


Trabectedina (Yondelis®) per al tractament del càncer d'ovari

CT12/2011
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Campos declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

La Dra. Romeo declara haver estat assessora, juntament amb altres experts, en el procés de desenvolupament del fàrmac.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Trabectedina (Yondelis®) per al tractament del càncer d'ovari. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, maig 2011, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 25588-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Trabectedina (Yondelis®) per al tractament del càncer d'ovari

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán

Berta Sunyer


Experts clínics

Dra. Margarita Romeo

Institut Català d'Oncologia, Badalona

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Resum.....	5
Resumen.....	7
English summary.....	9
Introducció.....	11
Objectius.....	14
Metodologia.....	14
Resultats.....	15
Avaluació comparada.....	23
Conclusions.....	26
Annex 1. Sistemes de classificació del càncer d'ovari.....	27
Annex 2. La tecnologia.....	29
Annex 3. Metodologia.....	44
Annex 4. Taules d'evidència.....	47
Abreviacions.....	49
Bibliografia.....	50

RESUM

Antecedents

El càncer d'ovari és el segon càncer ginecològic més freqüent en dones després dels tumors d'endometri, però el primer en mortalitat. El carcinoma epitelial és el més freqüent i es caracteritza per la manca de signes en estadis precoços. Aproximadament el 60-70% dels casos són diagnosticats en fases avançades i el 75% recaurà. Els platins són els agents més actius en monoteràpia. La trabectedina (Yondelis®) és un agent anticancerigen. Fou aprovat per al tractament en combinació amb doxorubicina liposomal pegilada (DLP) per a pacients amb càncer d'ovari recurrent sensibles al platí (Agència Europea del Medicament, EMA 2009).

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de la trabectedina en combinació amb DLP per a pacients amb càncer de ovari recurrent sensibles al platí.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins setembre del 2010. S'ha seleccionat un assaig clínic de fase III. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

S'ha identificat un assaig clínic de fase III (ET743-OVA-301), multicèntric, aleatoritzat i obert, que va incloure 672 dones amb càncer d'ovari recurrent.

El grup intervenció va rebre tractament amb trabectedina a dosis d'1,1 mg/m² en infusió intravenosa combinat amb DLP a dosis de 30 mg/m² cada tres setmanes. El grup control va rebre tractament amb DLP a dosis de 50 mg/m² cada quatre setmanes en infusió intravenosa.

Els resultats disponibles indiquen que el tractament combinat amb trabectedina augmenta significativament la supervivència lliure de progressió en 1,5 mesos comparat amb DLP en monoteràpia i redueix en un 21% el risc relatiu de progressió de la malaltia segons l'avaluació radiològica del comitè independent (p=0,0190). Es va observar una millora significativa en l'anàlisi de subgrups en pacients sensibles a platí (però no en les pacients resistents a platí) i dins de les pacients sensibles al platí aquelles que es van definir com a parcialment sensibles a platí.

En l'anàlisi intermèdia inclosa tota la població aleatoritzada, no s'han observat diferències de la supervivència global (SG), variable secundària, d'una forma contundent. Però sí que es van observar millores estadísticament significatives únicament en el subgrup de pacients parcialment sensibles a platí tractades amb trabectedina i DLP, i es va passar de 17,1 a 23 mesos amb el tractament combinat.

El tractament amb DLP+trabectedina és generalment ben tolerat però s'han observat efectes adversos hematològics greus, augment dels enzims hepàtics i insuficiència cardíaca congestiva amb més freqüència amb el tractament combinat. Tanmateix, la síndrome boca-peu, l'estomatitis o la inflamació de mucoses foren més freqüents amb DLP monoteràpia.

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals de la trabectedina combinada amb DLP per pacient amb càncer d'ovari recurrent sensibles al platí. El laboratori ha estimat un increment de 1.389 € a 2.149 € per pacient amb càncer d'ovari recurrent parcialment platí-sensibles a Catalunya com a conseqüència de la introducció de la trabectedina combinada amb DLP, que representa un increment del pressupost total de 67.993 € a 107.556 € considerant les pacients susceptibles de tractament a Catalunya durant el 2010-2012.

Conclusions

Els majors beneficis de la trabectedina en càncer d'ovari recurrent s'observen en pacients parcialment sensibles al platí en qui s'ha observat una millora de la supervivència lliure de progressió quan es combina amb DLP. La combinació és generalment ben tolerada però s'ha relacionat amb una major taxa d'esdeveniments adversos greus hematològics i cardíacs que el tractament amb DLP.

RESUMEN

Título

Trabectedina (Yondelis®) para el tratamiento del cáncer de ovario.

Antecedentes

El cáncer de ovario es el segundo cáncer ginecológico más frecuente en mujeres después de los tumores de endometrio, pero el primero en mortalidad. El carcinoma epitelial es el más frecuente y se caracteriza por la falta de signos en estadios precoces. Aproximadamente el 60-70% de los casos son diagnosticados en fases avanzadas y el 75% sufrirá una recaída. Los platinos son los agentes más activos en monoterapia. La trabectedina (Yondelis®) es un agente anticancerígeno. Fue aprobado para el tratamiento en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) para pacientes con cáncer de ovario recurrente sensibles al platino (Agencia Europea del Medicamento, EMA 2009).

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de la trabectedina en combinación con DLP para pacientes con cáncer de ovario recurrente sensibles al platino.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010. Se ha seleccionado un ensayo clínico de fase III. 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 (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Se ha identificado un ensayo clínico de fase III (ET743-OVA-301), multicéntrico, aleatorizado y abierto, que incluyó a 672 mujeres con cáncer de ovario recurrente.

El grupo intervención recibió tratamiento con trabectedina a dosis de 1,1 mg/m² en infusión intravenosa combinado con DLP a dosis de 30 mg/m² cada tres semanas. El grupo control recibió tratamiento con DLP a dosis de 50 mg/m² cada cuatro semanas en infusión intravenosa.

Los resultados disponibles indican que el tratamiento combinado con trabectedina aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión en 1,5 meses comparado con DLP en monoterapia y reduce en un 21% el riesgo relativo de progresión de la enfermedad según la evaluación radiológica del comité independiente ($p=0,0190$). Se observó una mejora significativa en el análisis de subgrupos en pacientes sensibles a platino (pero no en las pacientes resistentes a platino) y dentro de las pacientes sensibles al platino aquellas que se definieron como parcialmente sensibles a platino.

En el análisis intermedio, incluida toda la población aleatorizada, no se han observado diferencias de la supervivencia global (SG), variable secundaria, de una forma contundente. Pero sí se observaron mejoras estadísticamente significativas únicamente en el subgrupo de pacientes parcialmente sensibles a platino tratadas con trabectedina y DLP, y se pasó de 17,1 a 23 meses con el tratamiento combinado.

El tratamiento con DLP + trabectedina es generalmente bien tolerado pero se han observado efectos adversos hematológicos graves, aumento de las enzimas hepáticas e insuficiencia cardiaca congestiva con más frecuencia con el tratamiento combinado. Sin embargo, el síndrome boca-pie, la estomatitis o inflamación de mucosas fueron más frecuentes con DLP monoterapia.

No se han identificado evaluaciones económicas originales de la trabectedina combinada con DLP para pacientes con cáncer de ovario recurrente sensibles al platino. El laboratorio ha estimado un incremento de 1.389 € a 2.149 € por paciente con cáncer de ovario recurrente parcialmente platino-sensibles en Cataluña como consecuencia de la introducción de la trabectedina combinada con DLP, que representa un incremento del presupuesto total de 67.993 € a 107.556 € considerando las pacientes susceptibles de tratamiento en Cataluña durante el 2010-2012.

Conclusiones

Los mayores beneficios de la trabectedina en cáncer de ovario recurrente se observan en pacientes parcialmente sensibles al platino en quienes se ha observado una mejora de la supervivencia libre de progresión cuando se combina con DLP. La combinación es generalmente bien tolerada pero se ha relacionado con una mayor tasa de acontecimientos adversos graves hematológicos y cardíacos que el tratamiento con DLP.

ENGLISH SUMMARY

Title

Trabectedin (Yondelis®) for the treatment of ovarian cancer.

Background

Ovarian cancer is the second most common gynaecological cancer in women after endometrial cancer but the first one in terms of mortality. Epithelial carcinoma is the most common type, being characterised by a lack of symptoms in the early stages. Approximately, 60-70% of cases are diagnosed in the early stages and 75% of these will relapse. Platinum-based drugs are the most effective agents in monotherapy. Trabectedin (Yondelis®) is an anti-cancer drug. The drug was authorised for therapy in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (European Medicines Agency, EMA 2009).

Objectives

To review the available scientific evidence on the efficacy, safety and efficacy of trabectedin in combination with PLD in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer.

Methodology

A systematic review of the available scientific evidence until September 2010 was carried out. The internal validity and the strength of recommendation grade of the included studies were assessed by a reviewer using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. A qualitative synthesis of the scientific evidence was carried out.

Results

A phase III multicenter, randomised, open clinical trial (ET743-OVA-301) that included 672 women with relapsed ovarian cancer was identified.

The intervention group was treated with trabectedin at a dose of 1.1 mg/m² administered via intravenous infusion in combination with PLD at a dose of 30 mg/m² every 3 weeks. The control group was treated with PLD alone at a dose of 50 mg/m² every four weeks via intravenous infusion.

The available results show that combination therapy with trabectedin significantly increases progression-free survival by 1.5 months compared to PLD monotherapy reducing the relative risk of disease progression by 21%, according to the radiological assessment carried out by the independent committee (p=0.0190). A significant improvement was observed in the subgroup analysis in platinum-sensitive patients (but not in platinum-resistant patients), and within the group of platinum-sensitive patients those who were defined as partially platinum-sensitive.

In the intermediate analysis, which included the entire randomised population, no differences regarding overall survival (OS), secondary variable, were observed in a conclusive manner. However, statistically significant improvements were observed only in the subgroup of

partially platinum-sensitive patients treated with trabectedin and PLD, extending the combination therapy from 17.1 to 23 months.

Therapy with PLD + trabectedin is generally well tolerated. However, severe haematological side effects, increased liver enzymes values and congestive cardiac insufficiency were more frequently reported with the combination therapy regimen. Likewise, hand foot and mouth disease (HFMD), stomatitis, and inflammation of the mucosas were more common with PLD monotherapy.

No original economic assessments were identified for trabectedin in combination with PLD per platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patient. The laboratory estimated an increase of 1,389 € to 2,149 € per patient with partially platinum-sensitive relapsed ovarian cancer in Catalonia as a result of the introduction of trabectedin in combination with PLD, which represents an increase over the total budget from 67,993 € to 107,556 € considering the patients candidates to treatment in Catalonia during the 2010-2012 period.

