplement 8) viii7–viii12, 2005 doi:10.1093/annonc/mdi961
18. Nicoletta Colombo, Martin Gore. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Oncology Hematology* 64 (2007) 129-138