

TRABECTEDINA

(YONDELIS® - Pharma Mar)

Descripció del fàrmac

La trabectedina és un agent anticancerígen amb estructura tetrahidroisoquinolina que interacciona amb el solc menor de la molècula d'ADN. Fou aprovada per l'Agència Europea del Medicament en condicions excepcionals, al setembre de 2007 per al tractament en monoteràpia de pacients amb STT avançat que no hagin respost a antraciclins i ifosfamida o en qui aquestes no estiguin indicades.

Es presenta en vials de 0,25 mg (CNM 659927) i 1 mg (CNM 659928) amb pols per a reconstitució i un preu d'adquisició (PVL, IVA inclòs) de 551,2 € i 2.073,8 €, respectivament. La dosi recomanada és d'1,5 mg/m² per perfusió intravenosa (preferentment per via central en volum ≥50 ml) de 24 hores cada 3 setmanes.

Elements per a la discussió

El Comitè ha valorat la informació de la revisió sistemàtica de l'evidència científica (RSEC) elaborada per l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS).

A continuació es descriuen els principals elements considerats en la reunió del Comitè celebrada el **13 d'abril de 2010**.

Necessitat terapèutica

Els sarcomes de teixits tous (STT) són un grup heterogeni i poc freqüent de neoplàsies que s'originen a les cèl·lules del teixit connectiu. Poden afectar qualsevol part de l'organisme però principalment es presenten a les extremitats. Altres localitzacions freqüents són la part posterior de la cavitat abdominal (retroperitoneu), el tronc i el cap i coll.

Les opcions actuals de tractament dels STT inclouen la cirurgia, radioteràpia i quimioteràpia d'acord amb el grau, l'estadi de la malaltia i la presència de metàstasi. Actualment, a l'Estat espanyol hi ha disponibles un total de 8 agents anticancerosos en el context d'STT. La doxorubicina en monoteràpia es considera el tractament d'elecció a Europa en pacients amb malaltia avançada o metastàtica. La ifosfamida en monoteràpia és el tractament de segona línia en pacients que no han respost a doxorubicina o de primera línia en aquells en els quals no està indicada.

S'estima que el número de pacients amb STT avançat o metastàtic susceptible de rebre trabectedina anualment a Catalunya és de 27, xifra que s'espera que es mantingui constant en el temps mentre no apareguin al mercat nous tractaments de primera línia més eficaços i els pacients tractats no tinguin altres STT diferents de leiomioma i liposarcoma.

Assaigs clínics

S'ha considerat una RSEC que inclou l'estudi pivotal, un assaig clínic aleatoritzat i multicèntric de fase II i tres estudis no comparatius de suport també de fase II.



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i
Qualitat en Salut

Dipòsit legal: B.35348-2010

© Agència d'Informació, Avaluació i
Qualitat en Salut

El CAMUH

El Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH) és un comitè creat en el marc del Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments farmacològics d'alta complexitat (PASFTAC), adscrit a l'Àrea de Serveis i Qualitat del Servei Català de la Salut-CatSalut (Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries), la finalitat del qual és aportar informació basada en el coneixement científic sobre els tractaments farmacològics d'alta complexitat per contribuir a l'ús racional dels medicaments i a la millora dels resultats en salut de la població de Catalunya.

Membres del CAMUH

Oriol Solà-Morales (president), Joan Albert Arnaiz, Anna Clopés, Rubén Díaz, Adolf Díez, Eduard Diògene, Pau Ferrer, M^{re} Antònia Mangues, Vicente Ortún (vocals), i Núria Paladío (secretària).

Conflicte d'interès

Tots els membres del CAMUH declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

TRABECTEDINA

(YONDELIS® - Pharma Mar)

L'estudi pivotal compara dues pautes d'administració de trabectedina en pacients amb leiomiiosarcoma i liposarcoma avançat o metastàtic que han rebut tractament quimioteràpic previ (n=270). Els estudis pivotals van incloure pacients amb STT (n=183).

Tots els estudis van incloure una branca de tractament amb trabectedina 1,5 mg/m² en perfusió intravenosa de 24 hores cada 3 setmanes (q3wk 24h). L'estudi pivotal va incloure també una branca de tractament (grup comparatiu) a la qual es va administrar trabectedina 0,58 mg/m² en perfusió intravenosa de 3 hores els dies 1, 8 i 15 cada 4 setmanes (qwk 3h). La mitjana de cicles va ser de 5 i 2,6 en l'estudi pivotal i els estudis no comparatius, respectivament.