Conclusions

The greatest benefits of trabectedin in relapsed ovarian cancer are observed in partially platinum-sensitive patients in whom an improvement in progression-free survival has been observed when therapy is combined with PLD. The combination is generally well tolerated but it has been related to a higher rate of severe haematological and cardiac adverse events than PLD therapy alone.

INTRODUCCIÓ

El càncer d'ovari és el segon càncer ginecològic més freqüent en dones després dels tumors d'endometri. Segons dades del Globocan 2008, en l'Estat espanyol, representa el 4% dels tumors en les dones i és la sisena causa de mort per càncer en dones (després del càncer de pulmó, mama, colon, gàstric i pàncrees)¹. A Catalunya s'estima que la incidència és de 10,6/100.000 dones/any².

Existeixen tres tipus de càncer d'ovari: el carcinoma epitelial (85-90% dels casos), tumors de cèl·lules germinals i tumors de l'estroma. Els tumors epitelials, a diferència dels de les cèl·lules germinals i els de l'estroma, són rars abans dels 40 anys³.

Els factors de risc més destacats són l'edat, els antecedents familiars, la nul·liparitat, tenir un primer fill passats els 35 anys, la menarquia primerenca i la menopausa tardana. En canvi, l'ús d'anticonceptius orals i la lactància en redueixen el risc.⁴

El càncer d'ovari es caracteritza per la manca de signes en estadis precoços. Aproximadament el 60-70% dels casos són diagnosticats en fases avançades. L'augment progressiu de la grandària del tumor circumscrit pot produir pol·laciúria o estrenyiment i, en rares ocasions, la torsió d'una tumoració ovàrica provoca dolor abdominal agut o un abdomen agut quirúrgic. L'aparició de dolor i distensió abdominal, així com símptomes urinaris, indiquen una fase avançada del procés.

L'estadi de la malaltia (Annex 1) és el factor pronòstic més important de la malaltia amb una supervivència a cinc anys del 90 a 95% en l'estadi I; del 70 a 80% en l'estadi II; del 25 a 50% en l'estadi III, i en l'estadi IV, de l'1 a 5%³.

Tractament del càncer d'ovari avançat

El tractament del càncer d'ovari avançat consisteix en cirurgia i en la majoria de casos seguida de sis cicles de paclitaxel i carboplatí de 21 dies en adjuvència. Altres alternatives vàlides són la combinació de carboplatí i docetaxel cada 21 dies o bé la combinació de carboplatí cada 21 dies i paclitaxel setmanal. La quimioteràpia intraperitoneal és una opció a plantejar a pacients seleccionades amb càncer d'ovari estadi III i malaltia residual postquirúrgica menor a 1 cm i bon estat general. L'opció per a pacients no exposables a la toxicitat d'una combinació és el carboplatí en monoteràpia, atès que els platins són les drogues amb major taxa de resposta en monoteràpia en el càncer d'ovari.⁵

Aproximadament un 75% de les pacients recauen amb el temps. Les recaigudes són generalment incurables i el tractament és pal·liatiu. Els objectius són controlar els símptomes relacionats amb la malaltia, millorar o mantenir la qualitat de vida, augmentar el temps fins a la progressió i prolongar-ne la supervivència.

Tret d'alguns casos de pacients seleccionades, que poden ser sotmeses a una intervenció quirúrgica de rescat, el tractament de la recaiguda consisteix en l'administració de quimioteràpia. La probabilitat de resposta a una segona línia depèn fonamentalment del temps transcorregut fins a la recaiguda, concepte denominat "interval lliure de platí". En

diversos estudis retrospectius es va observar que com més gran era l'interval lliure de platí major era la probabilitat de resposta a un nou tractament amb platí⁶⁻⁸.

Tot i que la sensibilitat al platí és un *contínuum*, s'han proposat diferents classificacions en funció de l'interval lliure de platí (ILP), és a dir, el temps transcorregut entre la darrera dosi de platí i la següent progressió de la malaltia. La més utilitzada és la que defineix tres grups de pacients: a) pacients sensibles a platí (ILP >6 mesos); b) pacients resistents a platí (ILP ≤6 mesos) i c) pacients refractàries a platí (aquelles en què la malaltia progressa durant el tractament amb platí).

No obstant això, la taxa de respostes a un subseqüent tractament amb platí és menor en aquelles pacients amb ILP 6-12 mesos (entorn el 30%) respecte aquelles amb un ILP >12 mesos (taxa de respostes major a 30%, fins i tot major al 60% en casos d'ILP >24 mesos). Els pacients amb ILP 6-12 mesos formen l'anomenat grup de pacients parcialment sensibles al platí⁹.

No hi ha estudis de fase III que hagin demostrat un augment de supervivència global ni la superioritat de cap tractament en pacients refractàries o resistents a platí però es recomana el tractament seqüencial amb doxorubicina liposomal pegilada (DLP), topotecan, gemcitabina o paclitaxel en monoteràpia amb l'objectiu d'aconseguir respostes i milloria de símptomes. Pot administrar-se, també, docetaxel, etopòsid, vinorelbina, ifosfamida o tamoxifè. La taxa de resposta oscil·la entre el 10%-25%⁴. L'elecció ha de fer-se en base a criteris de toxicitat, qualitat de vida i preferència de les pacients^{8,10}.

En pacients amb recaiguda considerades sensibles a platí (recaiguda en >6 mesos) el tractament recomanat és l'administració de quimioteràpia basada en platí, generalment en combinació amb paclitaxel (assaig ICON 4)², gemcitabina (assaig OVAR 2.5)⁶ o, més recentment, amb DLP (assaig CALYPSO)⁶, amb taxes de resposta de l'ordre del 30-40% o superior.

El subgrup de pacients parcialment sensibles al platí representen el 25-40% de la població total inclosa en els assajos ICON4, OVAR 2.5 i CALYPSO. També han estat inclosos en assajos sense tractaments amb platí, junt amb pacients platí resistents. Tot i que l'estàndard es considera alguna combinació amb platí, el benefici en termes de supervivència i resposta no és tan clar com en els pacients amb ILP >12 mesos.

Taula 1. Càncer d'ovari recurrent: recomanacions de l'NCCN per al tractament segons ILP

Categoria	Interval lliure de platí	Taxa de resposta al 2n platí, %	Opcions de tractament
Platí-refractari	0	n/a	DLP Topotecan Paclitaxel Gemcitabina
Platí-resistent	< 6 mesos	± 10	DLP Topotecan Paclitaxel Gemcitabina
Platí-sensible			
Parcialment sensible	6-12 mesos	± 25-30	DLP + platí Gemcitabina + platí Paclitaxel + platí Docetaxel + platí
Sensible	>12 mesos	± 30-60	DLP + platí Paclitaxel + platí Gemcitabina + platí Docetaxel + platí

DLP: doxorubicina liposomal pegilada; ILP: interval lliure de platí

Trabectedina

La trabectedina (Yondelis®) és un agent anticancerigen aïllat d'*Ecteinascidia turbinata*, un organisme d'origen marí. Químicament pertany al grup de les ecteinascidines, un subgrup de compostos amb estructura tetrahidroisoquinolina que interacciona amb el solc menor de la molècula d'ADN. Es desconeix el seu mecanisme exacte d'acció però ha demostrat activitat en una àmplia gamma de càncers, inclosos sarcomes, càncer de mama, càncer de pulmó no microcític, càncer d'ovari i melanoma.

Fou aprovada per l'EMA (Agència Europea del Medicament), en condicions excepcionals, per al tractament en monoteràpia de pacients amb sarcomes de teixits tous avançat que no hagin respost a antraciclins i ifosfamida o en qui aquestes no estiguin indicades (EMA 2007). El 2009, fou aprovat per al tractament en combinació amb DLP per a pacients amb càncer d'ovari recurrent sensible al platí (EMA 2009).

La trabectedina és un fàrmac d'ús hospitalari que es presenta en vials de 0,25 mg (CNM 659927) i 1 mg (CNM 659928) amb pols per a reconstitució i un preu d'adquisició (PVL, IVA inclòs) de 551,2 € i 2.073,8 €, respectivament. La dosi recomanada en pacients amb càncer d'ovari és d'1,1 mg/m² immediatament després de 30 mg/m² de DLP cada tres setmanes mitjançant infusió durant 3 hores.

Les característiques detallades de la trabectedina es poden consultar en l'Annex 2.

OBJECTIUS

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de la trabectedina en combinació amb DLP per a pacients amb càncer d'ovari recurrent sensible al platí.

METODOLOGIA

Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de la metodologia aplicada en l'elaboració d'aquest document es pot consultar en l'Annex 3.

RESULTATS

Resum de l'evidència científica

Estudis inclosos

S'ha identificat un assaig clínic de fase III (ET743-OVA-301)^{11,12} que avalua l'eficàcia i seguretat de la trabectedina en pacients amb càncer d'ovari recurrent sensible al platí.

Característiques principals dels estudis

Les característiques principals de l'estudi es descriuen a la Taula 2.

Taula 2. Característiques principals de l'estudi pivotal publicat amb trabectedina

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Població	Intervenció (n)	Grup control (n)
ET743-OVA-301 ^{11,12}	Assaig clínic fase III Multicèntric Aleatoritzat Obert	SLP	Pacients amb carcinoma d'ovari recurrent després del fracàs d'un tractament de primera línia amb quimioteràpia amb platins, de tumor mesurable, puntuació ECOG ≤ 2 . Interval entre tractament previ i inici d'estudi ≥ 4 setmanes per radioteràpia o tractaments experimentals; ≥ 2 setmanes per tractament hormonal; ≥ 3 setmanes per quimioteràpia o tractament biològic. Paràmetres bioquímics especificats y funció ventricular cardíaca dins de la normalitat.	DLP (30 mg/m ²) + trabectedina (1,1 mg/m ²) cada 21 dies (N=337)	DLP (50 mg/m ²) cada 28 dies (N=335)

DLP: doxorubicina liposomal pegilada; SLP: supervivència lliure de progressió

DISSENY

L'estudi pivotal (**ET743-OVA-301**) és un assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, internacional i obert de fase III que compara la trabectedina combinada amb DLP amb DLP en monoteràpia (n=672).

