

# **Trabectedina (Yondelis®) en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos**

CT10/2009

Abril 2009



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**



Agència d'Avaluació  
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

La Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña es una empresa pública, sin ánimo de lucro, del Departamento de Salud y adscrita al Servicio Catalán de la Salud-CatSalut, que fue creada en mayo de 1994. Tiene como objetivos promover que la introducción, la adopción, la difusión y la utilización de tecnologías médicas se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia demostradas, y también promover la investigación orientada a las necesidades de salud de la población y a las de conocimiento del sistema sanitario. La Agencia es centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud en evaluación de tecnología médica, miembro fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), miembro corporativo de la Health Technology Assessment International (HTAi), miembro de la Guidelines International Network (G-I-N), miembro del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y grupo de Investigación en Evaluación de Servicios y Resultados de Salud (RAR) reconocido por la Generalitat de Catalunya.

La autora del presente documento declara no tener ningún contrato con la compañía farmacéutica que tiene registrado el medicamento que se evalúa, no beneficiarse o no haberse beneficiado de ninguna beca o ayuda por parte de la compañía y no tener ninguna otra relación comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del fármaco evaluado.

Se recomienda que este documento sea citado de la manera siguiente: Paladio N. Trabectedina (Yondelis®) en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas. Servicio Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; 2009.

Las personas interesadas en este documento pueden dirigirse a:  
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Roc Boronat, 81-95 (2ª planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | [direccio@aatrm.catsalut.cat](mailto:direccio@aatrm.catsalut.cat) | [www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas. 1ª edición, abril 2009, Barcelona  
Traducción: Rosa Farré Bregolat  
Diseño: Isabel Parada (AATRM)  
Depósito legal: B.39772-2009

© Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas

La Agencia tiene la propiedad intelectual de este documento, que puede ser reproducido, distribuido y comunicado públicamente, total o parcialmente, por cualquier medio, siempre y cuando no se haga un uso comercial y se cite explícitamente su autoría y procedencia.

# **Trabectedina (Yondelis®) en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos**

Núria Paladio



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**



Agència d'Avaluació  
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Se agradecen al Dr. Antonio López-Pousa, cabe clínico del Servicio de Oncología Médica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y miembro de la junta directiva del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (Grupo GEIS), y a la Dra Carmen Balaña, cabe asistencial del Servicio de Oncología Médica del Instituto Catalán de Oncología (ICO) de Badalona y miembro de la junta directiva del Grupo GEIS, las sugerencias y aportaciones recibidas en el proceso de elaboración de este documento.

El contenido final de este documento es responsabilidad de la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas.

# ÍNDICE

---

Resumen .....	6
Executive summary .....	8
Introducción.....	10
Objetivos .....	15
Metodología.....	15
Resultados .....	16
Evaluación comparada.....	26
Conclusiones.....	29
Recomendaciones de uso.....	30
Anexo 1. Clasificación TNM y UICC/AJCC de sarcomas de tejidos blandos.....	32
Anexo 2. Metodología .....	33
Anexo 3. La tecnología.....	38
Abreviaciones.....	47
Bibliografía .....	48

## RESUMEN

---

### Antecedentes

Los sarcomas de tejidos blandos (STT) son un grupo heterogéneo y poco frecuente de neoplasias. A pesar del control local de la enfermedad, el 50% de los pacientes presenta enfermedad avanzada o metastática. En este contexto, la quimioterapia basada en doxorubicina e ifosfamida es la principal alternativa de tratamiento con una mediana de supervivencia descrita de 11-15 meses. La trabectedina es el primer fármaco que ha demostrado actividad antitumoral en pacientes adultos con STT que no han respondido a doxorubicina e ifosfamida. La posología recomendada es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 24 horas por vía central o periférica.

### Objetivos

Evaluar la eficacia, la seguridad y la eficiencia de la trabectedina en el tratamiento de STT en pacientes adultos y definir criterios de indicación en el ámbito público del Servicio Catalán de la Salut-CatSalut.

### Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica hasta febrero de 2009 en las principales bases de datos biomédicas. Se han seleccionado ensayos clínicos y estudios de revisión. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (NICE). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica. Los criterios de indicación se han definido basándose en la evidencia científica disponible.

### Resultados

Se han identificado un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de fase II (estudio pivotal) que compara dos pautas de administración de trabectedina en pacientes (n=270) con leiomiomasarcoma y liposarcoma avanzado o metastático que han recibido tratamiento quimioterápico previo; y tres estudios no comparativos de apoyo también de fase II en pacientes con STT (n=183).

Los resultados principales de eficacia muestran que el tiempo hasta la progresión fue estadísticamente superior en la pauta aprobada de trabectedina (1,5 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas enfrente de 0,58 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 3 horas los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas). Los datos muestran también una mayor supervivencia libre de progresión con la pauta aprobada pero no mejoras en la supervivencia global a los 12 meses. La tasa de respuesta objetiva fue baja tanto en el estudio pivotal como en los tres estudios no comparativos de apoyo.

En torno al 40% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos experimentaron algún acontecimiento adverso de grado 3 o 4, principalmente hematológico y hepático. En la mayoría de casos estos se consideran transitorios y reversibles, pero un 1,9% de los

pacientes murieron por reacciones adversas relacionadas con la administración de trabectedina.

## **Conclusiones**

No hay estudios que comparen directamente la trabectedina enfrente de otras alternativas de tratamiento, incluido el placebo o el tratamiento de apoyo. La mayoría de datos disponibles de la trabectedina provienen de pacientes con leiomiomasarcoma o liposarcoma en quien parece que el efecto principal derivaría de la inducción o mantenimiento de la estabilización de la enfermedad.

Se considera que la evidencia científica en el momento de la aprobación de la trabectedina es muy limitada y por este motivo se considera la trabectedina como un fármaco de uso restringido. Se definen criterios clínicos de indicación del tratamiento en el ámbito público del CatSalut.

## EXECUTIVE SUMMARY

---

### Background

Soft tissue sarcomas (STS) are a heterogeneous and infrequent group of neoplasms. Despite the local control of the disease, 50% of patients present advanced or metastatic disease. In these circumstances, doxorubicin- and ifosfamide-based chemotherapy is the primary treatment alternative with a reported mean overall survival of 11-15 months. Trabectedin is the first drug that has demonstrated anti-tumour activity in adult patients with STS who have not responded to doxorubicin and ifosfamide. The recommended dose is 1.5 mg/m<sup>2</sup> in a 24-hour intravenous perfusion administered via a central or peripheral line.

### Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of trabectedin in the treatment of STS in adult patients and to define indication criteria within the public scope of the Catalan Health Service- CatSalut.

### Methodology

Systematic review of the scientific evidence up until February 2009 in the primary biomedical databases. Clinical trials and review studies have been selected. Internal validity and the grade of recommendation of the studies included have been assessed by a reviewer using the Scottish Intercollegiate Guideline Network's (NICE) criteria. A qualitative synthesis of the scientific evidence has been performed. Indication criteria have been defined based on available scientific evidence.

### Results

A phase II multicentre randomised clinical trial (pivotal study) that compared two trabectedin dosage schedules in patients (n=270) with leiomyosarcoma and advanced or metastatic liposarcoma who had received prior chemotherapy treatment and three phase II non-comparative supportive studies in patients with STS (n=183) have been identified.

The primary efficacy results show that the time elapsed until progression was statistically superior in the approved trabectedin dosage schedule (1.5 mg/m<sup>2</sup> in 24-hour intravenous perfusion every 3 weeks versus 0.58 mg/m<sup>2</sup> in 3-hour intravenous perfusion on days 1, 8 and 14 every 4 weeks). Data also show improved progression-free survival with the approved dosage schedule but not improved overall survival at 12 months. The rate of objective response was low in the pivotal study as well as in the three supportive non-comparative studies.

Approximately 40% of the patients included in clinical trials experienced some grade 3 or 4 adverse event, mainly of hematologic or hepatobiliary nature. In most cases these were considered transient and reversible, but 1.9% of patients died due to adverse reactions related with the administration of trabectedin.

## **Conclusions**

There are no studies that directly compare trabectedin to other treatment alternatives, including placebo or supportive treatment. Most available data relating to trabectedin is derived from patients with leiomyosarcoma or liposarcoma in whom the main effect seems to be a result of the induction or maintenance of disease stabilisation.

The scientific evidence available when trabectedin was approved was very limited and it is therefore considered a restricted use drug. Clinical criteria for the indication of this treatment are defined within the public scope of the CatSalut.

# INTRODUCCIÓN

---

## Descripción de la enfermedad

Los sarcomas de tejidos blandos (STT) son un grupo heterogéneo y poco frecuente de neoplasias que se originan en las células del tejido conectivo, tejido que incluye el tejido adiposo y muscular, los tendones, los vasos sanguíneos, los tejidos profundos de la piel y los nervios. Pueden afectar a cualquier parte del organismo pero principalmente se presentan en las extremidades (60%). Otras localizaciones frecuentes son la parte posterior de la cavidad abdominal (retroperitoneo) (20%), el tronco (10%) y la cabeza y el cuello (10%)<sup>1,2</sup>. La afectación a nivel de órganos es poco frecuente, a excepción de los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST).

## Histología

Se han descrito más de 80 subtipos histológicos de STT dependiendo del tejido de origen con características clínicas, respuesta al tratamiento y pronosis diferentes<sup>3</sup>. En adultos, el fibrosarcoma y el liposarcoma son los subtipos más frecuentes. Globalmente representan el 50-60% de los STT por delante del sarcoma sinovial, el leiomioma, los sarcomas neurógenos y los sarcomas vasculares<sup>4</sup> (Tabla 1). En niños, los principales subtipos histológicos son el rhabdomioma y el sarcoma de Ewing<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Principales tipos histológicos de sarcomas de tejidos blandos en adultos**

Tipo histológico	Frecuencia	Tejido de origen
Fibrosarcoma	43%	Tendones y ligamentos (tejido fibroso) habitualmente en brazos, piernas o tronco
Liposarcoma	13%	Tejido adiposo, principalmente en brazos, piernas o cavidades
Sarcoma sinovial	9%	Célula de origen desconocida. Tumores asociados a las articulaciones
Leiomioma	8%	Músculo liso en útero y trato digestivo
Rhabdomioma	5%	Músculo esquelético, habitualmente en brazos y piernas
Neurosarcoma	4%	Nervios periféricos en brazos, piernas o tronco
Otros	14%	--

Adaptado de MSKCC<sup>6</sup> y Coindre et al.<sup>7</sup>

De acuerdo con el grado histológico, los STT se clasifican en sarcomas de grado alto o bajo. Globalmente, los STT de grado alto son más frecuentes que los de grado bajo<sup>8</sup>.

## Clasificación y pronóstico

Hay diversos sistemas de clasificación de STT. En la actualidad, el sistema más utilizado es el propuesto por la International Union against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), basado en el tamaño de la masa tumoral, la diseminación en ganglios, la presencia de metástasis a distancia (TNM) y el grado histológico o de diferenciación celular (Anexo 1). De acuerdo con este sistema los STT se clasifican en 4 estadios (I, II, III y IV).