Comparadors o altres alternatives de tractament

La trabectedina va ser el comparador en l'estudi pivotal. Tots els pacients inclosos en els estudis de suport van rebre tractament amb trabectedina.

Mesures de resultat

L'objectiu principal de l'estudi pivotal va ser la definició de la millor pauta posològica de trabectedina però aquest es va modificar una vegada iniciat l'estudi per passar a ser la comparació del temps fins a la progressió. L'estudi va incloure també la mesura dels temps de supervivència lliure de malaltia i la supervivència global (OS). L'objectiu dels estudis no comparatius va ser la seguretat del fàrmac i la taxa de resposta.

Eficàcia

Els pacients de l'estudi pivotal tractats amb trabectedina q3wk 24h van experimentar una millora significativa del temps fins a la progressió comparat amb trabectedina qwk 3h. Les dades mostren també una major supervivència lliure de progressió amb la pauta aprovada però no millores en la supervivència global als 12 mesos. La taxa de resposta objectiva va ser baixa tant en l'estudi pivotal com en els tres estudis no comparatius de suport.

Seguretat

Al voltant del 40% dels pacients inclosos en assaigs clínics van experimentar algun esdeveniment advers de grau 3 o 4, principalment hematològic i hepatobiliar. En la majoria de casos aquests es consideren transitoris i reversibles, però un 1,9% dels pacients van morir per reaccions adverses relacionades amb l'administració de trabectedina.

Cost del tractament i avaluació econòmica

S'estima que el cost anual del tractament amb trabectedina a Catalunya serà aproximadament de 766.000€ (dosi arrodonida a 2,50 mg/cicle, 5 cicles de tractament i administració ambulatoria).

S'ha publicat que el cost-efectivitat de la trabectedina és de £ 21.257 per any de vida guanyat i de £ 29.954 per any de vida ajustat per qualitat però s'estima que el cost per any de vida ajustat per qualitat de la trabectedina és com a mínim igual o superior a £ 40.000.

Altres aspectes considerats

- L'aprovació del fàrmac en condicions excepcionals, modalitat d'aprovació que es concedeix als fàrmacs quan, en el moment de la sol·licitud de comercialització, no és possible aportar dades completes d'eficàcia i seguretat en la població a la qual van dirigits per causa de la raresa de la indicació estudiada, el coneixement limitat disponible sobre la malaltia d'estudi o per problemes ètics a l'hora de recollir les dades.
- Metodologia dels estudis:
 - La manca d'estudis que comparin els beneficis i riscos de la trabectedina amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo.
 - L'ús del temps fins a la progressió com a mesura principal d'eficàcia ja que no s'ha demostrat que sigui una mesura de benefici clínic en el context dels STT
 - La fase de desenvolupament clínic en què s'emmarca (no es tracta d'un estudi confirmatori)
 - El canvi d'objectiu principal una vegada iniciat l'estudi
- La representativitat de la població estudiada.

TRABECTEDINA (YONDELIS® - Pharma Mar)

- El pacients inclosos en l'estudi pivotal presentaven només leiomiosarcomes i liposarcomes. Les dades disponibles sobre altres STT és molt limitada.
- La manca d'evidència publicada que demostrï millores de la qualitat de vida en pacients tractats amb trabectedina
- La inclusió dels pacients tractats amb trabectedina en un registre de pacients per a l'obtenció de dades d'efectivitat i seguretat del medicament.

Consideracions finals

El Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH) considera que les dades disponibles de la trabectedina només són indicatives d'activitat en el context dels STT.

Amb l'objectiu, d'una banda, d'estandarditzar i millorar la qualitat de l'atenció als pacients i, de l'altra, de contribuir a l'ús racional dels medicaments i promoure la prescripció cost-efectiva en l'àmbit públic del CatSalut proposa criteris d'indicació i seguiment en l'àmbit públic del CatSalut (Annex 1).

Aquest document conté un resum de la informació més rellevant considerada en la reunió del CAMUH. Aquest resum no és una acta completa de la reunió en què es va tractar la trabectedina.

Des del web de l'AIAQS (www.aatrm.net) es pot accedir a l'informe complet.

La informació d'aquest document no s'ha d'utilitzar com a substitut del judici clínic en el tractament i seguiment de pacients individuals. L'AIAQS no es fa responsable dels danys que es produeixin com a conseqüència de l'ús o mal ús de la informació continguda o implícita en el present document.

Les afirmacions, conclusions i opinions expressades en aquest document no representen necessàriament les del CatSalut, el Departament de Salut i els laboratoris farmacèutics.