POBLACIÓ

Entre abril de 2005 i maig de 2007, es van incloure dones ≥ 18 anys amb carcinoma d'ovari epitelial -de les trompes de Fal·lopi o peritoneal primari confirmat histològicament que haguessin rebut tractament de primera línia amb platins i amb persistència, recurrència o progressió de la malaltia. Aquestes incloïen pacients resistents a platí (període lliure de platí < 6 mesos) i pacients sensibles a platí (període lliure de platí > 6 mesos). Calia que tinguessin malaltia mesurable per criteris RECIST, ECOG ≤ 2 i funció ventricular cardíaca normal. Els paràmetres analítics acceptats foren: hemoglobina ≥ 9 g/dL, neutròfils $\geq 1500/\mu\text{L}$, plaquetes $\geq 100,000/\mu\text{L}$, creatinina $\leq 1,5$ mg/dL o aclariment de creatinina ≥ 60 mL/min, CPK normal, bilirubina total $\leq 1,5$ límit superior de la normalitat (LSN), bilirubina directa normal, fosfatasa alcalina $\leq 1,5$ LSN, AST i ALT $\leq 2,5$ LSN. També era necessari un interval entre tractament previ i inici de l'estudi de: ≥ 4 setmanes per radioteràpia o tractaments experimentals; ≥ 2 setmanes per tractament hormonal; ≥ 3 setmanes per quimioteràpia o tractament biològic.

Es van excloure pacients refractàries a platí i aquelles en edat reproductiva que no prenguessin mesures contraceptives adequades.

INTERVENCIÓ

El grup intervenció va rebre tractament amb trabectedina a dosis d'1,1 mg/m² en infusió intravenosa per via central de 3 hores immediatament després de 30 mg/m² de DLP cada 3 setmanes. Els pacients van rebre dexametasona 20 mg en bolus intravenós com a premedicació.

El grup control va rebre tractament amb DLP (50 mg/m²) cada 4 setmanes en infusió intravenosa.

Les dosis de trabectedina i DLP es van poder ajustar en cas de toxicitat important. El tractament es va administrar fins a la progressió de la malaltia o confirmació de resposta completa.

OBJECTIU I VARIABLES D'ESTUDI

L'objectiu principal de l'estudi fou analitzar l'eficàcia de la trabectedina. La variable principal fou la supervivència lliure de progressió (SLP) definida com el temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort. Les variables secundàries van ser la supervivència global (SG), resposta global (mantinguda ≥ 4 setmanes segons criteris RECIST), duració de la resposta i la seguretat. Com a variable terciària es va analitzar la qualitat de vida (QLQ-C30 i QLQ-OV28).

ANÀLISI ESTADÍSTICA

L'anàlisi principal d'eficàcia¹¹ es va preveure després de 415 progressions per provar diferències significatives quant a SLP amb un nivell de significació del 5% bilateral i un poder estadístic del 90%; i es va assumir una mitjana de l'SLP de 16 setmanes per al braç de la monoteràpia i 22 setmanes per a la combinació. Es van incloure totes les pacients aleatoritzades amb malaltia mesurable a l'entrada en l'estudi (97% i 95% de les pacients aleatoritzades al grup intervenció i control, respectivament).

La resta d'anàlisis es van fer, majoritàriament, per intenció de tractar. Es van realitzar anàlisis de subgrups en funció de la sensibilitat al platí (resistent o sensible a platí) i anàlisis de sensibilitat per confirmar la robustesa dels resultats principals.

Es va preveure una anàlisi intermèdia de la SG a realitzar en el mateix moment que l'anàlisi principal. Aquestes es van realitzar al maig del 2008. Posteriorment es va repetir amb dades actualitzades al maig de 2009¹² i, a petició dels revisors de l'EMA, va incloure anàlisis de subgrups (no previstes per protocol): per conèixer els resultats en pacients sensibles a platí van subdividir-se en parcialment sensibles a platí (pacients que van recaure entre els 6 i 12 mesos) i pacients sensibles a platí (pacients que van recaure entre després dels 12 mesos)^{4, 12}.

CARACTERÍSTIQUES DE LES PACIENTS INCLOSES

Les característiques basals de la població inclosa van ser similars entre els grups comparats.

La mitjana de l'edat va ser de 57 anys (rang, 26-87 anys). La majoria de pacients estaven amb bon estat de salut (ECOG=0) (63%) i presentaven tumors de grau 3 (52%). El subtipus histològic més freqüent va ser la histologia serosa (68%).

Entre els òrgans afectats a l'inici de l'estudi (mitjana de 2 lesions) estaven l'abdomen (74%), la pelvis (69%), el fetge (29%) i el pulmó (18%). La pràctica totalitat de les pacients (99%) havien estat sotmeses prèviament a cirurgia i el 2% havien rebut radioteràpia prèvia.

El 64% de les pacients eren sensibles al platí (n= 431, 214 parcialment sensibles) i el 80% havien rebut tractament amb taxans.

Qualitat metodològica dels estudis

L'estudi pivotal de la trabectedina + DLP és un assaig clínic aleatoritzat obert de fase III comparat amb DLP monoteràpia. Es considera que el mètode d'aleatorització (1:1, centralitzat i estratificat segons ECOG 0 vs. 1 i 2 i el caràcter resistent o sensible a platí) és adequat. No es proporcionen detalls de l'encobriment de la seqüència d'aleatorització.

Tot i el disseny obert de l'estudi, l'avaluació de la variable principal fou realitzada per un comitè independent (segons criteris radiològics estàndards) que desconeixia l'assignació del tractament. Les pacients assignades al grup control estaven assabentades de l'assignació. Aquest fet podria influir en una major declaració d'esdeveniments adversos.

Un total de 124 centres de 21 països van participar en l'estudi. Es descriu el càlcul de la mostra per identificar diferències en la variable principal. Es descriu els abandonaments i les retirades. No van rebre tractament 3 pacients del grup intervenció i 6 del grup control. El percentatge de pacients que van deixar el tractament, per motius diferents a progressió, va ser superior en el grup intervenció (54,2%) comparat amb el grup control (42,9%). Les pèrdues van ser degudes a (% intervenció:control): efectes adversos (21,2%:12,1%); i per decisió del pacient (17,5%:15,5%).

La mitjana de tractament amb trabectedina i DLP va ser de 6 cicles i 5 cicles per al tractament amb DLP referent a la població total de l'estudi. El 38% dels pacients van rebre més de 6 cicles amb la combinació vs. el 24% amb DLP monoteràpia.

Es considera que el risc de biaix en relació a la variable principal d'estudi és baix amb un grau d'evidència SIGN 1⁺.

Eficàcia de la trabectedina en càncer de ovari recurrent sensible al platí

Estudi pivotal

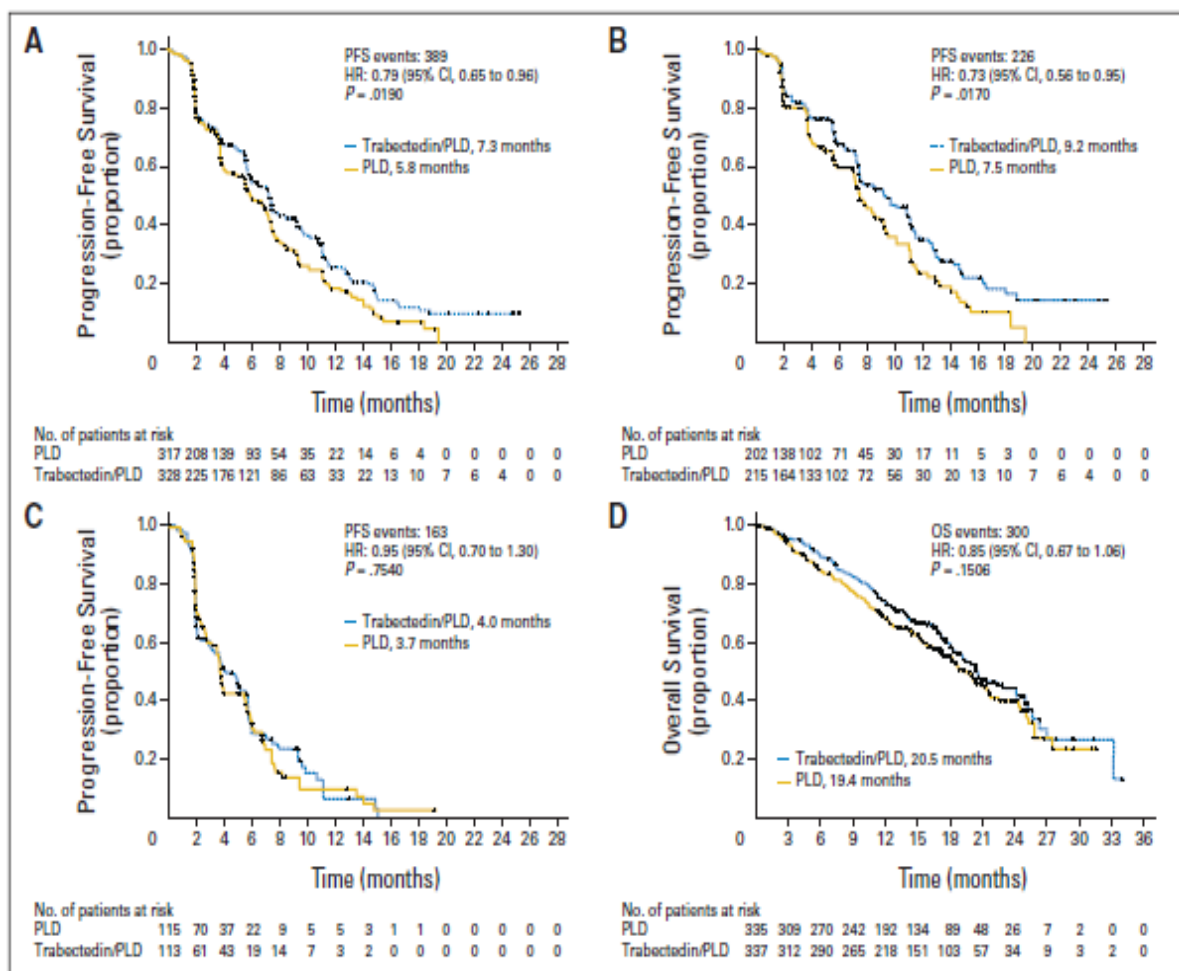
SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ

El tractament combinat de trabectedina amb DLP prolonga l'SLP de manera significativa en tota la població tractada comparat amb DLP en monoteràpia (HR 0,79; IC95% 0,65 a 0,96; p=0,019). La mediana del temps lliure de progressió va ser de 7,3 mesos per al tractament combinat en front dels 5,8 mesos del grup control (vegeu Figura 1).