El estadio en el diagnóstico, junto con el grado histológico, se consideran los principales factores pronóstico de los STT<sup>9</sup> con una supervivencia a 5 años del 90%, 70%, 50% y 10-20% para los estadios I, II, III e IV, respectivamente<sup>2</sup>. Se ha descrito una mediana de supervivencia en pacientes con estadio IV de 11-15 meses, pero se ha observado que entre un 5% y un 8% de estos pacientes pueden sobrevivir libres de enfermedad hasta 10 años<sup>1</sup>.

### ***Presentación clínica y diagnóstico***

La mayoría de STT aparecen de manera espontánea y no tienen ninguna causa identificable. Los síntomas clínicos en el diagnóstico son inespecíficos. A menudo se manifiestan como una masa tumoral localizada y asintomática cuyo tamaño depende de su localización<sup>2</sup>.

La progresión de la enfermedad es local, con invasión de las estructuras vecinas y posible diseminación en tejidos adyacentes. El diagnóstico inicial de enfermedad metastática no es frecuente pero entre el 30% y el 50% de los pacientes que debutan con enfermedad localizada evolucionan a enfermedad avanzada no operable o metastática (principalmente a pulmón e hígado<sup>1</sup>) al cabo de 2-3 años del diagnóstico<sup>10,11</sup>.

Se tiene que sospechar de STT ante una lesión palpable. El diagnóstico patológico (biopsia por punción o incisión) es fundamental para establecer y definir el plan de tratamiento. Se recomienda que el diagnóstico se realice en centros especializados con cirujanos experimentados en el abordaje terapéutico de STT<sup>2,8</sup>.

### ***Epidemiología***

Los STT son ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres y afectan a personas de todas las edades, incluyendo niños y adolescentes. Constituyen entre el 0,6% y el 1% del total de tumores malignos en adultos<sup>5,10</sup> y el 15% en niños<sup>5</sup>. Se estima que la incidencia anual de STT en Europa es de 1-3 casos por cada 100.000 habitantes<sup>12</sup>, pero esta cifra varía según los grupos de edad<sup>2,13</sup>.

No se dispone de datos de incidencia global de STT para el conjunto de Cataluña, pero de acuerdo con los datos del registro de la International Agency for Research on Cancer (IARC<sup>14</sup>), que analiza conjuntamente las neoplasias de nervios periféricos (C47) y neoplasias de partes blandas (C49), la incidencia anual de STT (1998-2002) fue de 2,9 y 3,1 por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente, en la provincia de Tarragona; y de 4,1 y 2,3 por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente, en la provincia de Gerona.

En el conjunto del Estado español, en el año 2006 se registraron un total de 475 defunciones (254 hombres y 221 mujeres) por causas relacionadas con neoplasias de nervios periféricos y neoplasias de partes blandas conjuntamente<sup>15</sup>.

### ***Tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos***

El tratamiento de los STT requiere la atención de un equipo experimentado y multidisciplinar de profesionales en centros especializados<sup>12</sup>. Las opciones actuales de tratamiento incluyen

la cirugía, radioterapia y quimioterapia de acuerdo con el grado, el estadio de la enfermedad y la presencia de metástasis<sup>2</sup>.

Los STT avanzados o metastáticos a menudo son tratados con quimioterapia. En la mayoría de casos, la quimioterapia se administra con intención paliativa para reducir el tamaño del tumor, disminuir la sintomatología y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. En la actualidad, en el Estado español hay disponibles un total de 8 agentes anticancerosos en el contexto de STT. En concreto se trata de la doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, dacarbacina, melfalán, vincristina, imatinib<sup>a</sup> y sunitinib<sup>b</sup>.

Los únicos agentes que han demostrado tasas de respuesta superiores al 20% han sido la doxorubicina, el epirubicina y la ifosfamida, todos en monoterapia, siendo la doxorubicina el fármaco con las tasas más altas (15%-35%)<sup>1</sup>. Diversos ensayos clínicos han comparado la eficacia de la doxorubicina con el epirubicina<sup>16,17</sup> y con la ifosfamida<sup>18</sup>. De acuerdo con los resultados, el epirubicina es menos cardiotoxico que la doxorubicina pero presenta tasas de respuesta inferiores. Con respecto a la ifosfamida, se han observado tasas de respuesta similares a las de la doxorubicina pero presenta un riesgo más elevado de aparición de acontecimientos adversos.

La doxorubicina en monoterapia se considera el tratamiento de elección en Europa en pacientes con enfermedad avanzada o metastática<sup>2,9,12</sup>. No obstante, en ocasiones se utiliza también combinada con ifosfamida, especialmente en los EE.UU.<sup>5</sup>. La ifosfamida en monoterapia es el tratamiento de segunda línea en pacientes que no han respondido a doxorubicina o de primera línea en aquellos en quien no está indicada<sup>2,9,12</sup>.

Diversos grupos cooperativos han estudiado también el papel del tratamiento combinado<sup>c</sup> en pacientes con STT avanzado y/o metastático. Según un metanálisis de la Cochrane<sup>19</sup>, el tratamiento combinado permite obtener tasas de respuesta superiores a las de la doxorubicina en monoterapia, pero esta mejora se considera marginal. Por otra parte, el tratamiento combinado no mejora la supervivencia global y aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos. Se ha estudiado también el papel de la gemcitabina en monoterapia o combinada con docetaxel<sup>20</sup> y otros citostáticos con resultados más o menos favorables<sup>1</sup>. No obstante, la indicación no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

### **Trabectedina**

La trabectedina (Yondelis®) es un agente anticancerígeno aislado de *Ecteinascidia turbinata*, un organismo de origen marino. Químicamente pertenece al grupo de las ecteinascidinas, un subgrupo de compuestos con estructura tetrahidroisoquinolina que interacciona con el surco menor de la molécula de ADN. Se desconoce su mecanismo exacto de acción pero ha demostrado actividad en una amplia gama de cánceres,

---

<sup>a</sup> El imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, solo está disponible para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de la estroma gastrointestinal (GIST) no operable y/o metastático kit (CD 117) positivos. También está disponible para pacientes con dermatofibrosarcoma protuberante.

<sup>b</sup> El sunitinib, otro inhibidor de la tirosina cinasa, está indicado para pacientes con GIST que no han respondido o no toleran el imatinib.

<sup>c</sup> Las combinaciones estudiadas incluyeron vindesina, estreptozocina, ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbacina, mitomicina-C y cisplatín; vincristina y ciclofosfamida; y vincristina, ciclofosfamida y dacarbacina.

incluyendo sarcomas, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y melanoma. Fue aprobada por la EMEA, bajo condiciones excepcionales, en septiembre de 2007 para el tratamiento en monoterapia de pacientes con STT adelantado que no hayan respondido a antraciclinas e ifosfamida o en quienes estas no estén indicadas. Previamente había recibido designación como medicamento huérfano para esta misma indicación.

Los datos de eficacia disponibles provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado de fase II no publicado en pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma (L-sarcomas) en progresión o recaída después del tratamiento con antraciclinas e ifosfamida. Previamente se había evaluado el papel de la trabectedina en 3 ensayos clínicos de fase II no comparativos. El análisis conjunto de los 3 estudios sugirió la mayor eficacia de la trabectedina en liposarcomas y leiomiomasarcomas por comparación a otros tipos histológicos. Los resultados fueron presentados a la EMEA pero se consideraron insuficientes para la obtención de la autorización de comercialización.

La trabectedina es un fármaco de uso hospitalario que se presenta en viales de 0,25 mg (CNM 659927) y 1 mg (CNM 659928) con pulso para reconstitución y un precio de adquisición (PVL, IVA incluido) de 551,2 € y 2.073,8 €, respectivamente. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> por perfusión intravenosa (preferentemente por vía central) de 24 horas cada 3 semanas. De acuerdo con las indicaciones de la ficha técnica (apartado 6.6 de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) el volumen final de la bolsa de perfusión tiene que ser  $\geq 500$  ml si se administra por vía central o  $\geq 1.000$  ml si se administra por vía periférica. Este volumen no es compatible con las bombas de perfusión portátiles disponibles en el mercado y por este motivo se ha estado administrando a pacientes ingresados.

No obstante, con fecha de 27 de marzo de 2009, la Comisión Europea aprobó la modificación de la ficha técnica de la trabectedina. De acuerdo con esta, la trabectedina puede disolverse en un volumen total de perfusión de  $\geq 50$  ml cuando se administre por vía central, ahora sí compatible con las bombas de perfusión portátiles. La modificación no afecta al volumen de perfusión cuando la administración se haga por vía periférica (comunicación personal PharmaMar el 30 de marzo de 2009).

### ***La trabectedina en Cataluña***

En Cataluña, la trabectedina se ha administrado en bombas de infusión en la dosis recomendada de 1,5 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 24 horas, mayoritariamente a pacientes hospitalizados (ingreso de 36-48 horas). A raíz de la modificación de la ficha técnica se espera que la mayoría de pacientes con STT reciban trabectedina de manera ambulatoria con bombas de perfusión portátiles.

Se ha estimado que el número de pacientes con STT avanzado o metastático susceptible de recibir trabectedina anualmente en Cataluña es de 27, cifra que se espera que se mantenga constante en el tiempo mientras no aparezcan en el mercado nuevos tratamientos de primera línea más eficaces y los pacientes tratados no tengan otros STT diferentes a

leiomiomasarcoma y liposarcoma<sup>d</sup>. Si se asume el coste de adquisición de 551,2 € y 2.073,8 € de los viales de 0,25 mg y 1 mg, respectivamente, y una dosis redondeada a 2,50 mg/ciclo y 5 ciclos de tratamiento, se estima que el coste del tratamiento con trabectedina<sup>e</sup> es de 42.142 € y 28.378 € para pacientes ingresados y ambulatorios, respectivamente (1.137.834€ y 766.206€ por el total de pacientes tratados en Cataluña).

---

<sup>d</sup> Cálculo estimado a partir de los datos de ventas de trabectedina entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2008 (156 viales de 0,25 mg y 302 viales de 1 mg) cedidas por PharmaMar. Se ha asumido una dosis constante de 2,55 mg y 5 ciclos por paciente hasta la progresión de la enfermedad

<sup>e</sup> Para pacientes ingresados se ha considerado un ingreso de 36 h (precio unitario medio del alta hospitalaria modulada por complejidad: 2.119,24 €/ ingreso<sup>21</sup>). Para pacientes ambulatorios se han considerado 2 ingresos por ciclo (precio unitario ingreso para centros de complejidad 4: 213, 06 €)<sup>21</sup>. El coste no incluye el precio de las bombas de infusión, que son reutilizables, el tiempo de preparación de farmacia ni la premedicación con antieméticos.

## **OBJETIVOS**

---

- 1) Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia de la trabectedina en pacientes con STT avanzado y/o metastático que no han respondido a antraciclinas e ifosfamida o en quien estas no están indicadas.
- 2) Definir los criterios de indicación de trabectedina en pacientes con STT avanzado y/o metastático de acuerdo con la evidencia científica disponible en el ámbito público del CatSalut.

## **METODOLOGÍA**

---

Revisión sistemática de la evidencia científica. La descripción detallada de la metodología aplicada en la elaboración de este documento se puede consultar en el Anexo 2.