TRABECTEDINA (YONDELIS® - Pharma Mar)

Annex 1. Criteris d'indicació i seguiment (abril 2010)

Les recomanacions següents es basen en l'evidència disponible amb data de 13 d'abril de 2010 i en l'opinió d'experts clínics. El contingut d'aquest document pot ser revisat a mesura que es publiqui nova evidència.

En cas de necessitar informació sobre dosificació i precaucions durant el tractament i seguiment de pacients tractats amb ambrisentan, s'ha de consultar la fitxa tècnica de la trabectedina (Yondelis®) disponible a:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/emea-combined-h773es.pdf>

Inici tractament

Es consideren candidats a iniciar tractament amb trabectedina:

- Pacients adults amb diagnòstic de leiomioma i liposarcoma avançat o metastàtic en progressió després del tractament amb doxorubicina i ifosfamida (combinades o per separat)

No es consideren candidats a iniciar tractament amb trabectedina:

- STT diferents a leiomioma i liposarcoma
- Dones en estat de gestació
- Dones en període d'alletament
- Pacients amb hipersensibilitat a la trabectedina o altres excipients de la formulació
- Pacients amb infecció concomitant greu i/o no controlada
- Tractament combinat amb la vacuna de la febre groga

Discontinució del tractament

Es considerarà la discontinuació del tractament amb trabectedina en cas de:

- Progressió de la malaltia segons criteris RECIST (Annex 1A)
- Aparició de malaltia i complicacions greus relacionades amb la trabectedina que posin en perill la vida dels pacients

Seguiment

L'objectiu del tractament amb trabectedina és retardar la progressió de la malaltia en pacients. Durant el tractament amb trabectedina i abans de cada dosi haurà de complir-se:

- 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 normalitat (LSN)
- Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si se sospita que l'elevació pogués ser d'origen ossi, s'hauran de considerar els isoenzims hepàtics 5-nucleotidasa o GGT)
- Albúmina ≥ 25 g/l
- Alanina aminotransferasa (ALT) i aspartat aminotransferasa (AST) $\leq 2,5 \times$ LSN
- Aclariment de creatinina ≥ 30 ml/min
- Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ LSN
- Hemoglobina ≥ 9 g/dl

Àmbit de prescripció

Centres hospitalaris amb experiència en el diagnòstic i tractament de pacients amb sarcomes de teixits tous.

TRABECTEDINA

(YONDELIS® - Pharma Mar)

Annex 1A. Criteris d'avaluació de la resposta en tumors sòlids (RECIST)¹

a) Criteris de resposta

| Avaluació de lesions diana/objectiu |
|--|
| <p><i>Resposta completa (RC):</i> Desaparició de totes les lesions diana/objectiu</p> <p><i>Resposta parcial (RP):</i> Disminució com a mínim del 30% en la suma dels diàmetres més grans de les lesions diana/objectiu, prenent com a referència la suma de diàmetres més gran a l'inici del tractament</p> <p><i>Malaltia en progressió (MP):</i> Increment de com a mínim el 20% en la suma dels diàmetres més grans de les lesions diana/objectiu, prenent com a referència la suma més petita de diàmetres a l'inici del tractament o a l'aparició d'una o més lesions noves.</p> <p><i>Malaltia estable (ME):</i> Disminució no suficient per ser considerada resposta parcial o increment insuficient per ser considerada com a malaltia progressiva, agafant com a referència la suma més petita de diàmetres més grans des de l'inici del tractament.</p> |
| Avaluació de lesions no diana/objectiu |
| <p><i>Resposta completa (RC):</i> Desaparició de totes les lesions no diana/objectiu i normalització de les concentracions de marcadors tumorals</p> <p><i>Resposta incompleta/ Malaltia estable (ME):</i> Persistència d'una o més lesions no diana/objectiu i/o concentracions de marcadors tumorals per sobre dels valors normals</p> <p><i>Malaltia en progressió (MP):</i> Aparició d'una o més lesions i/o progressió inequívoca de lesions no diana existents.</p> |

b) Avaluació de la millor resposta global

| Lesió diana/objectiu | Lesió no diana/objectiu | Noves lesions | Resposta global |
|----------------------|-------------------------|---------------|-----------------|
| RC | RC | No | RC |
| RC | Resposta incompleta/ME | No | RP |
| RP | No MP | No | RP |
| ME | No MP | No | ME |
| MP | Qualsevol | Sí o No | MP |
| Qualsevol | MP | Sí o No | MP |
| Qualsevol | Qualsevol | Sí | MP |

ME: malaltia estable; MP: malaltia en progressió; RC: resposta completa; RP: resposta parcial

¹ Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan R et al. New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. Journal of National Institute 2000; 92 (3): 205-16