La millora de l'SLP es va observar, també, en el subgrup de pacients sensibles a platí (trabectedina/DLP n=218; DLP n=213) [HR 0,73; IC95% 0,56 a 0,95; p=0,017] però no en aquelles resistents (trabectedina/DLP n=115; DLP n=117) [HR 0,95; IC95% 0,70 a 1,30; p=0,754].

Els resultats segons la valoració del comitè independent i els investigadors locals van ser consistents.

Figura 1. (A) Anàlisi de l'SLP segons comitè independent de totes les pacients amb malaltia mesurable (variable principal). (B) Anàlisi de l'SLP en pacients sensibles a platí. (C) Anàlisi de l'SLP en pacients resistents a platí. (D) Anàlisi intermèdia de l'SG (variable secundària)



HR: hazard ratio; DLP: doxorubicina liposomal peglada; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió

Les anàlisis exploratòries en pacients parcialment sensibles a platí (n=214)¹² mostren, també, millores de l'SLP en el grup tractat amb trabectedina combinada amb DLP. La mediana de l'SLP en el grup intervenció va ser de 7,4 mesos enfront els 5,5 mesos en el grup control (HR=0,65; 95% IC 0,45-0,92; p=0,0152)¹². En canvi, les diferències no són significatives per a les pacients resistents al platí ni amb ILP > 12 mesos.

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

No es van observar diferències significatives de l'SG en l'anàlisi intermèdia de maig de 2008 (amb 300 events mortals) i segons la qual la mediana de l'SG va ser de 20,5 mesos en el grup intervenció i de 19,4 mesos en el grup control (Taula 3).

Els resultats actualitzats a maig de 2009 una vegada registrades 419 morts (81% de les 520 morts requerides per a l'anàlisi final)¹² van mostrar resultats similars, però ajustats per la variable continua d'ILP i altres factors pronòstics, van mostrar un HR=0,76, 95% CI 0,62-0,92; p=0,0046.

Altra vegada, el subgrup de pacients parcialment sensibles a platí fou el que va mostrar el benefici de la combinació (HR 0,59; IC95% 0,42-0,82; mitjana 23 versus 17,1 mesos), però no en la resta de subgrups (Taula 3).

Taula 3. Resultats de supervivència global de l'estudi ET743-OVA-301

Variable	Trabectedina/DLP		DLP monoteràpia		HR (95% IC), p-valor
	N	Mesos (IC 95%)	N	Mesos (IC 95%)	
SG anàlisi intermèdia (2008)	145	20,5 (18,7-24,2)	155	19,4 (17,3-21,7)	0,85 (0,67 a 1,06) 0,1506
SG (2009)	337	22,4 (19,4-25,1)	335	19,5 (17,4-22,1)	0,85 (0,70-1,03) 0,0920
SG platí-sensibles (2009)	218	27,0 (24,2-31,6) ^a	212	24,3 (21,3-26,6) ^a	0,82 (0,63-1,06) 0,1259
SG parcialment platí-sensibles (2009)	123	23,0 (20,4-28,5) ^a	90	17,1 (14,4-19,8) ^a	0,59 (0,42-0,82) 0,0015

DLP: doxorubicina liposomal peglada; HR: hazard ratio; SG: supervivència global

a Dades facilitades pel laboratori

RESPOSTA GLOBAL

La resposta global fou significativament superior en el grup amb tractament amb trabectedina i DLP (27,6%; IC95% 22,9-32,7) comparat amb DLP en monoteràpia (18,8%; IC95% 14,8-23,4; p-valor=0,008).

DURACIÓ DE LA RESPOSTA

No es van observar diferències en la mitjana de la duració de la resposta global segons avaluació del comitè independent (7,9 mesos en el grup amb trabectedina/DLP en monoteràpia i 7,7 mesos en el grup amb DLP en monoteràpia).

QUALITAT DE VIDA

Les puntuacions en les escales QLQ-C30 i QLQ-OV28 no van mostrar diferències entre els grups de tractament.

Seguretat de la trabectedina en càncer d'ovari recurrent sensible al platí

Els esdeveniments adversos més freqüents van ser de tipus gastrointestinal, hematològics, cutanis i hepàtics.

Es va observar una major freqüència de nàusees i vòmits (tots els graus) en el grup amb tractament combinat comparat amb DLP en monoteràpia (74% i 56% enfront de 42% i 30%, respectivament). D'altra banda, es van observar nàusees i vòmits de grau 3 i 4 en un 15% i un 5% de pacients tractats amb trabectedina i DLP en combinació i DLP en monoteràpia, respectivament.

Els esdeveniments adversos greus de tipus hematològic (neutropènia, leucopènia, trombocitopènia, anèmia o neutropènia febril) i hepàtics (elevació de l'ALT) relacionats amb el tractament foren més freqüents en el grup trabectedina/DLP que en el grup amb DLP en monoteràpia però no així la síndrome boca-peu, l'estomatitis o la inflamació de mucoses que foren més freqüents en el grup amb DLP en monoteràpia (Taula 4).

Es van registrar 19 morts durant el tractament o fins a 30 dies després de finalitzar-lo (11 en el grup amb tractament combinat trabectedina/DLP i 8 en el grup amb DLP en monoteràpia). Cinc de les morts del tractament combinat trabectedina/DLP i una del tractament amb DLP en monoteràpia van morir per esdeveniments adversos dels quals 3 i 1, respectivament, es van relacionar amb l'administració de tractament. Les causes de mort en el grup amb tractament combinat trabectedina/DLP van ser insuficiència renal aguda i sèpsia neutropènica, pancitopènia i sèpsia, trombocitopènia i neutropènia febril, embolisme pulmonar i deteriorament de l'estat de salut.

No es van observar diferències en el nombre de pacients amb una disminució de la fracció d'ejecció $\geq 15\%$ (7 en tractament combinat i 8 DLP) tot i que els casos d'insuficiència cardíaca congestiva foren més freqüents amb el tractament combinat (n=6) que amb DLP (n=1).

Taula 4. Esdeveniments adversos

Esdeveniment advers	Trabectedina + DLP	DLP
Neutropènia grau 3-4	63%	22%
Trombocitopènia grau 3-4	18%	3%
Neutropènia febril	8%	2%
Augment de la concentració d'ALT sèrica grau 3-4	31%	1%
Esdeveniments adversos cardíacs	10%	3%

ALT: alanino aminotransferasa; DLP: doxorubicina liposomal pegilada

Eficiència

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals de la trabectedina combinada amb DLP en pacients amb càncer d'ovari recurrent sensibles al platí.

S'ha publicat un resum de l'anàlisi cost-utilitat elaborat pel laboratori titular presentat al Regne Unit¹³ que estima la ràtio cost-efectivitat incremental de l'administració de trabectedina més DLP comparat amb DLP en monoteràpia en pacients parcialment

sensibles a platí. Les dades de dosis, eficàcia clínica i d'utilitat provenen de l'estudi pivotal (OVA-301). L'horitzó temporal va ser l'esperança de vida.

Segons els revisors de l'Scottish Medicines Consortium (SMC) el model econòmic no és suficientment robust i destaquen problemes de transparència, la no aplicació de la taxa de descompte i la no consideració d'esdeveniments adversos així com l'ús de dosis de DLP en el grup comparador diferents a les administrades en l'estudi pivotal.

El laboratori va estimar un cost addicional per pacient de £16.325 i cost per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ) de £44.237.

Impacte pressupostari

El laboratori ha presentat una estimació del possible impacte pressupostari de la introducció de la trabectedina en combinació amb DLP com a alternativa de tractament en dones amb càncer d'ovari recurrent parcialment sensibles a platí a Catalunya (dades facilitades pel laboratori titular).

A la Taula 5 es presenten les principals característiques del model.

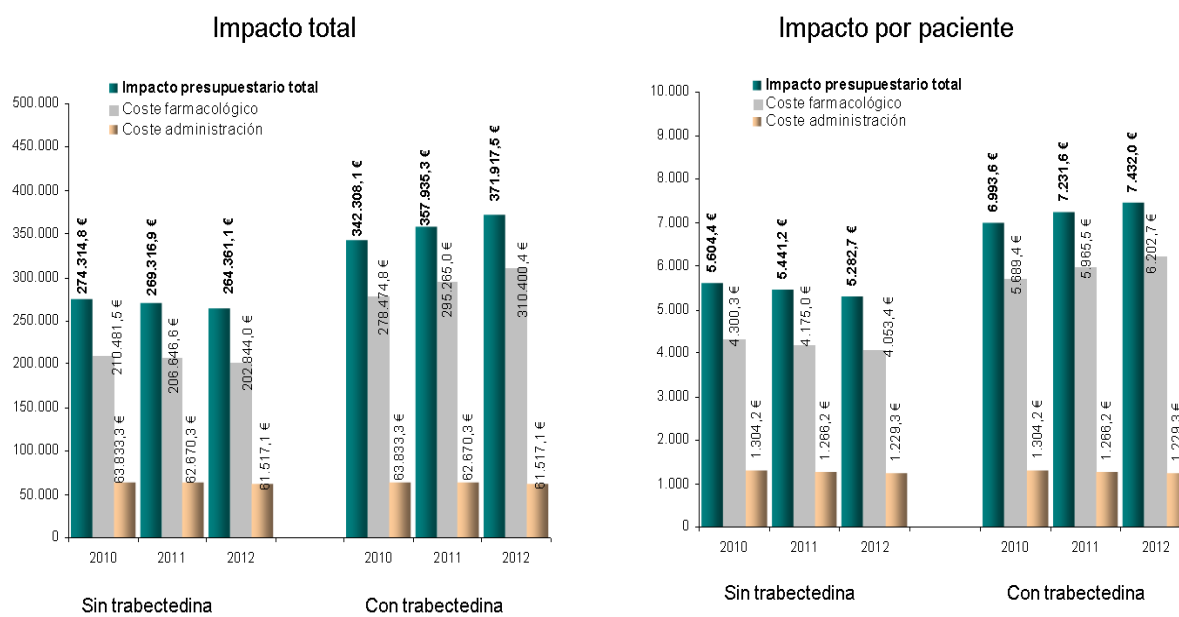
Taula 5. Característiques principals del model d'impacte pressupostari de la introducció de la trabectedina a Catalunya per al tractament de pacients amb càncer d'ovari recurrent parcialment sensibles a platí

Característica	Descripció
Horitzó temporal	3 anys
Escenaris	Administració de trabectedina enfront la no administració de trabectedina
Tractaments comparadors	Carboplatí Carboplatí + DLP Carboplatí + gemcitabina Carboplatí + paclitaxel DLP Gemcitabina Paclitaxel Topotecan
Font de les dades	Grup experts, estudis clínics, base de dades oficial de preus
Costos	Preu adquisició de fàrmacs (PVL, IVA inclòs). En cas d'existir més d'una presentació disponible es va fer una estimació del percentatge necessari de cada una.
Principals assumpcions	Població diana: 49 pacients (anys 2010, 2011) i 50 pacients (any 2012). El 9%, el 12% i el 15% de les pacients candidates rebran tractament amb trabectedina els anys 2010, 2011 i 2012, respectivament. La trabectedina s'administra en combinació amb DLP. La introducció de trabectedina modificarà el percentatge de pacients tractats amb altres règims.