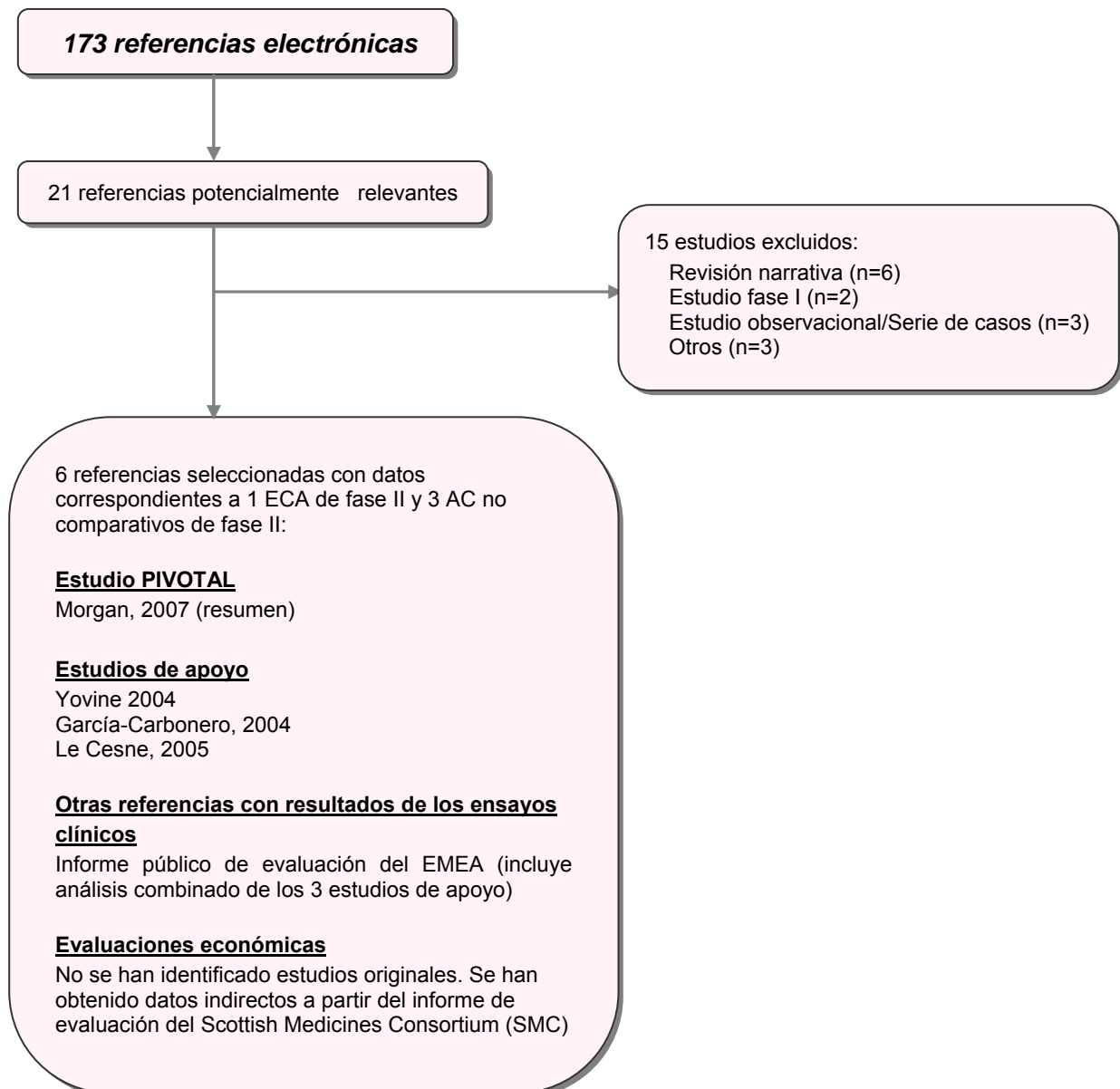
# RESULTADOS

---

## Identificación de estudios

El proceso de selección de estudios se presenta en la Figura 1.

**Figura 1. Selección de estudios**



## Resumen de la evidencia científica

### **Estudios incluidos**

Se ha identificado 1 estudio aleatorizado de fase II<sup>f</sup> en pacientes con leiomiocarcinoma o liposarcoma y tratamiento quimioterápico previo<sup>22</sup>. Los resultados no se han publicado en ninguna revista de revisión de expertos (*peer-review*). No obstante, tanto las características como los resultados del estudio se describen con detalle en el informe público de evaluación de la EMEA<sup>23</sup>, que ha constituido la fuente principal de información de esta revisión. Se han identificado también 3 ensayos clínicos no comparativos de fase II en pacientes con STT avanzado o metastático y tratamiento quimioterápico previo<sup>24-26</sup>.

No se han localizado evaluaciones económicas originales de la trabectedina ni el laboratorio farmacéutico ha entregado documentación con respecto a eso. Se ha identificado, sin embargo, un análisis crítico del modelo económico elaborado por PharmaMar y presentado al Scottish Medicines Consortium<sup>27</sup>.

*[Nota: Durante el proceso de revisión del presente documento se ha identificado un borrador del informe de evaluación del NICE. Se trata del documento sometido a consulta pública. Dado que no se trata de un documento definitivo se ha incluido en la revisión. El documento se puede consultar en web del NICE<sup>g</sup>]*

### **Características principales de los estudios**

En la **Tabla 2** se presentan las características principales de los estudios incluidos.

Todos los estudios incluyeron una rama de tratamiento con trabectedina 1,5 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas (a partir de ahora **q3wk 24 h**). El estudio pivotal incluyó también una rama de tratamiento (grupo comparativo) en la cual se administró trabectedina 0,58 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 3 horas los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (a partir de ahora **qwk 3 h**). Todos los estudios permitieron la modificación de dosis según parámetros bioquímicos y hematológicos de recuperación definidos por protocolo y se administró profilaxis antiemética con 10-20 mg de dexametasona. El tratamiento se administró hasta la salida de los pacientes del estudio por abandono, indicación de cirugía o radioterapia, toxicidad, progresión de la enfermedad o muerte.

El estudio pivotal incluyó a 270 pacientes (134 en la pauta q3wk 24 h y 136 en la pauta qwk 3 h), principalmente con leiomiocarcinoma (65,8%). Los estudios no comparativos incluyeron a 183 pacientes (rango 54-104 pacientes) con diferentes subtipos histológicos de STT además de leiomiocarcinoma y liposarcoma si bien, en términos globales, representaron los subtipos más frecuentes (55%). El estudio de Le Cesne<sup>26</sup> incluyó a algunos pacientes con GIST pero los resultados se analizan por separado. Los pacientes se estratificaron según el número de agentes o líneas de quimioterapia previas recibidas y según el subtipo histológico y los criterios de evaluación de respuesta utilizados en los estudios de Yovine<sup>24</sup> y Le Cesne<sup>26</sup>, respectivamente.

---

<sup>f</sup> Estudio pivotal en que se basa la aprobación de comercialización de la trabectedina.

<sup>g</sup> <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=44723>

El objetivo principal del estudio pivotal<sup>23</sup> fue la definición de la mejor pauta posológica de trabectedina en pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma (1,5 mg/m<sup>2</sup> q3wk 24 h enfrente de 0,58 mg/m<sup>2</sup> qwk 3 h). No obstante, después de haber incluido a 80 pacientes y haberse observado resultados más favorables en la pauta q3wk 24 h, el laboratorio presentó una enmienda al protocolo a raíz de la cual el objetivo principal del estudio pasó a ser comparación del tiempo hasta la progresión (TTP de las siglas en inglés de *time-to-progression*)<sup>h</sup>. Coincidiendo con la enmienda, se ofreció también a los pacientes de la pauta qwk 3 h que todavía no habían progresado la posibilidad de pasar a la pauta q3wk 24 h. El tamaño mostral se recalculó para adaptarse al nuevo objetivo. El estudio incluyó también la medida de la supervivencia libre de progresión (PFS de las siglas en inglés de *progression free survival*)<sup>i</sup> y la supervivencia global (OS de las siglas en inglés de *overall survival*)<sup>j</sup>. El objetivo de los estudios no comparativos<sup>24-26</sup> fue la seguridad del fármaco y, secundariamente, la medida de la tasa de respuesta (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y tasa de respuesta objetiva) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>k</sup>.

Los resultados de tiempo hasta la progresión del estudio pivotal corresponden a la muestra de 270 pacientes (134 en la pauta qwk 3 h y 136 en la pauta q3wk 24 h) y los de la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta a una muestra de 266 pacientes (134 en la pauta qwk 3 h y 132 en la pauta q3wk 24 h). Los resultados corresponden a los análisis sin censura (análisis conservador) de los pacientes que cambiaron de grupo después de la enmienda.

La edad media de los pacientes (57,2% mujeres) osciló entre los 48 años<sup>24,25</sup> y los 53 años<sup>23,26</sup> (rango: 18-92 años). La media de ciclos de trabectedina administrados por paciente fue de 5 y 2,6 en el estudio pivotal y los estudios no comparativos, respectivamente. No se dispone de información sobre el tiempo de seguimiento en el estudio pivotal pero en los estudios no comparativos osciló entre los 26 y los 38,6 meses.

El 59% de los pacientes de los estudios no comparativos habían recibido como mínimo tratamiento quimioterápico y el 41% habían recibido dos o más tratamientos quimioterápicos. En el 96% el tratamiento quimioterápico incluyó antraciclina y en el 69%, ifosfamida. En el estudio pivotal, el 62% de los pacientes no había respondido a otros citostáticos además de doxorubicina e ifosfamida.

### **Calidad metodológica de los estudios**

El estudio pivotal en que se basa la aprobación de la trabectedina es un ensayo clínico aleatorizado y abierto (pero medida de la respuesta centralizada por radiólogos

---

<sup>h</sup> Se define TTP como el tiempo entre la aleatorización y la primera evidencia de progresión de la enfermedad o muerte por esta.

<sup>i</sup> Se define PFS como el tiempo entre la aleatorización y la fecha de progresión de la enfermedad.

<sup>j</sup> Se define OS como el tiempo entre la aleatorización y la fecha de muerte.

<sup>k</sup> Los criterios de la OMS definen "respuesta completa" como la completa desaparición de todas las lesiones mesurables (confirmado a las 4 semanas); "respuesta parcial" como la disminución de más del 50% del tamaño de una lesión sin que se produzca un aumento superior al 25% en otra lesión (confirmado a las 4 semanas); "enfermedad estable" como cuando no se cumplen los criterios de respuesta completa y respuesta parcial; y "progresión de la enfermedad" como el aumento de como mínimo el 25% de una lesión y no evidencia previa de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable. Se define "respuesta objetiva" como la suma de respuestas completas y respuestas parciales

independientes siguiendo las recomendaciones de la EMEA<sup>23</sup>) de fase II que compara dos pautas de administración de trabectedina. Se considera que desde el punto de vista metodológico se trata de un estudio de calidad moderada. No obstante, los resultados de eficacia se tienen que interpretar con precaución por el uso del TTP como medida principal de eficacia, que no se ha demostrado que sea una medida de beneficio clínico en el contexto del STT; la fase de desarrollo clínico en que se enmarca (no se trata de un estudio confirmatorio si bien hay que destacar que la muestra de pacientes incluidos es superior a la de estudios de fase II clásicos); la no inclusión de un grupo comparativo con tratamiento estándar de apoyo o placebo; y el cambio de objetivo una vez iniciado el estudio.

Los estudios no comparativos tienen un riesgo elevado de sesgo y los resultados tienen que ser nuevamente interpretados con precaución.

**Tabla 2. Características principales de estudios con trabectedina en pacientes con STT avanzado o metastático**

<b>Característica</b>	<b>Yovine et al. (2004)<sup>24</sup></b>	<b>García-Carbonero (2004)<sup>25</sup></b>	<b>Le Cesne et al. (2005)<sup>26</sup></b>	<b>ET473-ST5-201<sup>23</sup></b>
<b>Diseño</b>	Ensayo clínico de fase II	Ensayo clínico de fase II	Ensayo clínico de fase II	Ensayo clínico de fase II
<b>Características estudio</b>	No comparativo Abierto Multicéntrico (Francia)	No comparativo Abierto Multicéntrico (EE.UU.)	No comparativo Abierto Multicéntrico (Europa)	Aleatorizado* Abierto** Multicéntrico * Proceso centralizado según ECOG ** Pero análisis centralizado e independiente
<b>Objetivos</b>	Principal: seguridad Secundario: eficacia	Principal: seguridad Secundario: eficacia	Principal: seguridad y tolerabilidad Secundario: eficacia	Principal: eficacia Secundario: seguridad y farmacocinética
<b>Población</b>	STT	STT	STT	STT (sólo leiomiomasarcoma y liposarcoma)
<b>Criterios de inclusión</b>	STT recurrente avanzado o metastático dentro de 6 meses posteriores a tratamiento previo; ≥ 18 años; mínimo una línea de tratamiento (monoterapia o QTA combinada); lesiones medibles; recuperación total a la toxicidad del tratamiento previo; ECOG 0-1; función medular, hepática y renal normal	STT recurrente avanzado o metastático ≥ 18 años; IQ o QTA 4≥ semanas; lesiones medibles no irradiadas; ECOG 0-1; función medular, hepática y renal normal; esperanza de vida >3 meses	STT recurrente avanzado o metastático ≥ 18 años; 1 línea de QTA previa combinada o 2 de agentes en monoterapia; lesiones definidas, medibles y no irradiadas; no tratamiento antitumoral concomitante; ECOG 0-1; no enfermedad cardiovascular importante; función medular, hepática y renal normal	Leiomiomasarcoma o liposarcoma metastático o localmente avanzado; enfermedad en progresión o recaída después del tratamiento con antraciclinas e ifosfamida; ≥18 años; mínimo una lesión medible; ECOG 0-1; función medular, hepática y renal normal

Característica	Yovine et al. (2004) <sup>24</sup>	García-Carbonero (2004) <sup>25</sup>	Le Cesne et al. (2005) <sup>26</sup>	ET473-ST5-201 <sup>23</sup>
<b>Criterios de exclusión</b>	QTA 4 semanas antes de la inclusión; cáncer previo; tratamientos experimentales 30 días antes inclusión; 50% de afectación del hígado metastático; cualquier condición médica grave, embarazo o lactancia	GIST, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, carcinosarcoma, sarcoma de Kaposi, mesotelioma; embarazo o lactancia; enfermedad psiquiátrica o enfermedad grave no controlada; neoplasia previa; mal cumplimiento	Mesotelioma, condrosarcoma, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma embrional, dermatofibrosarcoma	No se describen
<b>Intervención (n)</b>	Trabectedina 1,5 mg/m <sup>2</sup> x 24 h c/3 semanas (54)	Trabectedina 1,5 mg/m <sup>2</sup> x 24 h c/3 semanas (36)	Trabectedina 1,5 mg/m <sup>2</sup> x 24 h c/3 semanas (104)	Trabectedina 1,5 mg/m <sup>2</sup> x 24 h c/3 semanas (134) Trabectedina 0,58 mg/m <sup>2</sup> x 3 h c1, 8, 15 c/4 semanas (136)
<b>Variables principales de resultado</b>	Tasa respuesta	Tasa respuesta	Efectos adversos	Tasa respuesta (pre-enmienda) TTP (postenmienda)
<b>Variables secundarias de resultados</b>	Duración de la respuesta; PFS, OS, efectos adversos; farmacocinética	TTP, OS, efectos adversos, farmacocinética	Tasa de respuesta, duración de la respuesta, TTP, OS	PFS, OS
<b>Análisis</b>	ITT	ITT	ITT/ ITT modificado	ITT
<b>Tiempo medio de seguimiento</b>	26 meses	38,6 meses	34 meses	No se indica
<b>Pérdidas</b>	0	1	0	13 (7 pauta 24 h; 6 pauta 3 h)
<b>Características pacientes</b>	45,5% hombres; edad media: 48 años (rango 22-71); 48% ECOG 0; tiempo desde el DX: 25,1 meses; tiempo desde el último tratamiento: 2,27 meses; IQ por tumor primario o metástasis: 100%	39% hombres; edad media: 48 años (rango 19-68) (61% 40-60); 58% ECOG 0	50,1% hombres; edad media: 53 años (rango 18-92); 36,5% ECOG 0	47% hombres; edad media: 53 años (rango 20-80); ECOG 0: 49,6%; edad en el DX: 50 años; tiempo desde el DX hasta la primera metástasis: 52,7% ≤12 meses; 47,3% >12 meses; tiempo desde la progresión a la aleatorización: 1,3 meses

DX: diagnóstico; GIST: sarcoma de la estroma gastrointestinal; IQ: intervención quirúrgica; OS: supervivencia global; PFS: supervivencia libre de progresión; QTA: quimioterapia; STT: sarcoma de tejidos blandos; TTP: tiempo hasta la progresión

## Eficacia de la trabectedina en STT avanzado o metastático

### Estudio pivotal<sup>22,23</sup>

A continuación se presentan los resultados del estudio según la variable de resultado.

## TIEMPO HASTA LA PROGRESIÓN

El tiempo hasta la progresión fue significativamente superior en los pacientes de la pauta q3wk 24 h (3,7 meses; IC95% 2,1-5,4) comparado con la pauta qwk 3 h (2,3 meses; IC95% 2,0-3,5) (Log Rank 4,698;  $p=0,0302$ ) con un *hazard ratio*<sup>1</sup> de 0,734 ( $p=0,0320$ ) a favor de la pauta q3wk 24 h (Tabla 3). El porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad a los 3 y 6 meses fue superior en la pauta q3wk 24 h pero las diferencias entre ramas en los dos puntos de corte no son estadísticamente significativas (IC 95% solapados).

**Tabla 3. Tiempo hasta la progresión de la trabectedina en STT avanzado o metastático (L-sarcomas)**

Variable de eficacia	qwk 3 h (n=134)	q3wk 24 h (n=136)	LR* (p-valor) HR* (p-valor)
<b>TTP, meses (revisión independiente)</b>			
Número de acontecimientos, n (%)	102 (76,1)	104 (76,5)	
Mediana (IC95%)	2,3 (2,0-3,5)	3,7 (2,1-5,4)	LR: 4,698 (0,0302)**
No progresión a los 3 meses, % (IC95%)	45,1 (36,3-53,9)	53,4 (44,6-62,2)	HR: 0,734 (0,0320)
No progresión a los 6 meses, % (IC95%)	27,3 (19,0-35,6)	37,2 (28,4-46,0)	

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LR: *log rank*; TTP: tiempo hasta la progresión. Datos de TTP de toda la muestra aleatorizada (n=270); \* *Log rank* y *hazard ratio* de las curvas TTP qwk 3 h frente de q3wk 24 h; \*\* Nivel de significación establecido en 0,0340 después de 206 acontecimientos

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

La supervivencia libre de progresión fue superior en la pauta de q3wk 24 h (3,5 meses; IC95% 2,0-4,5) comparada con la pauta qwk 3 h (2,1 meses; IC95% 1,9-3,4), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Log rank  $p=0,243$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4. Supervivencia libre de progresión de la trabectedina en STT avanzado o metastático (L-sarcomas)**

Variable de eficacia	qwk 3 h (n=134)	q3wk 24 h (n=132)	p-valor LR
<b>PFS, meses</b>			
Mediana (IC95%)	2,1 (1,9-3,4)	3,5 (2,0-4,5)	
PFS a los 3 meses, % (IC95%)	45,1 (35,2-55,0)	50,2 (40,3-60,1)	0,243
PFS a los 6 meses, % (IC95%)	26,9 (17,6-36,2)	34,6 (24,5-44,7)	
PFS a los 12 meses, % (IC95%)	5,2 (0-11,6)	11,5 (2,8-20,2)	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; LR: *log rank*; PFS: supervivencia libre de progresión

<sup>1</sup> La *hazard ratio* es una medida de resultado sobradamente utilizada en el análisis de supervivencia. Su interpretación es más próxima al riesgo relativo. Se obtiene como resultado de exponenciar el coeficiente resultante de la regresión de Cox.

## SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global fue superior en la pauta de q3wk 24 h (16,7 meses; IC95% 12,2-no alcanzado) comparada con la pauta qwk 3 h (11,8 meses; IC95% 8,9-14,9), pero nuevamente la diferencia no fue estadísticamente significativa (*log rang* p= 0,213) (Tabla 5).

**Tabla 5. Supervivencia global (OS) de la trabectedina en STT avanzado o metastático (L-sarcomas)**

Variable de eficacia	qwk 3 h (n=134)	q3wk 24 h (n=132)	p-valor LR
<b>PFS, meses</b>			
Mediana (IC95%)	11,8 (8,9-14,9)	16,7 (12,2-na)	0,213
OS a los 3 meses, % (IC95%)	74,8 (65,9-83,7)	50,2 (73,4-89,0)	
OS a los 6 meses, % (IC95%)	49,4 (37,9-60,9)	61,6 (50,5-72,6)	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; LR: *log rank*; Na: no alcanzado; OS: supervivencia global

A petición de la EMEA, el laboratorio también presentó datos de supervivencia global censurando a los pacientes que habían cambiado de grupo (la fecha de la censura corresponde a la fecha del cambio de grupo). El 32,1% (43) de los pacientes del grupo qwk 3 h pasó al grupo q3wk 24 h y el 4,4% (6) de los pacientes del grupo q3wk 24 h pasó al grupo qwk 3 h. Los resultados muestran un aumento de la diferencia de la supervivencia global entre grupos.

## TASA DE RESPUESTA

No se observó ninguna respuesta completa. Sí, en cambio, se observaron un total de 5 respuestas parciales (1 en el grupo qwk 3 h y 4 en el grupo q3wk 24 h). El número de pacientes con enfermedad estable fue superior en el grupo qwk 3 h (Tabla 6). Todos los intervalos de confianza del 95% se solapan entre grupos de comparación (datos no mostrados).

**Tabla 6. Tasa de respuesta de la trabectedina en STT avanzado o metastático (L-sarcomas)**

Variable de eficacia	qwk 3 h (n=134)	q3wk 24 h (n=132)
<b>Tasa de respuesta</b>		
Respuesta parcial, n (%)	1 (0,7)	4 (3,0)
Enfermedad estable, n (%)	46 (34,3)	55 (41,7)
Progresión, n (%)	53 (39,6)	42 (31,8)
No evaluable, n (%)	34 (25,4)	31 (23,5)
Respuesta parcial + enfermedad estable, n (%)	47 (35,1)	59 (44,7)

## Estudios no comparativos de apoyo

Globalmente, sólo se observó 1 respuesta completa y 12 respuestas parciales en los 189 pacientes que recibieron tratamiento. La mayoría de pacientes tenían enfermedad estable o habían progresado (Tabla 7).

**Tabla 7. Tasa de respuesta de la trabectedina en STT avanzado o metastático**

Estudio	n	Respuesta completa (%)	Respuesta parcial (%)	Respuesta menor (%)	Enfermedad estable (%)	Respuesta objetiva (%)	Tasa de control tumoral (%)
Yovine <sup>24</sup>	54	0 (0)	2 (3,7)	4 (7,4)	18 (33,4)* 9 (16,7)**	2 (3,7)	24 a≥ 6 meses
García-Carbonero <sup>25</sup>	36	1 (2,7)	2 (5,5)	2 (5,5)	NE	3 (8,3)	NE
Le Cesne <sup>26</sup>	99	0 (0)	8 (8,1)	NE	45 (45,5)	8 (8,1)	53,6

NE: no especificado. \*≥2 meses y < 6 meses, \*\* 6≥ meses

Los resultados de los tres estudios (n=183) se combinaron<sup>28</sup>. El análisis muestra una tasa global de respuesta del 7,7% y una tasa de control tumoral del 51% (datos no mostrados). La mediana de la supervivencia fue de 10,3 meses y la supervivencia a un año del 48%. La tasa de estabilización de la enfermedad fue similar en pacientes que habían progresado después del tratamiento combinado con doxorubicina e ifosfamida comparada con la de pacientes que habían recibido tratamiento en monoterapia. La supervivencia libre de progresión no se vio afectada por la carga tumoral previa al principio del tratamiento. Los resultados de las variables secundarias de los tres estudios no comparativos se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8. Variables de supervivencia de la trabectedina en STT avanzado o metastático**

Estudio	Mediana TTP/PFS (meses)	TTP/PFS a 3 meses (%)	TTP/PFS a 6 meses (%)	TTP/PFS a 12 meses (%)	Mediana OS (meses)	OS a 12 meses (%)
Yovine <sup>24</sup>	1,9/NE	38,8/NE	24,1/NE	NE/NE	12,8	NE
García-Carbonero <sup>25</sup>	1,7/NE	NE/NE	NE/NE	9,4*/NE	12,1	53,1
Le Cesne <sup>26**</sup>	3,5/NE	52/NE	29/NE	17/NE	9,3	42

NE: no especificado; OS: supervivencia global; PFS: supervivencia libre de enfermedad; TTP: tiempo hasta la progresión

\* Estimación de los autores

\*\* Incluye toda la muestra del estudio (n=104)

## Seguridad de la trabectedina en STT avanzado o metastático

Los datos de seguridad de la trabectedina descritos en el informe de la EMEA provienen del análisis de diferentes fuentes:

- Base de datos de 569 pacientes tratados con trabectedina en la dosis recomendada (1,5 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas) en ensayos clínicos hasta abril de 2007. Se incluyen los datos de pacientes con tipo de cáncer incluido el STT, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal.
- Base de datos de seguridad integrada que incluye datos de 1.018 pacientes con cáncer que han recibido trabectedina en ensayos clínicos de fase II (511 de estos pacientes han recibido trabectedina en la dosis recomendada). El número medio de ciclos de los pacientes de esta base de datos es de 2 (rango 1-38).

### ***Acontecimientos adversos***

El 91% de los 569 pacientes tratados con trabectedina en la dosis recomendada experimentaron alguna reacción adversa de cualquier grado. Se espera que aproximadamente el 40% de pacientes presente reacciones adversas de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) y de cualquier grado fueron: náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia y aumento de las concentraciones de AST/ALT.

El aumento de las concentraciones de AST y ALT se registraron en el 38% y 44% de los pacientes, respectivamente. Aumentos de grado 4 se observaron en el 3% y el 7% de pacientes, respectivamente. En la mayoría de casos los episodios se resolvieron completamente o se consideraron de grado 1 antes del día 14-15.

La neutropenia se observó en el 77% de los pacientes. La neutropenia de grado 3 o 4 se observó en el 26% y el 24% de los pacientes, respectivamente. Sólo el 2% de los casos fueron de neutropenia febril.

En la base de datos de seguridad integrada entre el 49% y el 57% de los pacientes experimentaron algún acontecimiento adverso de grado 3 o 4. Aproximadamente el 66% de éstos se relacionaron con la administración de trabectedina. Los acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con la trabectedina descritos con más frecuencia fueron: neutropenia, elevación de las concentraciones de AST/ALT, náuseas, fatiga, astenia, vómitos y trombocitopenia.

### ***Acontecimientos adversos graves***

Un 28% de los pacientes tratados con trabectedina presentaron  $\geq 1$  acontecimiento adverso grave con independencia del grado y la relación de causalidad. El porcentaje fue similar con independencia de la pauta administrada. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes fueron: disnea, vómitos, náusea, pirexia y dolor abdominal. El 7% de los pacientes de la pauta de trabectedina q3wk 24 h presentaron algún acontecimiento adverso grave relacionado con la trabectedina.

El 3% (n=30) de los pacientes de la base de datos de seguridad integrada murieron por un acontecimiento adverso durante el tratamiento o en los 30 días posteriores a la administración de la última dosis. En la base de datos de 569 pacientes se registraron acontecimientos adversos con resultados de muerte en 1,9% de los casos. Todos fueron el resultado de combinaciones de diferentes acontecimientos incluidos la pancitopenia, neutropenia febril, sepsia, alteración hepática, insuficiencia renal y rabdomiolisis.

La rabdomiolisis se asoció a muerte en 5 pacientes (0,5%) de la base de datos integrada de seguridad (n=1.018 pacientes). Ninguna de estas muertes no se registró en el estudio pivotal.

## **Eficiencia de la trabectedina en STT avanzado o metastático**

No se ha localizado ningún estudio original sobre la eficiencia de la trabectedina en pacientes con STT avanzado o metastático. Se ha localizado un informe de evaluación del Scottish Medicines Consortium (SMC) que hace un análisis crítico del modelo económico presentado por el mismo laboratorio farmacéutico<sup>27</sup>.

El informe del SMC presenta muy pocos datos de las características del modelo económico. De la información disponible, se extrae que se trata de un análisis coste-efectividad y coste-utilidad que calcula el coste (£) por año de vida ganado y el coste por año de vida ajustado por calidad de la trabectedina comparado con el tratamiento en fase terminal en pacientes con STT avanzado o metastático recurrente después del tratamiento con doxorubicina e ifosfamida. Los análisis se basan en los datos de eficacia obtenidos en el estudio aleatorizado de fase II y los resultados de una revisión bibliográfica previa (no se detallan datos). El modelo asume una ganancia de 1,06 años de vida con trabectedina y un horizonte temporal igual a la esperanza de vida de los pacientes.

De acuerdo con los resultados, el coste de la trabectedina es de £ 21.257 por año de vida ganado y de £ 29.954 por año de vida ajustado por calidad.

Los autores del informe cuestionan muchas de las asunciones del modelo así como la adecuación de los diferentes análisis de sensibilidad y estiman que el coste por año de vida ajustado por calidad de la trabectedina es como mínimo igual o superior a £ 40.000, cifra superior al umbral de aceptabilidad establecido en el Reino Unido (£ 30.000 por año de vida ajustado por calidad).

### ***Coste incremental de la trabectedina comparada con otras alternativas de tratamiento***

No hay alternativas de tratamiento aprobadas para pacientes que no responden a antraciclinas e ifosfamida.

En la Tabla 9 se presenta el coste incremental de la administración de trabectedina en la dosis recomendada frente de gemcitabina (900 mg/m<sup>2</sup>) + docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) días 1 y 8 cada 3 semanas. Se presenta el coste incremental estimado en euros (mayo 2008). Se recuerda de que esta pauta no está aprobada para el tratamiento de STT y sólo se utiliza a título comparativo.

**Tabla 9. Comparación de costes de la trabectedina frente de otras alternativas de tratamiento**

<b>Esquema de tratamiento</b>	<b>Coste por ciclo</b>	<b>Coste tratamiento*</b>	<b>Coste incremental diferencial</b>
Trabectedina	5.250 €	26.250 €**	
Gemcitabina + docetaxel	1.510,4 €	13.593,6 €***	12.658,4 €

\* Número de ciclos según la mediana de supervivencia libre de progresión (3,5 meses) del estudio pivotal

\*\* Número de ciclos según la mediana de supervivencia libre de progresión (6,2 meses) del estudio de Maki et al.<sup>29</sup>

\*\*\* Número de ciclos igual que los de trabectedina

## EVALUACIÓN COMPARADA

---

En la evaluación comparada se ha valorado la idoneidad de la población estudiada, el comparador utilizado, los resultados de eficacia y de seguridad y de eficiencia. También se incorporan datos de otras fuentes de información para complementar los resultados.

### Población

La EMEA ha aprobado el uso de la trabectedina para el tratamiento de pacientes con STT avanzado o metastático y buen estado de salud (ECOG 0-1) que no hayan respondido al tratamiento con antraciclinas e ifosfamida o en quien éstas no estén indicadas. No obstante, el estudio en que se basa su aprobación sólo incluyó pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma en los cuales estudios previos sugerirían mayor eficacia comparado con otros subtipos histológicos. Debido a la gran heterogeneidad que caracteriza los STT, se considera que los datos disponibles no permiten generalizar los resultados a toda la población de pacientes con STT.

No se han realizado estudios en población pediátrica ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

---

Pacientes con sarcoma de tejidos blandos como población	ADECUADO	<b>NO ADECUADO</b>	NO VALORABLE
---	----------	--------------------	--------------

---

### Comparador

No se han identificado estudios que comparen la trabectedina con otras alternativas de tratamiento, incluidos el tratamiento de apoyo, placebo u otros agentes anticancerosos. Los únicos datos comparados provienen del estudio pivotal que, como se ha expuesto con anterioridad, compara la eficacia de dos pautas de administración de trabectedina.

Dos agentes anticancerosos están actualmente disponibles para el tratamiento de subtipos específicos de STT, en concreto el imatinib (Glivec®) y el sunitinib (Sutent®), pero estos no se consideran comparadores adecuados de la trabectedina en el contexto de esta evaluación.

Aunque la trabectedina es el primer fármaco aprobado para pacientes con STT avanzado o metastático que progresan o no responden a doxorubicina e ifosfamida, se considera necesario disponer de datos que comparen directamente la trabectedina enfrente de placebo o el tratamiento estándar de apoyo para conocer el valor añadido de la trabectedina en esta población de pacientes. No se han identificado estudios comparativos activos en la principal base de datos de ensayos clínicos de los EE.UU.<sup>m</sup>.

---

Trabectedina qwk 3 h como comparador	ADECUADO	<b>NO ADECUADO</b>	NO VALORABLE
--------------------------------------	----------	--------------------	--------------

---

---

<sup>m</sup> <http://clinicaltrials.gov>

## Eficacia

La trabectedina ha sido aprobada en circunstancias excepcionales. Esta modalidad de aprobación se concede a los fármacos cuando, en el momento de la solicitud de comercialización, no es posible aportar datos completos de eficacia y seguridad en la población a la cual van dirigidos por causa de la rareza de la indicación estudiada, el conocimiento limitado disponible sobre la enfermedad de estudio o por problemas éticos a la hora de recoger los datos. En casos como estos, el laboratorio está obligado a presentar información adicional a la EMEA sobre aspectos clínicos de los fármacos hasta que la aprobación pueda convertirse en una normal.

Los datos de eficacia de la trabectedina provienen de un ensayo clínico aleatorizado de fase II que compara dos pautas de administración en 270 pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma, con buen estado de salud, en progresión o refractarios a doxorubicina e ifosfamida.

No se han establecido todavía qué criterios principales de valoración (*endpoints*) reflejan mejor los beneficios del tratamiento sistémico en pacientes con STT, caracterizado por su carácter poco sensible al tratamiento quimioterápico<sup>28</sup>. Tradicionalmente, la medida de eficacia en ensayos de fase II con agentes antitumorales se basa en la medida de la tasa de respuesta, pero en el caso de fármacos no citoreductores la estabilización de la enfermedad se considera una medida más adecuada de la actividad biológica. En el contexto del STT avanzado o metastático, se recomienda el uso de la supervivencia libre de progresión a los 3 y 6 meses del comienzo del tratamiento como variable principal de estudios de fármacos no citotóxicos<sup>30</sup>. Aunque esta es la variable principal de eficacia del estudio pivotal (una vez aceptada la enmienda al protocolo), hay que recordar que se trata de un ensayo clínico de fase II cuyos resultados se tienen que demostrar en ensayos clínicos comparativos de fase III con suficiente muestra y potencia.

Se considera que los datos de eficacia de la trabectedina son indicativos de actividad en el contexto de pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma avanzado o metastático. Estas apuntan que la trabectedina actuaría induciendo o manteniendo la estabilización de la enfermedad y no tanto en la reducción del tamaño del tumor. No obstante, no hay estudios que demuestren que la estabilización de la enfermedad se traduzca en beneficios clínicos para los pacientes.

No hay datos que relacionen la trabectedina con mejoras de la calidad de vida.

Eficacia de la trabectedina	SUPERIOR	IGUAL O INFERIOR	<b>NO VALORABLE</b>
-----------------------------	----------	------------------	---------------------

## Seguridad

De acuerdo con el informe de la EMEA, los resultados relacionados con la reducción de dosis, aplazamiento de ciclos y discontinuación del tratamiento confirman que el tratamiento de trabectedina con la pauta de perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas es próxima al umbral en que la mayoría de pacientes experimentarían toxicidad dosis-limitante.

Los revisores opinan también que los resultados disponibles muestran que a pesar de ser manejable, la toxicidad de la trabectedina es significativa y similar a la de otros antineoplásticos en términos de náuseas, vómitos, astenia, anorexia y toxicidad hematológica.

Cinco pacientes de la base de datos de seguridad integrada presentaron rabdomiólisis.

Con el fin de reducir al máximo la probabilidad de aparición de los efectos hematológicos, hepáticos, renales y musculares, se han definido criterios estrictos que tienen que cumplirse antes del comienzo del tratamiento y antes de cada nuevo ciclo.

A pesar de no disponer de datos comparativos se considera que, en términos de seguridad, será similar a la de otros agentes anticancerosos.

---

<b>Seguridad de la trabectedina</b>	<b>SUPERIOR</b>	<b>IGUAL O INFERIOR</b>	<b>NO VALORABLE</b>
-------------------------------------	-----------------	-------------------------	---------------------

---

### **Coste-efectividad**

El modelo económico elaborado por PharmaMar concluye que el ratio coste-efectividad incremental de la trabectedina comparada con tratamiento paliativo de apoyo (quimioterapia fuera de indicación y tratamiento sintomático) es de £ 21.257 por año de vida ganado y de £ 29.954 por año de vida ajustado por calidad.

El modelo presenta debilidades metodológicas y se estima que esta cifra se sitúe en torno a las £ 40.000 por año de vida ajustado por calidad.

---

<b>Eficiencia de la trabectedina comparada con tratamiento paliativo</b>	<b>SUPERIOR</b>	<b>IGUAL O INFERIOR</b>	<b>NO VALORABLE</b>
--	-----------------	-------------------------	---------------------

---

## CONCLUSIONES

---

- El STT es una enfermedad rara con una prevalencia <5/100.000 habitantes. La mediana de supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada o metastática es de 11-15 meses.
- La trabectedina es un medicamento huérfano autorizado por la EMEA en condiciones excepcionales el mes de septiembre de 2007 para el tratamiento de pacientes con STT avanzado o metastático que no han respondido al tratamiento con antraciclinas e ifosfamida o en los cuales estas no están indicadas.
- La evidencia científica en el momento de la aprobación está muy limitada y basada principalmente en un ensayo clínico de fase II en pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma y buen estado de salud (ECOG 0-1) (grado de recomendación B).
- No hay estudios que comparen la administración de trabectedina con el tratamiento estándar de apoyo en pacientes con enfermedad metastática que no han respondido a tratamiento quimioterápico previo.
- Desde su aprobación, en Cataluña la trabectedina se ha administrado a pacientes ingresados atendiendo a la falta de datos de estabilidad de la trabectedina en volúmenes compatibles con bombas de perfusión portátiles. La modificación reciente de la ficha técnica aceptada por la Comisión Europea a fecha de 27 de marzo de 2009 confirma que la trabectedina se puede administrar en volúmenes de  $\geq 50$  ml de solución, motivo por el cual se podría administrar ambulatoriamente.
- Se estima que el coste-utilidad incremental de la trabectedina frente de tratamiento de apoyo es como mínimo igual o superior a £ 40.000 por año de vida ajustado por calidad.

Valorada la información disponible, se considera que la trabectedina es un fármaco de **uso restringido**.

## RECOMENDACIONES DE USO

---

De acuerdo con la calificación de fármaco de uso restringido y sobre la base de la evidencia disponible se definen los siguientes criterios de indicación de trabectedina en el ámbito público del CatSalut:

- Pacientes adultos con diagnóstico de leiomiocarcinoma y liposarcinoma avanzado o metastásico en progresión después del tratamiento con doxorubicina e ifosfamida (combinadas o por separado)
- ECOG 0-1
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAS)  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Recuento de plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirrubina  $\leq$  límite superior de normalidad (LSN)
- Fosfatasa alcalina  $\leq 2,5$  LSN (si se sospecha que la elevación pudiera ser de origen óseo, se tendrán que considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT)
- Albúmina  $\geq 25$  gr/l
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)  $\leq 2,5$  x LSN
- Aclaración de creatinina  $30 \text{ ml/min} \geq$
- Creatina fosfoquinasa (CPK)  $\leq 2,5$  LSN
- Hemoglobina  $\geq 9$  g/dl

La trabectedina no estará indicada en:

- STT diferentes a leiomiocarcinoma y liposarcinoma
- Mujeres en estado de gestación
- Mujeres en periodo de amamantamiento
- Pacientes con hipersensibilidad a la trabectedina u otros excipientes de la formulación
- Pacientes con infección concomitante grave y/o no controlada
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla

Antes de cada ciclo tendrán que cumplirse los mismos criterios bioquímicos y hematológicos indicados más arriba.

Se tendrán que realizar controles adicionales de las concentraciones de bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y creatinina fosfoquinasa cada semana durante los dos primeros ciclos; y en los ciclos posteriores, se tendrán que controlar como mínimo una vez entre ciclos.

La dosis de trabectedina se tendrá que reducir a  $1,2 \text{ mg/m}^2$  (dosis válida para todos los ciclos siguientes) si en cualquier momento se observa alguno de los acontecimientos descritos a continuación:

- Neutropenia < 500/mm<sup>3</sup> de duración superior a 5 días o asociada a fiebre o infección
- Trombocitopenia < 25.000/mm<sup>3</sup>
- Incremento de los valores de bilirrubina > LSN y/o fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN
- Incremento de las concentraciones de aminotransferasas (AST o ALT) > 2,5 x LSN que no se hayan recuperado en el día 21
- Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (como náuseas, vómitos, cansancio)

En caso de que reaparezca algún tipo de toxicidad se podrá disminuir la dosis a 1 mg/m<sup>2</sup>. Si es necesario continuar reduciendo la dosis, se tendrá que considerar la suspensión del tratamiento.

Asimismo, antes de cada dosis de trabectedina se administrarán 20 mg de dexametasona por vía intravenosa como profilaxis antiemética y por su carácter hepatoprotector.

El tratamiento se administrará hasta la progresión de la enfermedad o en presencia de acontecimientos adversos limitados.

## ANEXO 1. CLASIFICACIÓN TNM Y UICC/AJCC DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS

---

<b>Tamaño del tumor</b>		
T1	Tumor ≤ 5 cm	
	T1a: superficial en la fascia muscular	
	T1b: profundo en la fascia muscular	
T2	Tumor > 5 cm	
	T2a: superficial en la fascia muscular	
	T2b: profundo en la fascia muscular	
<b>Afectación ganglionar</b>		
N1	Invasión de ganglios regionales	
<b>Metástasis a distancia</b>		
M0	No metástasis a distancia	
M1	Sí metástasis a distancia	
<b>Grado de diferenciación</b>		
G1	Tumor bien diferenciado	
G2	Tumor moderadamente diferenciado	
G3	Tumor sin diferenciación	
<b>Agrupaciones por estadificación</b>		
Estadio IA	T1a/b, N0, M0	G1-G2
Estadio IB	T2a/b, N0, M0	G2
Estadio IIA	T1a/b, N0, M0	G3-G4
Estadio IIB	T2a/b, N0, M0	G3-G4
Estadio III	T2a/b, N0, M0	G3-G4
Estadio IV	Cualquier T, N1, M0	Cualquier grado
	Cualquier T, N1, M1	Cualquier grado

## ANEXO 2. METODOLOGÍA

---

### Evaluación eficacia/efectividad, seguridad y eficiencia

#### *Diseño*

Revisión sistemática de la evidencia científica.

#### *Identificación de los estudios*

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sin restricciones temporales y hasta enero de 2009 en las bases de datos bibliográficas siguientes: Pubmed/MEDLINE, SCOPUS, TRIP Database, Cochrane Library y Cochrane Library Plus, Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Se han diseñado estrategias de búsqueda específicas (ver pág. 34).

Se han consultado también las webs de agencias reguladoras (European Medicines Agency; U.S. Food and Drug Administration), agencias de evaluación de tecnologías (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), registros de ensayos clínicos (US Clinical Trials) y de grupos dedicados a la evaluación de fármacos (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee; Scottish Medicines Consortium; All Wales Medicines Strategy Group, London New Drugs Group y Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación Selección de Medicamentos) y el directorio UpToDate para identificar documentos de síntesis sobre el estado de conocimiento más actualizado de STT.

Se ha realizado una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de los documentos identificados y se ha creado un aviso electrónico en las bases de datos bibliográficas en relación con los descriptores de interés.

Se ha contactado también con el laboratorio responsable de la comercialización del fármaco para invitarlo a enviar otra información de interés.

#### *Selección de los estudios*

Se han incluido los estudios, redactados en inglés o castellano, que cumplieran los criterios siguientes:

- **Diseño de estudio:** ensayos clínicos aleatorizados de fase II o fase III, ensayos clínicos casi-aleatorizados fase II o fase III, revisiones sistemáticas, metanálisis, análisis coste/efectividad, análisis coste/utilidad y análisis coste/beneficio
- **Tipo de participantes:** pacientes adultos con STT
- **Tipo de intervención:** administración de trabectedina en comparación con cualquier alternativa de tratamiento incluyendo placebo.

Se han excluido los estudios que cumplieran alguno de los criterios siguientes:

- Estudios preclínicos
- Estudios en pacientes con GIST

- Ensayos clínicos de fase I
- Revisiones bibliográficas, editoriales y artículos de opinión
- Presentaciones a congresos (resúmenes y pósteres)
- Estudios de minimización de costes o análisis de costes

Dos evaluadores independientes han seleccionado los estudios de acuerdo con los criterios definidos previamente en dos fases estructuradas de lectura de resúmenes (1) y a texto completo (2). Las discrepancias se han resuelto por consenso.

### **Extracción de datos**

Un evaluador ha extraído los datos de los estudios incluidos a partir de formularios de extracción de datos estandarizados.

### **Evaluación de la calidad metodológica y grado de recomendación**

Un evaluador ha realizado una evaluación crítica de los estudios incluidos a partir de los instrumentos propuestos por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivel de evidencia y el grado de recomendación se ha establecido a partir de las escalas propuestas por el mismo grupo de trabajo (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1. Niveles de evidencia de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de evidencia</b>
1 <sup>++</sup>	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con una probabilidad muy baja de sesgo
1 <sup>+</sup>	Metanálisis realizadas adecuadamente, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con una probabilidad baja al bias
1 <sup>-</sup>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con una probabilidad muy alta al bias
2 <sup>++</sup>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes. Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con una probabilidad de confusión, sesgo o azar muy baja, y una alta probabilidad que la asociación sea causal
2 <sup>+</sup>	Estudios de casos y controles o de cohortes realizados adecuadamente con una probabilidad baja de confusión, sesgo o azar, y una probabilidad moderada que la asociación sea causal
2 <sup>-</sup>	Estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o azar, y una probabilidad importante que la asociación no sea causal
3	Estudios no analíticos (por ejemplo, estudios de casos, series de casos)
4	Opinión de expertos, conferencia de consenso

ECA: ensayo clínico aleatorizado

**Tabla 2. Grados de recomendación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Grado	Descripción
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA o ECA clasificado como 1 <sup>++</sup> y directamente aplicable a la población diana, o evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 1 <sup>++</sup> , directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados
B	Evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 2 <sup>++</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados, o evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 1 <sup>++</sup> , o 1 <sup>+</sup>
C	Evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 2 <sup>+</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados, o evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 2 <sup>++</sup>
D	Evidencia científica de estudios clasificados como 3 o 4, o evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 2 <sup>+</sup>

ECA: ensayo clínico aleatorizado

Nota: El grado de recomendación está relacionado con la solidez de la evidencia en que se basa la evidencia. No refleja la importancia clínica de la recomendación

### **Definición de la utilidad terapéutica y elaboración de recomendaciones de uso**

Para la definición de la utilidad terapéutica del fármaco evaluado se ha utilizado la técnica del "juicio razonado" que valora de manera conjunta el volumen, la consistencia y la calidad de la evidencia científica disponible. Se ha valorado también el impacto de los resultados obtenidos en términos de eficacia, seguridad y eficiencia en comparación con cualquier alternativa de tratamiento disponible incluido el placebo.

Han participado en este proceso 1 técnico de la AATRM y 1 médico especialista con experiencia contrastada en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con STT. La decisión final se ha tomado por consenso.

Según lo expuesto se ha calificado el fármaco según las posibles categorías: elección, uso restringido y uso excepcional.

### **Criterios de indicación y seguimiento**

De acuerdo con la evidencia disponible y por consenso con clínicos expertos en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con STT, se han definido los criterios de indicación y seguimiento de STT en el ámbito público del CatSalut.

## Estrategias de búsqueda

### PUBMED

#20	Search #17 OR #19
#19	Search #13 AND #18
#18	Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR randomized controlled trials as topic[mh] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR compar*[ti] OR outcome* OR stud*[ti] OR control*[ti] OR prospective[ti] OR vs[ti] OR versus[ti] OR result*[ti] OR report*[ti] OR safety[ti] OR security[ti]
#17	Search (#13) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
#16	Search (#13) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
#15	Search #13 NOT #12
#14	Search #12 NOT #13
#13	Search #6 OR #7 OR #11 OR #10
#12	Search #6 OR #7 OR #11
#11	Search Trabectedin[ti]
#10	Search Trabectedin
#7	Search "ecteinascidin 743 "[ti]
#6	Search "ecteinascidin 743 "[Substance Name]

### SCOPUS

- #6 ((TITLE(random\* OR control\* OR trial\* OR placebo\* OR outcome\* OR efficacy OR effectiv\* OR safety OR security OR blind OR "systematic review" OR metaanaly\* OR meta-analy\*))) AND ((TITLE-ABS-KEY-AUTH(trabectedin)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH("ecteinascidin 743")))
- #5 (TITLE-ABS-KEY-AUTH(trabectedin)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH("ecteinascidin 743"))
- #3 TITLE-ABS-KEY-AUTH("ecteinascidin 743")
- #2 TITLE-ABS-KEY-AUTH(trabectedin)
- #1 (TITLE(random\* OR control\* OR trial\* OR placebo\* OR outcome\* OR efficacy OR effectiv\* OR safety OR security OR blind OR "systematic review" OR metaanaly\* OR meta-analy\*))

### COCHRANE LIBRARY

#1	(trabectedin):ti,ab,kw or (ecteinascidin 743):ti,ab,kw
----	--

### COCHRANE LIBRARY PLUS

- #1 trabectedin\*
- #2 (trabectedin:ti or trabectedin:ab)
- #3 trabectedin:ky
- #4 (ecteinascidin next 743)
- #5 (ecteinascidin:ti next 743:ti)
- #6 ecteinascidin:ti
- #7 ecteinascidin:ab
- #8 (#1 or #2)

TRIP DATABASE

#1 trabectedin or ecteinascidin 743

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (CRD) DATABASE

#1 trabectedin

#2 ecteinascidin AND 743

UPTODATE

trabectedin, ecteinascidin 743

## ANEXO 3. LA TECNOLOGÍA

### Ficha técnica TRABECTEDINA<sup>23</sup>

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yondelis 0,25 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 0,25 mg de trabectedina.

1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina.

##### Excipientes:

Cada vial contiene 2 mg de potasio y 0,1 g de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco o blanquecino.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Yondelis está indicado para el 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 o leiomiomasarcoma.

##### 4.2 Posología y forma de administración

Yondelis debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. Su uso debe limitarse a oncólogos cualificados y a otros profesionales sanitarios especializados en la administración de agentes citotóxicos.

La dosis recomendada es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central (ver sección 6.6).

30 minutos antes de recibir Yondelis, se les debe administrar a todos los pacientes 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.

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

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Recuento de plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Bilirrubina  $\leq$  límite superior de la normalidad (LSN)
- Fosfatasa alcalina  $\leq 2,5$  LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT).
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)  $\leq 2,5 \times$  LSN
- Aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min
- Creatina fosfoquinasa (CPK)  $\leq 2,5$  LSN
- Hemoglobina  $\geq 9$  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, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento, y en los ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos.

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.

#### 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 a 1,2 mg/m<sup>2</sup> para los ciclos siguientes.

- Neutropenia < 500/mm<sup>3</sup> de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección
- Trombocitopenia < 25.000/mm<sup>3</sup>
- 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 (como náuseas, vómitos, cansancio)

Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguna de estas toxicidades reaparece en los ciclos posteriores en un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podría reducirse hasta 1 mg/m<sup>2</sup>. 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 límites predefinidos en cuanto al número 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 la pauta propuestas. Este régimen se ha utilizado hasta 38 ciclos. No se han observado toxicidades acumuladas en pacientes a los que se les administraron múltiples ciclos.

#### Poblaciones de pacientes especiales

##### *Pacientes pediátricos*

La seguridad y eficacia de la utilización de trabectedina en pacientes pediátricos no se ha establecido todavía. Por tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños ni adolescentes mientras no se disponga de más datos.

##### *Pacientes ancianos*

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

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis en estos pacientes, ya que es probable que se incremente la exposición sistémica, lo que podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis (ver sección 4.4).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y, por tanto, Yondelis no debe utilizarse en esta población de pacientes (ver sección 4.4). Considerando las características farmacocinéticas de la trabectedina (ver sección 5.2), no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Ver las instrucciones para la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración en la sección 6.6.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la trabectedina o a alguno de los excipientes.
- Infección concurrente grave o no controlada
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.4)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Insuficiencia hepática

Los pacientes deben cumplir unos criterios específicos respecto a los parámetros de la función hepática para poder iniciar el tratamiento con Yondelis. Es probable que, debido a la insuficiencia hepática, aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente consecuentemente el riesgo de hepatotoxicidad. Por esta razón, los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes, como hepatitis crónica activa, deben someterse a

una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con trabectedina (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 4.2).

#### Neutropenia y trombocitopenia

Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4 asociados al tratamiento con trabectedina. Se deben realizar hemogramas completos, que incluyan fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento (momento basal), cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos (ver sección 4.2). Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. En este caso, se iniciará inmediatamente un tratamiento de soporte activo.

#### Náuseas y vómitos

Todos los pacientes deberán recibir tratamiento profiláctico antiemético con dexametasona (ver sección 4.2).

#### Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK (> 10 x LSN)

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 LSN (ver sección 4.2). Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asociaron con mielotoxicidad, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis hasta que el paciente se recupere por completo.

Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis.

#### Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)

En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Yondelis no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

#### Reacciones en el punto de inyección

Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central (ver sección 4.2). Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección.

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.

#### Otros

Debe evitarse la administración concomitante de Yondelis con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de la dosis de trabectedina.

Se deben tomar medidas de precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante con trabectedina, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.3).

Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol (ver sección 4.5).

Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. (ver sección 4.6). Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por vial; esto es, esencialmente "exento de potasio".

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina

No se han realizado estudios de interacciones in vivo. 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, claritromicina o aprepitant, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estrecho de las toxicidades (ver sección 4.4). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina.

Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento (ver sección 4.4).

Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, por ejemplo ciclosporina y verapamilo, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación. Todavía no se ha establecido la relevancia de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el SNC. En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución.

##### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo. No obstante, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. La trabectedina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3) y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos.

##### Fertilidad

Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento (ver sección 4.4). Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. (Ver sección 5.3)

La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

##### Lactancia

Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. No se ha estudiado la excreción de la trabectedina en la leche en animales. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo (ver sección 4.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se ha notificado la aparición de cansancio y astenia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal.

Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado. Cabe esperar que aproximadamente el 40 % de los pacientes presente reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT.

Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % de los pacientes. 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 y rabdomiolisis.

##### Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

<b>Sistema de clasificación de órganos MedDra</b>	<b>Reacciones adversas notificadas en <math>\geq 1\%</math> de los pacientes de los ensayos clínicos con el régimen recomendado [1,5 mg/m<sup>2</sup>, perfusión de 24 horas cada 3 semanas (24 h c/3 semanas)]</b>
Exploraciones complementarias	<b>Muy frecuentes</b> Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre, incremento de la creatinina en sangre, disminución de la albúmina en sangre <b>Frecuentes</b> Pérdida de peso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes</b> Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy frecuentes</b> Dolor de cabeza <b>Frecuentes</b> Neuropatía sensorial periférica, disgeusia, mareos, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Frecuentes</b> Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b> Vómitos, náuseas, estreñimiento <b>Frecuentes</b> Diarrea, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Frecuentes</b> Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Frecuentes</b> Mialgia, artralgia, dolor de espalda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes</b> Anorexia <b>Frecuentes</b> Deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia
Infecciones e infestaciones	<b>Frecuentes</b> Infección
Trastornos vasculares	<b>Frecuentes</b> Hipotensión, sofocos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Muy frecuentes</b> Cansancio, astenia <b>Frecuentes</b> Pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección
Trastornos hepato biliares	<b>Muy frecuentes</b> Hiperbilirrubinemia, incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la gammaglutamiltransferasa
Trastornos psiquiátricos	<b>Frecuentes</b> Insomnio

#### Reacciones adversas más frecuentes

##### *Trastornos hematológicos y del sistema linfático*

*Neutropenia:* en el 77 % de los pacientes se produjo neutropenia. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de

grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección.

*Trombocitopenia:* en el 11 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia.

*Anemia:* en el 93 % de los pacientes se produjo anemia, aunque el 46 % de estos pacientes ya la presentaban en el momento basal. En el 10 % y el 3 % de los pacientes se produjo anemia de grados 3 y 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la anemia de grados 3 y 4 se produjo 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 (ver sección 4.4). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron 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:* en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. 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 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.

#### Otras reacciones adversas

*Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento:* se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y estreñimiento de grado 3-4.

*Estomatitis:* en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4.

*Cansancio/astenia:* en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/astenia de grado 3-4.

*Anorexia:* en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4.

*Elevaciones de CPK y rabdomiolisis:* en el 26 % de los pacientes se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis.

*Disnea:* en el 2 % de los pacientes se produjo disnea de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina.

*Alopecia:* se notificó alopecia en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la alopecia fue de grado 1.

Experiencia posterior a la comercialización

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 (ver la sección 4.4).

#### **4.9 Sobredosis**

Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomatológico cuando sea necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01.

#### Mecanismo de acción

La trabectedina 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, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma.

#### Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomas metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antraciclinas e ifosfamida. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m<sup>2</sup> de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m<sup>2</sup> en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis especificado en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h c/ 3 semanas (HR = 0,734 IC 0,554 - 0,974). Las medianas del TTP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h c/3 semanas, y de 2,3 meses (IC 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de perfusión 24 h c/3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0 %-68,5 %).

Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II no controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con lipo y leiomiomas y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 de hasta 1,8 mg/m<sup>2</sup>, incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental.

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

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

La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %).

Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

#### Poblaciones especiales

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.

#### *Insuficiencia renal*

En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores ( $\geq 34,4$  ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 34,4 ml/min. La baja recuperación ( $< 9\%$  en todos los pacientes estudiados) de la radiactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con  $^{14}\text{C}$  indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos.

#### *Insuficiencia hepática*

Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha de la toxicidad.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC. Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos *Cynomolgus* anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de  $\text{C}_{\text{máx}}$ ) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron  $10,6 \pm 5,4$  ( $\text{C}_{\text{máx}}$ ), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de  $1.500 \mu\text{g}/\text{m}^2$  durante 24 h ( $\text{C}_{\text{máx}}$  de  $1,8 \pm 1,1$  ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas ( $\text{C}_{\text{máx}}$  de  $10,8 \pm 3,7$  ng/ml).

La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depleción linfóide y de médula ósea), así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estos hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en las gónadas. Dada la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico), es probable que afecte a la capacidad de reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa.

Dihidrogenofosfato de potasio.

Ácido fosfórico (para ajustar el pH).

Hidróxido de potasio (para ajustar el pH).

### **6.2 Incompatibilidades**

Yondelis no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

Viales sin abrir: 36 meses.

Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas  $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Yondelis se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off.

Cada vial contiene  $0,25$  mg de trabectedina.

Cada envase contiene un vial.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación

### *Preparación para perfusión intravenosa*

Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cada vial con 0,25 mg de trabectedina se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución obtenida posee una concentración de 0,05 mg/ml y está destinada a un solo uso.

### *Instrucciones para la reconstitución*

Debe utilizarse una jeringa para inyectar 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles. Esta solución reconstituida contiene 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso.

### *Instrucciones para la dilución*

La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:

Volumen (ml) = SC (m<sup>2</sup>) x dosis individual (mg/m<sup>2</sup>)

0,05 mg/ml

SC = superficie corporal

Si la administración se realiza a través de una vía venosa central, se debe extraer del vial la cantidad de solución reconstituida adecuada y añadirla a una bolsa de perfusión que contenga  $\geq 50$  ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión), siendo la concentración de trabectedina en la solución para perfusión  $\leq 0,030$  mg/ml.

Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga  $\geq 1.000$  ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión).

Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato.

### *Instrucciones de manipulación y eliminación*

Yondelis es un medicamento antineoplásico citotóxico y, como otros compuestos potencialmente tóxicos, debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. El personal debe haber recibido formación en las técnicas correctas de reconstitución y dilución del medicamento y, durante la reconstitución y la dilución del fármaco, debe llevar ropa protectora, incluyendo mascarilla, gafas protectoras y guantes. Las mujeres de la plantilla que estén embarazadas no deben trabajar con este medicamento.

El contacto accidental con la piel, los ojos o las membranas mucosas debe tratarse inmediatamente con agua en abundancia.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos.

No se han observado incompatibilidades entre Yondelis y los frascos de vidrio de tipo I, ni con las bolsas y los tubos de policloruro de vinilo (PVC) y polietileno (PE), ni con los reservorios de poliisopreno ni los sistemas de acceso vascular implantables de titanio.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharma Mar, S.A.

Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina

28770 Colmenar Viejo (Madrid)

España

## 8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/417/001

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

17 de septiembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

---

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## ABREVIACIONES

---

<b>AATRM</b>	Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>DX</b>	Diagnóstico
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GIST</b>	Tumores de la estroma gastrointestinal
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IC95%</b>	Intervalo de confianza del 95%
<b>IQ</b>	Intervención quirúrgica
<b>ITT</b>	Análisis por intención de tratar
<b>LR</b>	<i>Log rank</i>
<b>L-sarcomas</b>	Leiomiomas y liposarcomas
<b>Na</b>	No alcanzado
<b>NE</b>	No especificado
<b>OS</b>	Supervivencia global
<b>PFS</b>	Supervivencia libre de progresión
<b>q3wk 24 h</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup> de trabectedina por perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas
<b>QTA</b>	Quimioterapia
<b>qwk 3 h</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup> de trabectedina por perfusión intravenosa de 3 horas los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>STT</b>	Sarcoma de tejidos blandos
<b>TR</b>	Tasa de respuesta
<b>TTP</b>	Tiempo hasta la progresión

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. George S, Demetri GD. Treatment of metastatic soft tissue sarcoma. A: Rose BD, editors. UpToDate. Waltham, MA (US); 2008.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med.* 2005;353(7):701-11.
3. Fletcher CDM, Unii KK, Mertens F. Pathology & genetics tumours of soft tissue and bone world health organization classification of tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization Classification of Tumours; 2002.
4. Documentación de soporte a la solicitud de precios y reembolso. Polvo para concentrado para solución para perfusión (Trabectedina). Madrid: Pharma Mar, SA; 2007.
5. Soft tissue sarcoma. Fort Washington, PA (US): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2009.
6. Soft tissue sarcoma. Overview [página en Internet]. New York, NY (US): Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Sloan-Kettering Institute; 2009 [consultado marzo 2009]. Disponible en: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/444.cfm>
7. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):869-77.
8. Portal del Grupo Español de Investigación en Sarcomas [página en Internet]. Madrid: Grupo Español de Investigación en Sarcomas (Grupo GEIS); 2009 [consultado marzo 2009]. Disponible en: [www.grupogeis.org](http://www.grupogeis.org)
9. Kopp HG, Patel S, Brucher B, Hartmann JT. Potential combination chemotherapy approaches for advanced adult-type soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(4):207-17.
10. Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs.* 2007;67(15):2257-76.
11. Zucali PA, Bertuzzi A, Parra HJ, Campagnoli E, Quagliuolo V, Santoro A. The "old drug" dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs.* 2008;26(2):175-81.
12. ESMO Guidelines Group, Leyvraz S. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007;18(2):ii74-ii76.

13. Guidance on cancer services. Improving outcomes for people with sarcoma. The manual. London (UK): National Collaborating Centre for Cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2006.
14. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon (France): IARC Scientific publications; 2007.
15. Epidemiología ambiental y cáncer [página en Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación; 2008 [consultado marzo 2009]. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cancer.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer.jsp)
16. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Daugaard S, Van Glabbeke M, Kirkpatrick A, et al. Epirubicin is not superior to Doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. The experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Sarcoma*. 2000;4(1-2):31-5.
17. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, Santoro A, Bramwell V, Mulder JH, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(10):1477-83.
18. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3144-50.
19. Bramwell VHC, Anderson D, Charette ML and the Sarcoma Disease Site Group. Quimioterapía basada en doxorubicina para el tratamiento paliativo de pacientes adultos con sarcoma de partes blandas localmente avanzado o metastásico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
20. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2824-31.
21. Ordre SLT/249/2008, de 29 de maig, per la qual es determinen, per a l'any 2008, els preus unitaris i la resta de valors a què es refereix l'article 5 del Decret 179/1997. Barcelona: Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC); núm. 5141, de 29/05/2008. p.41424.
22. Morgan JA, Le Cesne A, Chawla S, Von Mehren MV, Schuetze S, Casali PG, 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 10060]. A: 2007 ASCO Annual Meeting. Chicago, IL (US); 1-5 june 2007. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S).

23. European Medicines Agency (EMA). Yondelis. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía en Internet]. London (UK): European Medicines Agency (EMA); 2007 [consultado marzo 2009]. Disponible en : [www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/yondelis/yondelis.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/yondelis/yondelis.htm)
24. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):890-9.
25. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1480-90.
26. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):576-84.
27. Scottish Medicines Consortium. Trabectedin (Yondelis®). No. 452/08. Trabectedin 0.25 mg, 1 mg powder for concentrate for solution for infusion (Yondelis). Glasgow (UK): Scottish Medicines Consortium; 11 August 2008 [consultado marzo 2009]. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk>
28. Schöffski P, Dumez H, Wolter P, Stefan C, Wozniak A, Jimeno J, et al. Clinical impact of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced/metastatic soft tissue sarcoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(9):1609-18.
29. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, 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 collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2755-63.
30. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS, EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2002;38(4):543-9.



World Health Organization  
Collaborating Centre for  
Health Technology Assessment



**INAHTA**

Miembro fundador



Miembro corporativo



Miembro corporativo

*ciberesp*

Miembro corporativo