DLP: doxorubicina liposomal pegilada

En la Figura 2 es presenten els principals resultats del model.

Figura 2. Impacte pressupostari de la introducció de la trabectedina a Catalunya per al tractament de pacients amb càncer d'ovari recurrent parcialment sensibles a platí



AVALUACIÓ COMPARADA

Població

L'EMA ha aprovat l'ús de la trabectedina en combinació amb DLP per al tractament de dones amb càncer d'ovari recurrent sensibles a platí.

L'estudi pivotal en què es basa l'aprovació només va incloure pacients adults amb carcinoma epitelial i majoritàriament amb histologia serosa que només havien rebut un tractament de quimioteràpia que contingués platí. La majoria de les pacients incloses tenien ECOG ≥ 1 (versus 0), havien estat sotmeses a cirurgia prèvia i eren sensibles a platí (2/3 de les pacients incloses).

Comparador

L'estudi pivotal es va dissenyar per comparar l'eficàcia de la trabectedina combinada amb DLP enfront DLP en monoteràpia (considerat pels investigadors el tractament control).

Actualment, per a les pacients amb càncer d'ovari recurrent sensibles a platí es recomana l'administració de placlitaxel, gemcitabina o DLP en combinació amb platí (tot i que el darrer no està aprovat).

No hi ha dades comparatives entre la combinació de trabectedina i DLP i altres estratègies terapèutiques basades en platí o altres fàrmacs.

Eficàcia

Les dades d'eficàcia de la trabectedina combinada amb DLP provenen d'un assaig clínic, aleatoritzat i obert de fase III comparat amb DLP en monoteràpia, de bona qualitat amb un risc baix de biaix.

Els resultats disponibles indiquen que el tractament combinat amb trabectedina augmenta significativament l'SLP en 1,5 mesos, en tota la població estudiada, comparat amb DLP en monoteràpia i redueix en un 21% el risc relatiu de progressió de la malaltia segons l'avaluació radiològica del comitè independent.

Es va observar una millora significativa en l'anàlisi de subgrups en pacients sensibles a platí (però no en pacients resistents al platí) i dins de les pacients sensibles al platí, aquelles que es van definir com a parcialment sensibles a platí.

Segons l'anàlisi de sensibilitat realitzada sobre la població total, els resultats de l'SLP foren consistents en la majoria dels diferents subgrups analitzats, així com es va mostrar la seva robustesa en l'anàlisi ajustada per potencials factors pronòstics. Els revisors de l'EMA comenten el possible efecte de la major freqüència d'administració de tractaments en el grup intervenció (cada 3 setmanes) comparat amb la freqüència del grup control (cada 4 setmanes). Tanmateix, els dos paràmetres més ben correlacionats amb l'eficàcia van ser la concentració màxima (C_{màx}) i la intensitat de la dosi, que van ser més elevats en grup amb DLP en monoteràpia i, per tant, afavorien el grup control i no el grup intervenció¹⁴.

Cal destacar, també, que en les anàlisis intermèdies de l'SG (variable secundària de l'estudi) no es varen observar de forma clara diferències significatives analitzant tots els pacients aleatoritzats. Tampoc no es van observar diferències significatives en les anàlisis de subgrups segons resistència o sensibilitat al platí. No obstant això, en pacients parcialment sensibles a platí l'SG va augmentar significativament 5,9 mesos en el grup intervenció^{4,12}.

En la interpretació d'aquests resultats cal tenir present que l'SLP és una variable intermèdia i que les millores en aquesta no s'han relacionat amb millores en la supervivència global¹⁵. Una millora de l'SLP d'1,5 mesos no es considera clínicament rellevant tenint en compte que no s'ha demostrat una millora significativa de l'SG¹⁴. Encara que els resultats de l'SG mostren una tendència a la millora en el grup tractat amb trabectedina combinada amb DLP aquestes són dades preliminars ja que no es va arribar al total d'esdeveniments necessaris per obtenir suficient poder estadístic. És destacable que el benefici en SLP sí que es va traduir en un benefici en SG en el subgrup de pacients parcialment sensibles al platí i que l'SG ajustada pel continu ILP sí que va resultar significativa, tot i que aquests resultats no es reproduïssin en el subgrup de pacients amb ILP > 12 mesos. No obstant això, l'estudi pivotal no estava dissenyat per fer anàlisi de subgrups en la variable principal o secundària i, per tant, les dades s'han de interpretar amb cautela.

No es varen observar diferències entre grups en la qualitat de vida de les pacients però semblaria que l'addició de trabectedina al tractament amb DLP no empitjora la qualitat de vida de les pacients. No obstant això, l'estudi pivotal no va tenir emmascarament i, per tant, els tests de qualitat no es consideren molt sensitius.

Kaye SB et al. 2010¹⁶, va realitzar una anàlisi de seguiment de les pacients de l'estudi pivotal ET743-OVA-301. L'estudi va analitzar les teràpies posteriors administrades a les pacients un cop van finalitzar l'estudi pivotal (per progressió de la malaltia). Segons els autors, els resultats de l'estudi donen suport a la hipòtesi que els beneficis de supervivència observats en el subgrup parcialment sensible al platí podria ser a causa d'un prolongat ILP que condueix a una major supervivència amb posteriors teràpies amb platí. És a dir, la introducció de tractament sense platí durant més temps dona una millor resposta a posteriors tractaments amb platí en pacients parcialment sensibles al platí.

Seguretat

El tractament amb DLP + trabectedina és generalment ben tolerat. Els efectes adversos hematològics greus foren més freqüents amb el tractament combinat. Altrament, la síndrome boca-peu, l'estomatitis o la inflamació de mucoses foren més freqüents amb DLP monoteràpia.

Hi va haver 19 morts durant el tractament, 6 casos van ser deguts als efectes adversos 5 pacients amb el tractament combinat i 1 cas amb DLP. No es mostren les diferències estadístiques entre els grups.

Cost-efectivitat

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals de la trabectedina combinada amb DLP per pacient amb càncer d'ovari recurrent sensible al platí.

Només s'ha identificat un resum de l'anàlisi cost-utilitat elaborada pel laboratori titular presentada al Regne Unit¹³. El laboratori va estimar un cost addicional per pacient de £16.325 i un cost per AVAQ de £44.237, basat en l'avaluació radiològica independent. Segons l'SMC l'anàlisi econòmica presentada pel laboratori titular no va ser suficientment robusta.

El laboratori ha estimat un increment de 1.389€ a 2.149€ per pacient amb càncer d'ovari recurrent parcialment sensibles al platí a Catalunya com a conseqüència de la introducció de la trabectedina combinada amb DLP l'any 2010 i 2012, respectivament. Es va considerar que el nombre de dones susceptibles al tractament a Catalunya seria de 49, 49 i 50 per als anys 2010, 2011 i 2012 respectivament; i això implicaria un increment del pressupost total de 67.993€ a 107.556€ al 2010 i 2012, respectivament. Aquesta estimació es va calcular considerant els costos directes farmacològics i d'administració del fàrmac i en base als criteris epidemiològics i clínics consensuats pel panell d'experts en càncer d'ovari.

CONCLUSIONS

- La trabectedina (Yondelis®) ha estat aprovada al 2009 per l'EMA per a pacients amb càncer d'ovari recurrent sensibles a platí. Prèviament s'havia aprovat en condicions excepcionals en sarcomes de teixits tous.
- L'extensió de la indicació es basa en estudis realitzats *ad hoc* per part del laboratori titular.
- Les dades principals d'eficàcia provenen d'un estudi aleatoritzat i obert de fase III amb risc baix de biaix que compara la trabectedina combinada amb DLP amb DLP en monoteràpia.
- Els resultats en el total de la mostra inclosa mostren que la combinació de trabectedina i DLP es va associar a una millora estadísticament significativa de l'SLP de 1,5 mesos però no a la millora de la supervivència global (anàlisi intermèdia) o la qualitat de vida.
- En el subgrup de pacients sensibles a platí la combinació es va associar a una millora d'1,7 mesos de l'SLP. No es van observar millores en cap d'aquestes variables en pacients resistents a platí.
- La taxa de resposta objectiva en la cohort total va ser superior en el tractament combinat.
- Anàlisis *ad hoc* amb dades més actualitzades mostren que els millors resultats de l'SLP i SG s'observen en les pacients parcialment sensibles a platí, definides com aquelles que recauen entre els 6 i 12 mesos de finalitzar el tractament previ basat en platí però no en les sensibles a platí que recauen >12 mesos després.
- S'han observat esdeveniments adversos hematològics greus (incloent neutropènia), augment dels enzims hepàtics i de pacients amb insuficiència cardíaca congestiva en el tractament combinat però la disminució de la taxa de pacients amb síndrome de mà-peu i estomatitis.
- S'ha estimat que la ràtio cost-efectivitat de la combinació de trabectedina i DLP enfront de DLP en monoteràpia és de la vora dels 40.000£ per any de vida ajustat per qualitat.
- L'addició de trabectedina en combinació amb DLP per al tractament de pacients amb càncer d'ovari recurrent parcialment sensibles al platí és de 1.389 € (2010) i 2.149 € (2012) per pacient amb càncer d'ovari recurrent parcialment sensibles al platí; i un cost incremental de 67.993 € i 107.556 €, quan es consideren totes les pacients susceptibles a tractament a Catalunya els anys 2010 i 2012.

ANNEX 1. SISTEMES DE CLASSIFICACIÓ DEL CÀNCER D'OVARI

Sistema d'estadificació del càncer d'ovari segons la Federació Internacional d'Obstetres i Ginecòlegs (FIGO)

Estadificació 1 - Tumor està confinat a l'ovari / ovaris	
IA	Només un ovari es veu afectat pel tumor, No hi ha tumor en les superfícies externes; càpsula intacta. Les cèl·lules malignes no es detecten en l'ascites o rentats peritoneals
IB	Ambdós ovaris es veuen afectats pel tumor. No hi ha tumor en les superfícies externes; càpsula intacta. Les cèl·lules malignes no es detecten en l'ascites o rentats peritoneals
IC	El tumor es limita a un o ambdós ovaris, amb qualsevol dels següents casos: <ul style="list-style-type: none">- La càpsula de l'ovari es trenca (perforada)- El tumor es detecta en la superfície de l'ovari- Ascites positiva per cèl·lules malignes o rentats peritoneals positius
Estadificació 2 - Tumor que afecta un o ambdós ovaris i s'ha estès a la pelvis	
IIA	El tumor s'ha estès i / o implantat en l'úter o les trompes de Fal·lopi Les cèl·lules malignes no es detecten en l'ascites o rentats peritoneals
IIB	El tumor s'ha estès a altres òrgans en la pelvis Les cèl·lules malignes no es detecten en l'ascites o rentats peritoneals
IIC	Els tumors són els definits en els articles 2A / B i les cèl·lules malignes es detecten en l'ascites o rentats peritoneals
Estadificació 3 - El tumor involucra un o ambdós ovaris amb metàstasis peritoneals confirmats microscòpicament fora de la pelvis i / o metàstasi en els ganglis limfàtics regionals. Inclou càpsula de metàstasis hepàtiques	
IIIA	Metàstasi peritoneal microscòpica més enllà de la pelvis
IIIB	Metàstasi peritoneal microscòpica més enllà de la pelvis de 2 cm o menys en la seva major dimensió
IIIC	Metàstasi peritoneal microscòpica més enllà de la pelvis més de 2 cm en la seva major dimensió i/o metàstasi a ganglis limfàtics regionals
Estadificació 4 - Metàstasi a distància més enllà de la cavitat peritoneal. Les metàstasis en parènquima hepàtic equivalen al estadii IV.	
RECIDIVA: El càncer d'ovari que ha recidivat tot i que el pacient ha completat el tractament.	

Sistema TNM de classificació del càncer d'ovari del Comitè Nord-americà Conjunt sobre el Càncer (AJCC)

El tumor primari (T) es classifica d'acord amb les següents categories	
TX	Tumor primari no es pot avaluar
T0	Cap evidència de tumor primari
T1	El tumor està limitat a un o ambdós ovaris
T1a	El tumor està limitat a un ovari. La càpsula està intacta, no hi ha tumor a la superfície de l'ovari, i no hi ha cèl·lules canceroses en el líquid ascític o rentat peritoneal
T1b	El tumor està limitat als dos ovaris. La càpsula està intacta, no hi ha tumor a la superfície de l'ovari, i no hi ha cèl·lules canceroses en el líquid ascític o rentat peritoneal
T1c	El tumor està limitat a un o ambdós ovaris amb qualsevol dels següents: càpsula de ruptura (esclat de la paret externa del tumor), tumor en la superfície de l'ovari, o de cèl·lules canceroses en el líquid ascític o rentat peritoneal
T2	Tumor que afecta un o ambdós ovaris amb extensió a la pelvis
T2a	El tumor s'ha disseminat i / o s'adhereix a l'úter o les trompes de Fal·lopi. No hi ha cèl·lules canceroses en el líquid ascític o rentat peritoneal
T2b	El tumor s'ha disseminat a altres teixits pelvians. No hi ha cèl·lules canceroses en el líquid ascític o rentat peritoneal
T2c	El tumor s'ha disseminat als teixits pèlvics, amb cèl·lules de càncer en l'ascites o rentat peritoneal
T3	Tumor que afecta un o ambdós ovaris amb metàstasis peritoneals confirmades microscòpicament fora de la pelvis i / o metàstasis als ganglis limfàtics propers regional
T3a	Metàstasi peritoneal microscòpica més enllà de la pelvis
T3b	Macroscòpica (visible a ull nu) metàstasi peritoneal enllà de la pelvis, de 2 cm o menys en la seva major dimensió
T3c	Metàstasi més enllà de la pelvis, més de 2 cm en la seva major dimensió
Els ganglis limfàtics regionals (N) són clínicament dividits en les següents categories	
N0	Els ganglis limfàtics regionals no contenen metàstasi
N1	L'evidència de metàstasis en els ganglis limfàtics
L'estat de metàstasi (M) es defineix de la següent manera	
M0	No hi ha metàstasi a distància
M1	Hi ha metàstasi a distància

Ficha técnica Yondelis®

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.

Yondelis en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.

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.

Para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos, la dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Para el tratamiento del cáncer de ovario, Yondelis se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,1 mg/m² inmediatamente después de 30 mg/m² de DLP. Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión de DLP, la dosis inicial se administra a una tasa no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones de DLP pueden administrarse a lo largo de 1 hora. (Véase también el resumen de las características del producto de DLP, que contiene consejos concretos sobre su administración.)

Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central (ver sección 6.6).

30 minutos antes de recibir DLP (en tratamiento combinado) o Yondelis (en monoterapia), se les debe administrar a todos los pacientes corticosteroides, por ejemplo 20 mg de dexametasona por vía intravenosa, no sólo como profilaxis antiemética, sino también porque parece que produce efectos hepatoprotectores. Si fuera necesario, se pueden administrar además otros antieméticos.

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).
- Albúmina ≥ 25 g/l.
- Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) $\leq 2,5$ x LSN
Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (monoterapia), creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) o aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min (tratamiento combinado)
- Creatina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ x LSN
- Hemoglobina ≥ 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 un nivel, según las indicaciones de la tabla 1, para los ciclos siguientes.

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

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 aún más (véase a continuación). En caso de toxicidad hematológica, pueden administrarse factores estimulantes de colonias siguiendo la práctica habitual local.

Tabla 1 Modificación de las dosis de Yondelis (en monoterapia para el tratamiento del sarcoma de los tejidos blandos o en combinación para el tratamiento del cáncer de ovario) y DLP

	Sarcoma de los tejidos blandos	Cáncer de ovario	
	Yondelis	Yondelis	DLP
Dosis inicial	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Primera reducción	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Segunda reducción	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Véase información más detallada sobre el ajuste de la dosis de DLP en el RCP de ésta.

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. Yondelis se ha administrado durante 6 o más ciclos al 29,5 % y al 52 % de pacientes tratados con la dosis y la pauta de monoterapia y de tratamiento combinado, respectivamente. Estos regímenes de monoterapia y combinado se han utilizado hasta 38 y 21 ciclos, respectivamente. 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 de ensayos clínicos de monoterapia tenían más de 65 años de edad. De las 333 pacientes con cáncer de ovario que recibieron trabectedina en combinación con DLP, el 24 % tenían 65 años o más, y el 6 %, 75 años o más. 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 (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min en monoterapia y < 60 ml/min en el tratamiento combinado) 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 Yondelis ni en monoterapia ni en combinación en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o < 60 ml/min, respectivamente (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 Yondelis. 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.

Yondelis no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³ y de plaquetas inferiores a 100.000 células/mm³. Si se presenta neutropenia intensa (RAN < 500 células/mm³) de más de 5 días de duración o asociada con fiebre o infección, se recomienda reducir la dosis (véase la sección 4.2).

Náuseas y vómitos

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

Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK (> 5 x LSN)

No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 x 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 o multiorgánica. Por tanto, cuando un

paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades o debilidad o dolor muscular se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rhabdomiolisis, 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 rhabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rhabdomiolisis.

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".

Véase también el resumen de las características del producto de DLP, que contiene información más detallada sobre advertencias y precauciones.

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 en ensayos clínicos con las pautas posológicas recomendadas para las dos indicaciones.

Cabe esperar que la mayoría de los pacientes tratados con Yondelis presente reacciones adversas de cualquier grado (el 91 % en monoterapia y el 99 % en tratamiento combinado) y que menos de un tercio sean reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4 (10 % en monoterapia y 25 % en tratamiento combinado). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron neutropenia, náuseas, vómitos, aumento de AST/ALT, anemia, fatiga, trombocitopenia, anorexia y diarrea.

Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % y el 0,9 % de los pacientes tratados en monoterapia y en tratamiento combinado, respectivamente. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal o multiorgánica y 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 ≥ 1 % de los pacientes tratados con la pauta recomendada para el sarcoma de los tejidos blandos (1,5 mg/m², infusión de 24 horas cada 3 semanas) 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.

Sistema de clasificación de órganos MedDra	Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes de los ensayos clínicos con el régimen recomendado [1,5 mg/m ² , perfusión de 24 horas cada 3 semanas]
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre* (grado 3-4 = 4 %), incremento de la creatinina en sangre*, disminución de la albúmina en sangre* Frecuentes Pérdida de peso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia* (grado 3 = 26 %, grado 4 = 24 %), trombocitopenia* (grado 3 = 11 %, grado 4 = 2 %), anemia* (grado 3 = 10 %, grado 4 = 3 %), leucopenia* Frecuentes Neutropenia febril
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Dolor de cabeza Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, disgeusia, mareos, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Disnea (grado 3-4 = 2 %), tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Vómitos (grado 3-4 = 6,5 %), náuseas (grado 3-4 = 6 %), estreñimiento (grado 3-4 < 1 %) Frecuentes Diarrea (grado 3-4 < 1 %), estomatitis (grado 3-4 < 1 %), dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Mialgia, artralgia, dolor de espalda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Anorexia (grado 3-4 < 1 %) Frecuentes Deshidratación, pérdida de apetito, hipopotasemia
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Infección
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión, sofocos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Cansancio (grado 3-4 = 9 %), astenia (grado 3-4 = 1 %) Frecuentes Pirexia, edema, edema periférico, reacción en el lugar de inyección
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes Hiperbilirrubinemia* (grado 3 = 1 %), incremento de alanina aminotransferasa* (grado 3 = 38 %, grado 4 = 3 %), incremento de aspartato aminotransferasa* (grado 3 = 44 %, grado 4 = 7 %), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*, incremento de la gammaglutamiltransferasa*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio

* Tomado de datos de laboratorio

La tabla siguiente recoge la frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios considerados como posiblemente relacionados con el fármaco del estudio y señalados en ≥ 5 % de las pacientes con

cáncer de ovario asignadas aleatoriamente a recibir **Yondelis** 1,1 mg/m² / **DLP** 30 mg/m² o DLP 50 mg/m² en el ensayo fundamental ET743-OVA-301. Se han utilizado tanto reacciones adversas como valores analíticos. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad creciente.

Reacciones adversas documentadas en $\geq 5\%$ de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301								
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre*	22,0	0,9	0,9	13,7		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	91,6	29,7	42,3	73,5	19,7	9,8
		Leucopenia*	94,9	44,7	17,7	81,8	16,0	4,0
		Anemia*	94,9	12,9	5,7	82,1	6,2	2,2
		Trombocitopenia*	63,7	12,3	10,8	27,4	2,5	1,8
	Frecuentes	Neutropenia febril*	6,9	4,5	2,4	2,1	1,8	0,3
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	6,6	0,3		2,4		
		Disgeusia	5,4	0,3		2,7		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea	6,6	0,3		3,3	0,3	0,3
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	70,9	8,7		37,6	2,4	
		Vómitos	51,7	9,9	0,3	23,9	2,1	
		Estreñimiento	20,4	0,9		15,5	0,3	

Reacciones adversas documentadas en $\geq 5\%$ de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301								
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
		Estomatitis	19,2	0,9		31,2	4,8	0,3
		Diarrea	17,1	2,1		10	1,2	
	Frecuentes	Dolor abdominal	9,3	0,6		7	0,9	
		Dispepsia	7,5	0,3		6,1	0,6	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	24	3,9		53,6	18,5	1,2
		Alopecia	12			13,3	0,3	
	Frecuentes	Exantema	8,1			16,1	0,9	
		Hiperpigmentación cutánea	5,4			7		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia	28,8	2,1		20	1,5	
	Frecuentes	Hipopotasiemia	6,3	2,1		2,1		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio	42,3	5,7	0,3	29,7	2,4	0,3
		Astenia	15,3	1,2		9,1	0,3	
		Inflamación de las mucosas	11,4	2,1		18,8	5,8	
		Pirexia	10,2	0,9		4,5	0,3	
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia *	(25,2)	(0,3)		(12,9)	(0,3)	
		Incremento de alanina aminotransferasa*	96,1	45,6	4,5	36,0	2,2	

Reacciones adversas documentadas en $\geq 5\%$ de las pacientes del ensayo clínico ET743-OVA-301								
Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento	Yondelis + PLD n = 333			DLP n = 330		
			Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
		Incremento de aspartato aminotransferasa*	89,5	12,0	1,8	42,6	1,2	0,3
		Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre*	61,3	1,5		41,8	1,2	

* Tomado de datos de laboratorio

Las reacciones siguientes se han notificado con una frecuencia inferior al 5 % en el grupo de tratamiento combinado, pero se recogen aquí por su relevancia clínica: infección neutropénica (< 1 %), septicemia neutropénica (< 1 %), pancitopenia (1,8 %), insuficiencia de la médula ósea (1,5 %), granulocitopenia (1,5 %), deshidratación, insomnio, neuropatía sensorial periférica, síncope, disfunción ventricular izquierda (< 1 %), embolia pulmonar (1,2 %), edema pulmonar (< 1 %), tos, hepatotoxicidad (< 1 %), incremento de la gammaglutamiltransferasa, incremento de la bilirrubina conjugada, dolor musculoesquelético, mialgia, incremento de la creatinina en sangre, edema/edema periférico, reacciones en el lugar de la cateterización.

En el grupo de Yondelis + DLP, las pacientes de razas distintas de la caucásica (sobre todo las asiáticas) presentaron una incidencia mayor que las caucásicas de reacciones adversas de grado 3 o 4 (96 % frente a 87 %) y de reacciones adversas graves (44 % frente a 23 % para todos los grados). Las diferencias se observaron sobre todo en relación con la neutropenia (93 % y 66 %), la anemia (37 % y 14 %) y la trombocitopenia (41 % y 19 %). No obstante, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la toxicidad hematológica, como infecciones o hemorragias graves, o las que provocaron la muerte o la suspensión del tratamiento, fueron similares en las dos subpoblaciones.

Reacciones adversas más frecuentes

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

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

Trombocitopenia: Se observaron reacciones hemorrágicas relacionadas con trombocitopenia en < 15 % de los pacientes tratados en monoterapia. El análisis por ciclos realizado con estos pacientes mostró trombocitopenia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente.

Anemia: en el 93 % y el 94 % de los pacientes tratados con pautas de monoterapia y de combinación, respectivamente, se produjo anemia. Los porcentajes de pacientes con anemia en el momento basal fueron del 46 % y del 35 %, respectivamente. El análisis por ciclos realizado con los pacientes tratados en monoterapia mostró anemia de grados 3 y 4 en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente.

Trastornos hepatobiliares

Incrementos de los niveles de AST/ALT: se notificaron incrementos transitorios de grado 3 de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 7 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta

el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). El análisis por ciclo realizado con pacientes tratados en monoterapia mostró incrementos de grado 3 de AST y ALT en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo.

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

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

Otras reacciones adversas

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

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

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 frente al sarcoma de los tejidos blandos 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/m² 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/m² 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 [cociente de riesgos instantáneos (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 leiomiomasarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma. La eficacia de la combinación Yondelis-DLP frente al cáncer de ovario recidivante se basa en ET743-OVA-301, un estudio aleatorizado de fase 3 con 672 pacientes que recibieron trabectedina (1,1 mg/m²) y DLP (30 mg/m²) cada 3 semanas o DLP (50 mg/m²) cada 4 semanas. El análisis principal de la supervivencia sin progresión (SSP) se hizo con 645 pacientes con enfermedad mensurable y fue evaluado mediante una revisión radiológica independiente. El tratamiento en el grupo de combinación redujo en un 21% el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con DLP sola (HR = 0,79, IC: 0,65 – 0,96, $p = 0,0190$). El análisis secundario de DLP y la tasa de respuesta también era favorable al grupo de tratamiento combinado. Los resultados del análisis principal de la eficacia se resumen en la tabla siguiente:

Análisis de la eficacia en ET743-OVA-301

	Yondelis + DLP	DLP	Cociente de riesgos instantáneos/de probabilidad	Valor p
Supervivencia sin progresión				
Revisión radiológica independiente <i>enfermedad mensurable *</i>	n = 328	n = 317		
Mediana de SSP (IC 95 %) (meses)	7,3 (5,9-7,9)	5,8 (5,5-7,1)	0,79 (0,65-0,96)	0,0190 ^a
Tasa de SSP en 12 meses (IC 95 %) (%)	25,8 (19,7-32,3)	18,5 (12,9-24,9)		
Revisión oncológica independiente <i>todos los aleatorizados</i>	n = 336	n = 335		
Mediana de SSP (IC 95 %) (meses)	7,4 (6,4-9,2)	5,6 (4,2-6,8)	0,72 (0,60-0,88)	0,0008 ^a
Supervivencia global (análisis intermedio – n = 419 acontecimientos, censura del 38%)				
<i>Todos los aleatorizados</i>	n = 337	n = 335		
Mediana de SG (IC 95 %) (meses)	22,4 (19,4-25,1)	19,5 (17,4-22,1)	0,85 (0,70-1,03)	0,0920 ^a
Tasa de respuesta global				
Revisión radiológica independiente <i>todos los aleatorizados</i>	n = 337	n = 335		
TRG (IC 95 %) (%)	27,6 (22,9-32,7)	18,8 (14,8-23,4)	1,65 (1,14-2,37)	0,0080 ^b

* Análisis principal de la eficacia

a Prueba log rank

b Prueba de Fisher

Según una revisión oncológica independiente, los pacientes con un intervalo sin platino (ISN) < 6 meses (35 % en el grupo de Yondelis + DLP y 37 % en el de DLP) arrojaron valores similares de SSP en los dos grupos, con una mediana de SSP de 3,7 meses (HR = 0,89; IC: 0,67-1,20). En pacientes con un ISP ≥ 6 meses (65 % en el grupo de Yondelis + DLP y 63 % en el de DLP), la mediana de la SSP fue de 9,7 meses en el grupo de Yondelis + DLP y de 7,2 meses en el de DLP en monoterapia (HR = 0,66; IC: 0,52-0,85).

En el análisis intermedio, el efecto de la combinación Yondelis + DLP sobre la supervivencia global fue más acusado en pacientes con un ISP 0 6 meses (27,0 y 24,3 meses; HR = 0,82; IC: 0,63-1,06) que cuando el ISP era < 6 meses (14,2 y 12,4 meses; HR = 0,90; IC: 0,68-1,20).

En el análisis multivariante que incluye el ISP, el efecto del tratamiento fue favorable a la combinación Yondelis + DLP de forma estadísticamente significativa (SSP, p = 0,0157; SG, p = 0,0407).

No se dispone de datos de comparación entre Yondelis + DLP y una pauta basada en platino en pacientes sensibles al platino.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las mediciones generales de calidad de vida.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza del sarcoma de los tejidos blandos, no ha sido posible obtener información completa sobre Yondelis para esta indicación.

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 intravenosa en forma de perfusión a velocidad constante es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², 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 (30,9 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 49 %, y la variabilidad intra-individual fue del 28 %.

Una población de análisis farmacocinético mostró que, cuando se administra en combinación con DLP, el aclaramiento en plasma de la trabectedina disminuye un 31 %; la farmacocinética en plasma de la DLP no se ve influenciada por la administración concomitante de trabectedina.

Poblaciones especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años), ni el sexo, ni el peso corporal total (intervalo: 36 a 148 kg) o la superficie corporal (intervalo: 0,9 a 2,8 m²) afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. Un análisis realizado con un número limitado de pacientes mostró que no cabe esperar que la raza o el origen étnico ejerzan un efecto clínicamente significativo 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 (≥ 30,3 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 30,3 ml/min. La baja recuperación (< 9 % en todos los pacientes estudiados) de la radioactividad total en orina después de una dosis única de

trabectedina marcada con 14C 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 $C_{m\acute{a}x}$) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron $10,6 \pm 5,4$ ($C_{m\acute{a}x}$), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de $1.500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ durante 24 h ($C_{m\acute{a}x}$ 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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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 °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 a $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 °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 y otras manipulaciones Preparación para perfusión intravenosa

Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cuando se utilice en combinación, la vía intravenosa debe lavarse bien con 50 mg/ml (5 %) de solución de glucosa para perfusión después de la administración de DLP y antes de la administración de Yondelis. El uso para la perfusión de un diluyente distinto de la solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) puede provocar la precipitación de la DLP. (Véase también el resumen de las características del producto de DLP, que contiene instrucciones concretas sobre su manipulación.) 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 (m²) x dosis individual (mg/m²)

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 ≥ 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 ≤ 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 ≥ 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(S) 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

ANNEX 3. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a setembre del 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en espanyol, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu més endavant).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferien cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat, també, amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assajos clínics de fase III, estudis d'extensió, avaluacions econòmiques (anàlisi cost-efectivitat, cost-benefici i cost-utilitat).

- **Tipus de participants:** pacients amb càncer d'ovari recurrent
- **Tipus d'intervenció:** trabectedina (Yondelis®)

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- **Dissenys d'estudi exclosos:** revisió sistemàtica, metanàlisi, estudi observacional, registres, sèrie de casos.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

PUBMED

#25 Search #22 AND #19 08:14:45 0
 #24 Search #22 AND #18 08:14:37 0
 #23 Search #22 AND #17 08:14:28 10
 #22 Search #20 AND #21 08:13:59 25
 #21 Search #14 OR #15 OR #16 08:13:40 54648

#20 Search #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 08:13:07 307
 #19 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti] 08:12:25 359941
 #18 Search systematic[sb] 08:12:11 142217
 #17 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 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 outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR OR "extension[ti] 08:12:02 2159821
 #16 Search ovar*[ti] AND neoplasm*[ti] 08:11:46 825
 #15 Search ovar*[ti] AND cancer*[ti] 08:11:31 16791
 #14 Search ovarian neoplasms[MESH] 08:11:22 53071
 #13 Search Ecteinascidin 743 08:11:08 297
 #12 Search Ecteinascidin AND 743 08:10:59 133
 #11 Search Yondelis 08:10:43 283
 #10 Search trabectedin 08:10:30 276
 #9 Search trabectedin [Substance Name] 08:10:20 224

SCOPUS

#5 #4 AND #3 23
 #4 #1 AND #2 141
 #3(TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multigent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*) OR TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price*)) 6.244.704
 #2 (TITLE-ABS-KEY(ovar* AND neoplasm*) OR TITLE-ABS-KEY(ovar* AND cancer)) 93.960
 #1 TITLE-ABS-KEY(trabectedin OR yondelis OR ecteinascidin) 798

COCHRANE LIBRARY, CRD, TRIPDATABASE

Trabectedin OR Yondelis OR "ecteinascidin 743"

GOOGLE (CERCA AVANÇADA)

Trabectedin health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf
 Yondelis health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf
 "Ecteinascidin 743" health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

ANNEX 4. TAULES D'EVIDÈNCIA

[OVA-301] – Trabectedina conjuntament amb doxorubicina pegilada liposomal en pacients amb carcinoma d'ovari recurrent

Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedina plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 201;28(19):3107-14. [PMID: 20516432]. (referències secundàries llistades al final del document)

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>Autor i any (Monk 2010)</p> <p>País Bèlgica, Canadà, Corea, Estats Units, Espanya, França, Polònia, Regne Unit, Rússia i Xina</p> <p>Objectiu Eficàcia de trabectedina en combinació amb doxorubicina pegilada liposomal (DPL) en pacients amb carcinoma d'ovari recurrent després del fracàs d'un tractament de primera línia amb quimioteràpia amb platins</p> <p>Finançament PharmaMar i Johnson & Johnson</p> <p>Disseny Assaig clínic aleatoritzat, obert, controlat, de grups paral·lels i multicèntric. Assaig de fase III</p> <p>Qualitat global + (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p>Intervenció Grup intervenció Cada 3 setmanes tractament intravenós amb: dexametasona (20 mg) en bolus; DPL (30 mg/m²) en infusió; trabectedina (1,1 mg/m²) en infusió</p> <p>En casos de toxicitat important es reduïa la dosi de DPL a 25 o 20 mg/m² i la de trabectedina a 0,9 o .75 mg/m²</p> <p>Grup control Cada 4 setmanes tractament intravenós amb DPL (50 mg/m²) en infusió</p> <p>En casos de toxicitat important es reduïa la dosi de DPL a 37,5 o 28 mg/m²</p> <p>Avaluació cada 8 setmanes. Els pacients que reben una dosi acumulada > 360 mg/m² de DPL o en què s'atura la medicació realitzen una avaluació cada 2 setmanes</p> <p>Es va continuar el tractament fins a la progressió de la malaltia o confirmació de resposta completa</p> <p>Nombre de cicles Intervenció: mediana 6 (rang 1 a 21) Control: mediana 5 (rang 1 a 22)</p>	<p>Críteris d'inclusió Pacients adults amb carcinoma d'ovari de tipus epitelial, de les trompes de falopi o peritoneal primari (confirmat per histologia). Amb un sol tractament previ amb quimioteràpia amb platins i amb persistència, recurrència o progressió després de 6 mesos de l'inici del tractament (inclou pacients platí-resistents, amb un període lliure de platí <6 mesos; i pacients platí-sensibles, amb un període lliure de platí >6 mesos)</p> <p>Presència de tumor mesurable (críteris RECIST), puntuació ECOG ≤2. Interval entre tractament previ i inici d'estudi ≥4 setmanes per a radioteràpia o tractaments experimentals; ≥2 setmanes per a tractament hormonal; ≥3 setmanes per a quimioteràpia o tractament biològic. Paràmetres bioquímics y de funció ventricular cardíaca dins de la normalitat</p> <p>Críteris d'exclusió Pacients en edat reproductiva que no usin mètodes contraceptius adequats</p> <p>Nombre de pacients aleatoritzats 672</p> <p>Nombre de pacients analitzats Per la variable principal (aleatoritzats amb malaltia mesurable) Intervenció: 317 (95%) pacients</p>	<p>Principal – Supervivència lliure de progressió (temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa)</p> <p>Secundaris – Supervivència global – Resposta global (mantinguda ≥4 setmanes segons RECIST) – Duració de la resposta (des de primera resposta documentada fins progressió o mort per progressió) – Qualitat de vida (QLQ-C30 i QLQ-OV28) – Seguretat</p>	<p>Autors El tractament combinat amb trabectedina i DPL prolonga la supervivència lliure de progressió i la resposta global en comparar-lo amb DPL sola i és una alternativa en pacients amb carcinoma d'ovari recurrent. La tolerància fou acceptable</p> <p>Revisors Els resultats de la variable principal foren consistents amb un avantatge de la intervenció respecte al control en la majoria de subgrups de rellevància clínica (grau ECOG basal, edat, tractament previ amb taxans, raça, grau histològic, nivell CA-125), malgrat que l'escàs nombre d'esdeveniments va fer que en molts d'ells la diferència no fos significativa. L'anàlisi de la supervivència global es considera intermèdia atès que no va arribar al nombre d'esdeveniments predeterminat</p> <p>Els efectes adversos greus van ser freqüents en els dos grups; preferentment de tipus hematològic amb el tractament combinat i en forma de mucositis amb DPL.</p> <p>Dues publicacions addicionals (Poveda 2010 i Kaye 2010) mostren les dades en un subgrup de pacients platí-sensibles i un seguiment addicional d'un any per la supervivència global així com resultats d'ús de quimioteràpia posterior al tractament de l'estudi.</p>
RISC DE BIAIX				
<p>Mètode d'aleatorització Adequat: generat en blocs permutats (1:1). Estratificat per puntuació ECOG i sensibilitat o resistència al platí.</p> <p>Encobriment de la seqüència d'aleatorització Dubtes: no proporciona detalls</p> <p>Cegament Estudi obert. Avaluació cegada de la variable principal (críteris radiològics RECIST) a través d'un comitè independent –cegat a l'assignació del tractament.</p>				

		<p>Control: 328 (97%) pacients</p> <p><u>Edat: mediana (rang)</u> Intervenció: 56 (26-82) Control: 58 (27-87)</p> <p><u>Tractament previ amb taxans</u> Intervenció: 81% Control:80%</p>	<p><u>Seguiment</u> No van rebre el tractament 3 pacients en grup intervenció i 6 en grup control Van deixar el tractament –per motius diferents a progressió o resposta- 156 (46,3%) en grup intervenció i 122 (36,4%) en grup control</p> <p><u>Comentaris</u> Durant la inclusió de pacients i abans de l'avaluació de la resposta per un comitè independent es va canviar a la variable principal del protocol (supervivència lliure de progressió i supervivència global) a una de sola (supervivència lliure de progressió) segons les recomanacions conjuntes de l'FDA i diverses societats científiques internacionals</p> <p>El càlcul de la mida de la mostra es va basar en una diferència de 6 setmanes en la supervivència lliure de progressió. Es va calcular que l'estudi havia d'observar 415 esdeveniments de la variable principal (equivalent al reclutament aproximadament de 650 pacients)</p> <p>No queda clar si alguns anàlisis de les publicacions secundàries varen ser predeterminades o foren post-hoc.</p>
--	--	--	---

DPL: doxorubicina pegilada liposomal; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors ; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group ; QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire-OV28; FDA: US Food and Drug Administration

ABREVIACIONS

AIAQS:	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
DLP:	doxorubicina liposomal pegilada
EMA:	Agència Europea del Medicament
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
HR:	Hazard Ratio
IC95%:	interval de confiança del 95%
ITT:	intenció per tractar
PVL:	preu venda laboratori
RECIST:	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SG:	supervivència global
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLP:	supervivència lliure de progressió
SMC:	Scottish Medicines Consortium

BIBLIOGRAFIA

1. Pastores GM, Elstein D, Hrebicek M, Zimran A. Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clin Ther.* 2007;29(8):1645-54.
2. Taxes brutes d'incidència de càncer entre 1982 i 2002 per tipus de càncer i període, a la província de Tarragona. Dones [document a Internet]. Tarragona: Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer (FUNCA); [consultat novembre 2010]. Disponible a: www.funca.cat/docs/1236939920.pdf
3. Young RC. Neoplasias ginecológicas malignas. Cáncer de Ovario. A: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª edición. México, DF (México): McGraw-Hill Interamericana Editores, SA; 2009.
4. Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3120-5.
5. Imaz Iglesia I, Aibar Remón C, González Enríquez J, Gómez López LI. Características de 107 registros sanitarios españoles y valoración de su utilización. *Rev Esp Salud Publica.* 2005;79(1):17-34.
6. International Agency for Cancer Research. Globocan 2008. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2008.
7. Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(2):129-38.
8. González Martín A, Murcia M, Vaz A, López Miranda E, López García M. Segundas líneas en cáncer de ovario, ¿hay un estándar? *Oncología.* 2007;30(1):3-11.
9. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet.* 2009;374(9698):1371-82.
10. Monk BJ. Recurrent Ovarian Cancer. Exploring options for patients who relapse 6 to 12 months after chemotherapy. Priority Report. *Oncology & Biotech News;* 2008.
11. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3107-14.
12. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011;22(1):39-48.
13. Trabectedin, 250 microgram, 1mg powder for concentrate for solution for infusion (Yondelis®) . Edinburgh (United Kingdom): The Scottish Medicines Consortium (SMC); 2010. SMC No. 634/10.

14. Assessment report for Yondelis (trabectedin). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009.
15. Cannistra SA. Evaluating new regimens in recurrent ovarian cancer: how much evidence is good enough? *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3101-3.
16. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol.* 2011;22(1):49-58.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu