Diciembre 2011

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TRABECTEDINA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE OVARIO



DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA URUGUAY Evaluación
Tecnologías
Sanitarias

Informe Público
IP 12-11-029



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud con el fin de decidir la incorporación de Trabectedin (Yondelis ®) para el tratamiento de cáncer de ovario, al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de este medicamento al FTM. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Los resultados y conclusiones del presente informe elaborado por la División Evaluación Sanitaria, no tienen carácter mandatorio sobre la decisión de la Dirección General de la Salud sobre incluir estos medicamentos al FTM, ni tampoco refleja la opinión del Ministerio de Salud Pública sobre este tema.

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor: Ana Deminco

Supervisión Científica: Alicia Alemán

Coordinación General: Ana Pérez Galán

Edición del documento: Lucía M. Mussio

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Tabla de contenido

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TRABECTEDINA PARA EL TRATAMIENTO I	DE CÁNCER DE OVARIO 4
Resumen	4
Introducción	7
Características de la enfermedad	7
Contexto epidemiológico	8
Descripción de las tecnologías en evaluación	9
Descripción de las tecnologías alternativas	9
Objetivo	10
Metodología	10
Estrategia	10
Criterios de búsqueda	10
Cáncer de ovario	11
Selección de estudios.	11
Criterios de inclusión de estudios	11
Evaluación de calidad	12
Informes de Agencias de Tecnología	13
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE	14
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut	14
Costos	14
Discusión y conclusiones	16
Recomendaciones	16
Bibliografía	17
Anexo	19

Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TRABECTEDINA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE OVARIO

Resumen

Introducción. Según cifras del quinquenio 2002-2006, (cáncer, 2002-2006) en Uruguay, el número de casos de Cáncer de Ovario es de 1023, siendo la tasa de incidencia ajustada de 8.29 por 100.000 individuos y la cruda 12.21 por 100.000 individuos y la tasa de mortalidad de 4.96 por 100.000 individuos.

El cáncer de ovárico es el quinto cáncer más común entre las mujeres, la mayoría de las muertes por este tipo de cáncer se presenta en mujeres de 55 años en adelante. El cáncer de ovario raras veces se diagnostica en sus estados iniciales y por lo general se encuentra en etapa avanzada al momento de hacerse el diagnóstico.

La cirugía se utiliza para tratar todas las fases o estadios del cáncer ovárico. La quimioterapia se utiliza después de la cirugía para tratar cualquier enfermedad remanente y también se puede emplear si el cáncer reaparece.

Objetivos. Determinar la eficacia y seguridad de Trabectedin en cáncer de ovario recidivante sensible al platino, en combinación con Doxorrubicina liposomal pegilada (PLD), para considerar su inclusión en el Formulario Terapéutico Nacional.

Métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y Ensayos Clínicos Aleatorizados en bases electrónicas Cochrane, Pubmed y Lilacs, que compararan ramas de tratamiento con y sin Trabectedin en la recaída del cáncer de ovario. También se revisaron estudios de evaluación realizados por agencias de evaluación de tecnologías internacionales. Todas las publicaciones fueron estudiadas y su calidad evaluada.

Resultados. El resultado principal fue la progresión libre de enfermedad (PFS), los secundarios incluyeron la tasa de respuesta general (ORR), sobrevida global (OS) y calidad de vida (QOL).

Se encontró un único ensayo clínico de fase III (ET743-OVA-301), multicéntrico, aleatorizado y abierto, que incluyó mujeres con cáncer de ovario recurrente, en el cual compara Trabectedina / PLD vs PLD.

Este ensayo indica que el tratamiento combinado con Trabectedina aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión en 1,7 meses comparado con DLP en monoterapia. La tasa de respuesta general con Trabectedina / PLD vs PLD fue significativamente mayor para pacientes sensibles al platino.

No se observaron mejoras estadísticamente significativas en la sobrevida global general.

Por otro lado en lo que respecta a la calidad de vida, ocurrió una mayor tasa de acontecimientos adversos graves hematológicos y cardíacos que en el tratamiento con DLP como monoterapia.



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Discusión. Según las recomendaciones de la Cátedra de Oncología Médica, (OncologíaMédica, 2009) las opciones terapéuticas del cáncer de ovario recurrente son varias, no hay un tratamiento estándar. El fármaco evaluado si bien mejora algunos parámetros (FSP y respuesta) no aumenta la sobrevida global e incrementa la frecuencia de efectos adversos.

Conclusión. En esta revisión, no se ha encontrado suficiente evidencia científica que permita recomendar la inclusión del Trabecetedin al Formulario Terapéutico de Medicamentos. Se deberá estar atento a nuevas investigaciones en marcha y por publicarse que puedan arrojar mayor evidencia en relación a esta terapéutica.

EFFICACY AND SAFETY OF TRABECTEDIN FOR THE TREATMENT OF PLATIMUN-SENSITIVE RELAPSED OVARIAN CANCER

Abstract

Introduction. According to cancer figures for the period 2002 to 2006, the total number of cases of ovarian cancer in Uruguay reached 1023, with an adjusted incidence rate of 8.29 per 100.000 (unadjusted 12.21 per 100.000) and a mortality rate of 4.96 per 100.000 individuals. Ovarian cancer is the fifth most common cancer among women, mostly in 55 years old women and over. It is rarely diagnosed in its initial stage and, generally it is fairly advanced at the time of diagnosis.

Surgery is used in all stages of treatment of ovarian cancer. Chemotherapy is used after surgery to treat any remaining disease, and also in case of cancer relapse.

Objective. The purpose of the present report is to assess the efficacy and safety of Trabectedin for the treatment of platimun-sensitive relapsed ovarian cancer, in combination with pegylated doxorubicin (PLD), to consider its inclusion in the Uruguayan National Formulary.

Methodology. A comprehensive literature review was performed, accessing Cochrane Collaboration Reviews, Pumed and Lilacs, and information from Health Technology Assessment agencies, searching for systematic reviews and randomized clinical trials, comparing treatment with and without Trabectedin in relapsed ovarian cancer. All publications were studied and its quality assessed.

Results. The main outcome assessed was progression-free survival (PFS). Secondary outcomes included Overall Response rate (ORR), overall survival (OS) and quality of life (QoL). There was only one phase III multicenter, open label, randomized clinical trial (ET743-OVA-301) including women with ovarian cancer relapse, comparing Trabectedin/PLD versus PLD.

This study showed that the combined treatment with Trabectedin/PLD significantly increase progression-free survival (difference 1.7 months) compared to PLD alone. In addition, overall response rate to Trabectedin/PLD versus PLD was significantly higher in platinum-sensitive patients.



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

There were no statistically significant changes in overall survival. Regarding quality of life, there was a higher rate of serious hematological and cardiac side effects in with Trabectedin/PLD treatment group compared to PLD monotherapy.

Discussion. According to recommendations from the Department of Medical Oncology in 2009 (Medical School, University of the Republic, Uruguay), there are several therapeutic options for relapsed ovarian cancer but there is no standard treatment. Although the pharmaceutical drug under study improves some parameters (FSP and response rate) it does not increase overall survival and it increases the frequency of side effects.

Conclusions. In the present assessment, there is not enough evidence to recommend the inclusion of Trabectedin in the Uruguayan National Formulary. New undergoing research may add more information on this therapeutic option, once it is finished.



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Introducción

Características de la enfermedad

El cáncer de ovario sigue siendo la segunda enfermedad más letal de los cánceres ginecológicos después del cáncer de cuello de útero, con aproximadamente 125.000 muertes anuales en todo el mundo. La terapia primaria para la enfermedad avanzada incluye cito-reducción máxima quirúrgica seguida de platino / taxano quimioterapia. A pesar de las tasas de aproximadamente el 80% de respuesta al tratamiento primario, la mayoría de las mujeres con el tiempo sufren brotes de la enfermedad y mueren. (J. Monk, 2010)

Según las pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento, de la Cátedra de Oncología Clínica de la Universidad de la República, (OncologíaMédica, 2009) la cirugía cumple un papel como procedimiento diagnóstico, estadificador y cito-reductor. En estadios precoces puede ser curativa como único tratamiento. La estatificación del cáncer de ovario es quirúrgica. Sin cirugía hasta un 30% de los estadios I y 40% de los estadios II corresponden a estadios más avanzados. Esto tiene impacto en el pronóstico, pues la sobrevida a 5 años del estadio I clínico es del 60% y del 90-100% con estatificación quirúrgica. Cuando la paciente es operable el procedimiento inicial es la cirugía. La quimioterapia es la terapéutica complementaria.

Las opciones de quimioterapia post-cirugía son:

- ✓ Paclitaxel/Carboplatino
- ✓ Paclitaxel/Cisplatino
- ✓ Caboplatino

El cáncer de ovario recurrente tiene mal pronóstico. Para el encare del tratamiento de la recaída del cáncer de ovario es fundamental conocer el intervalo entre la finalización de la quimioterapia inicial con Cisplatino o Carboplatino y la recidiva. Aquellas pacientes que respondieron a estos citostáticos y recaen a más de seis meses de la finalización de dicha quimioterapia, pueden volver a responder a los mismos y por lo tanto considerarse nuevamente el uso del mismo esquema. Aquellas pacientes refractarias a las sales de platino deben ser consideradas para el tratamiento con monoquimioterapia.

Opciones terapéuticas del cáncer de ovario recurrente:

Para pacientes sensibles a las sales de platino se puede considerar nuevamente el tratamiento sistémico con alguna sal de platino:

- ✓ Carboplatino/Paclitaxel si no existe neuropatía residual
- ✓ Carboplatino



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Para pacientes resistentes a las sales de platino, el Paclitaxel 60-80 mg/m2 semanal es la droga de elección si no fue empleada previamente.

Segunda cirugía de citorreducción no ha demostrado una real prolongación de la sobrevida, pero puede ser considerada para mejorar la calidad de vida del paciente.

Quimioterapia de salvataje:

Contexto epidemiológico

Según cifras del quinquenio 2002-2006, (cáncer, 2002-2006) en Uruguay, el número de casos es 1023, siendo la tasa de incidencia ajustada de 8.29 /100.000, la cruda 12.21/100.000 y la mortalidad de 4.96/100.000 (CHLC 2010).

El cáncer ovárico es el quinto cáncer más común entre las mujeres, la mayoría de las muertes por este tipo de cáncer se presenta en mujeres de 55 años en adelante (CHLC 2010).

El cáncer de ovario rara veces se diagnostica en sus estados iniciales y por lo general está bastante avanzado al momento de hacerse el diagnóstico. Aproximadamente 3 de cada 4 mujeres con cáncer ovárico sobreviven un año después del diagnóstico. Cerca de la mitad de las mujeres vive por más de 5 años después del diagnóstico.

Si el diagnóstico se hace al comienzo de la enfermedad y el tratamiento se recibe antes de que el cáncer se disemine por fuera del ovario, la tasa de sobrevida a 5 años es muy alta.

La cirugía se utiliza para tratar todas las fases o estadios del cáncer ovárico. Para cáncer en estadio inicial, puede ser el único tratamiento. Puede ser histerectomía total o extirpación de ovarios y trompas de Falopio (ovarios salpingectomía bilateral), extirpación parcial o completa del epiplón. Se ha demostrado que la cirugía da como resultado una tasa de eficacia más alta.

La quimioterapia se utiliza después de la cirugía para tratar cualquier enfermedad remanente y también se puede emplear si el cáncer reaparece.



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Descripción de las tecnologías en evaluación

Nombre comercial: Yondelis®

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía de

administración: Infusión intravenosa

Laboratorio: Johnson & Johnson

1. Tratamiento de sarcoma de tejido blando, luego que ha fallado el tratamiento con antraciclinas e Ifosfamida o que no se puedan recibir estos agentes.

Indicaciones no se puedan recibir estos agentes. terapéuticas: 2. Tratamiento de cáncer de ovario

2. Tratamiento de cáncer de ovario recidivante sensible al platino, en combinación con doxorrubicina liposomal

pegilada.

Nº de registro MSP: 42450

Descripción de las tecnologías alternativas

Según las recomendaciones de la Cátedra de Oncología Médica, (OncologíaMédica, 2009) las opciones terapéuticas del cáncer de ovario recurrente son:

- ✓ Estándar
- 1. Para pacientes sensibles a las sales de platino se puede considerar nuevamente el tratamiento sistémico con alguna sal de platino:
- Carboplatino/Paclitaxel si no existe neuropatía residual
- Carboplatino
- 2. Segundas cirugías de citorreducción no han demostrado una real prolongación de la sobrevida, pero puede ser considerada para mejorar la calidad de vida del paciente.
- Quimioterapia de salvataje:
- Gemcitabine: dosis de 800-1000 mg/m2 i/v días 1,8 y 15 de cada 28 días.

Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

- Ifosfamida: dosis de 1-1.2 gr/m2 x 5 días.
- Etopósido oral: dosis de 50mg/m2 día x 21 cada 28 días.
- Doxorrubicina Liposomal: dosis de 40-50 mg/m2 cada 28 días.
- Topotecan: dosis entre 1-1.5 mg/m2 i/v días 1-5 cada 21 días.
- Docetaxel: dosis de 75-100 mg/m2 cada 21 días.
- Irinotecan: 250-300 mg/m2 cada 21 días.
- Vinorelbine: 25-30 mg/m2 semanal.
- Tamoxifeno: dosis de 20mg v/o cada 12 horas.
- ✓ Esquemas de quimioterapia:
- 1. Carboplatino/Paclitaxel
- 2. Cisplatino/Paclitaxel
- 3. Carboplatino monodroga
- 4. Carboplatino/Docetaxel
- 5. Docetaxel monodroga
- 6. Cisplatino/Docetaxel

Objetivo

Determinar la eficacia y seguridad de Trabectedin en cáncer de ovario recidivante sensible al platino, en combinación con Doxorrubicina liposomal pegilada en vistas a su posible introducción al FTM.

Metodología

Estrategia

Para comparar la eficacia y seguridad del fármaco se buscaron revisiones sistemáticas cuyo objetivo fuera evaluar el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino y que incluyeran como estrategia terapéutica Trabectedin en combinación con Doxorrubicina liposomal pegilada. Se realizó luego una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) posteriores al último estudio incluido en la revisión.

Criterios de búsqueda.

Se realizaron búsquedas bibliográficas en PUBMED, Cochrane LIBRARY y LILACS



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Cáncer de ovario

Se realizó una búsqueda inclusiva utilizando las siguientes palabras: trabectedin, cáncer, ovarian

Estrategia de búsqueda en Cochrane: (trabectedin OR yondelis) AND cáncer AND ovarian.

La misma estrategia se utilizo para la búsqueda en Lilacs.

Estrategia de búsqueda en PUBMED: (("trabectedin"[Supplementary Concept] OR "trabectedin"[All Fields]) OR ("trabectedin"[Supplementary Concept] OR "trabectedin"[All Fields] OR "yondelis"[All Fields])) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ovarian[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) (enero 2012)

Selección de estudios.

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Criterios de inclusión de estudios.

Tipos de estudios

Se incluyeron ECAs de Trabectedin en combinación con Doxorrubicina liposomal pegilada para cáncer de ovario recidivante sensible al platino. Se incluyeron todos los ECAs y ensayos cuasi-experimentales y cuasi aleatorios (ECAs en los que la asignación al tratamiento se realizó por alternancia, uso de historias clínicas alternativas, fecha de nacimiento u otros métodos predecibles).

Población de estudio

Pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.

Intervención

Se incluyeron estudios que asignaban participantes al azar a Trabectedin en combinación con Doxorrubicina liposomal pegilada. Se revisaron exhaustivamente los Títulos y los resúmenes de los estudios encontrados



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Resultados

Se consideraron los siguientes resultados:

- ✓ Sobrevida global
- ✓ Sobrevida libre de progresión
- ✓ Tasa de respuesta general
- ✓ Calidad de vida

Evaluación de calidad.

Evaluación potenciales sesgos.

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration recommendations for assessing risk of bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins, 2011). Se utilizó además la Escala de Jadad y guías análisis crítico de Revisiones sistemáticas Mac Master para completar la evaluación de calidad. (Jadad AR, 1996)(Jadad AR Moore RA, 1996).

Extracción de datos.

La extracción de datos se realizó por dos revisores independientes realizando tablas de evidencia.

Resultados

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases electrónicas anteriormente mencionadas. Se realizaron análisis críticos de los artículos por dos revisores independientes.

De la búsqueda surge:

Un ECA fase III, (Monk BJ, 2010), el objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de Trabectedina más Doxorrubicina liposomal pegilada (PLD) con el del PLD sola en mujeres con cáncer de ovario recurrente después de un fallo de primera línea, quimioterapia basada en platino.

El resultado principal fue el tiempo libre de progresión de la enfermedad (PFS), los secundarios incluyeron la tasa de respuesta general (ORR), sobrevida global (OS) y la seguridad. El último fue calidad de vida (QOL). Para medir la calidad de vida se realizaron cuestionarios específicos de cáncer (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer de la Calidad de Vida Cuestionario-C30 y Calidad de Vida Cuestionario-OV28 [módulo de cáncer de ovario]), los cuales fueron completados por los pacientes en la selección, el día 1 de cada ciclo, y el tratamiento final.



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Se asignaron al azar 672 pacientes al Trabectedina / PLD (n = 337) o PLD (n = 335). Ver Anexo I. En la rama de Trabectedina / PLD, en el día 1 de un ciclo de 3 semanas, los pacientes recibieron tratamiento previo con medicamentos intravenosos (IV) de 20 mg de Dexametasona (o equivalente), seguido después de 30 minutos en una infusión de 90 minutos IV del PLD 30 mg/m2 seguida inmediatamente por una infusión de 3 horas IV de la Trabectedina 1,1 mg/m2 a través de un catéter venoso central. En la rama de PLD, en el día 1 de un ciclo de 4 semanas, los pacientes recibieron una infusión de 90 minutos IV del PLD 50 mg/m2. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad (PD) o la confirmación de la respuesta completa y podría continuar por dos o más ciclos más allá de la respuesta completa confirmada.

Los resultados para pacientes sensibles al platino, indican que la mediana de PFS fue de 9,2 meses con Trabectedin / PLD vs 7,5 meses con el PLD (HR 0,73, IC 95%: 0,56 a 0,95; P = 0,0170). La tasa de respuesta general (ORR) para pacientes sensibles al platino fue de 35,3% con trabectedina / PLD v 22,6% con PLD (P = 0,0042), fue significativamente mayor (P = 0,008) (Ver Anexo II y III).

Trabectedina / PLD proporcionan una reducción del riesgo del 21% para progresión de la enfermedad en comparación con la monoterapia con PLD (hazard ratio [HR] = 0,79, IC 95%: 0,65 a 0,96; P = 0,0190) por revisión radiológica independiente.

El análisis de supervivencia global al corte clínico muestra que se habían producido 300 muertes (trabectedina / del PLD, n = 145; del PLD, n = 155). La mediana de sobrevida global fue de 20.5 meses para el grupo con Trabectedin y 19.4 meses para el grupo comparación (HR 0.85 IC95% 0.67-1.06)

Con respecto a la calidad de vida, la neutropenia fue más frecuente con trabectedina / PLD. También fueron más comunes las elevaciones de las transaminasas con la combinación, pero fueron transitorias y no acumulativas. Síndrome mano-pie y mucositis fueron menos frecuentes con trabectedina / PLD que con el PLD solo. Diecinueve pacientes murieron durante el tratamiento (PLD, n = 8; trabectedina / PLD, n = 11). Seis muertes en cada grupo por enfermedad de Parkinson, con dos muertes en el grupo de PLD (uno como resultado de un evento adverso y otro de causa desconocida) y cinco en el grupo de trabectedina / PLD. Hubieron siete casos no fatales de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) relacionados con el diagnóstico, se informó un caso en el grupo tratado con PLD y 6 casos en el grupo tratado con trabectedina / PLD [CHF, n = 1, disfunción ventricular, n = 3; insuficiencia cardiaca, n = 2]). Ver Anexo IV

Informes de Agencias de Tecnología

Los informes de las evaluaciones encontradas de las Agencias de Tecnología también toman en cuenta un ensayo clínico de fase III (ET743-OVA-301), multicéntrico, aleatorizado y abierto, que incluyó a 672 mujeres con cáncer de ovario recurrente.

Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE

El Comité concluyó que la Trabectedina más PLD no sería un uso rentable de los recursos del NHS y no se recomienda como un tratamiento para mujeres con cáncer de ovario recurrente sensible al platino.

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

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 PLD. 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 PLD.

Costos

Según datos presentados por Johnson & Johnson en el formulario de solicitud de evaluación de medicamentos para el FTM:

Tabla 1. Costo del uso del tratamiento actualmente disponible por paciente tratado o diagnosticado

Fármaco	Marca Comercial	Presentación	Cantidad de Viales por Aplicación	Cantidad de Aplicaciones por Ciclo	Ciclos Aprox.	Total Viales por Tratamiento	Precio Unitario s/ impuestos en pesos uruguayos	Costo Total Tratamiento Anual s/impuestos en pesos uruguayos
Docetaxel	Taxotere	80 mg	2	1	6	12		
Docetaxel	Oncodocel	80 mg	2	1	6	12		
Paclitaxel	Placitaxel	300 mg	1	1	6	6		
Paclitaxel	Paclitaxel	300 mg	1	1	6	6		
Dacarbazina	Oncocarbil	200 mg	3	5	6	90		
Gemcitabina	Gemcitac	1 gr		-	-	50		
Irinotecan	Camptosar	100 mg	2	2	3	12		
Irinotecan	Irinotecan	100 mg	2	2	3	12		
Vinorelbina	Vinorelbine FU	50 mg	1	4	3	12		
Vinorelbina	Vinorelbine Libra	50 mg	1	4	3	12		
Etoposido	Etoposido Nolver	100 mg	4	1	4	16		
Etoposido	Etoposido Delta	100 mg	4	1	4	16		

Precios expresados en pesos uruguayos salida del laboratorio sin iva / Los tratamientos disponibles se aplican con internación corta de hospital de día. (Máximo 3 horas de duración).

• Costo del uso del medicamento a ser evaluado por paciente tratado o diagnosticado.

YONDELIS tiene un costo de más impuestos y se estima que un tratamiento anual comprende cuatro ciclos de tres viales por ciclo; por consecuencia el costo del tratamiento anual por paciente diagnosticado es de más impuestos.

Discusión y conclusiones

Los resultados disponibles en el único ensayo clínico de fase III (ET743-OVA-301), multicéntrico, aleatorizado y abierto, que incluyó mujeres con cáncer de ovario recurrente, indican que el tratamiento combinado con Trabectedina aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión en 1,7 meses comparado con DLP en monoterapia. Con respecto a la tasa de respuesta general (ORR) con Trabectedina / PLD vs PLD (P = 0,0042), fue de 12.7%, significativamente mayor para pacientes sensibles al platino.

No se observaron mejoras estadísticamente significativas en la sobrevida global.

Por otro lado en lo que respecta a la calidad de vida, ocurrió una mayor tasa de acontecimientos adversos graves hematológicos y cardíacos que el tratamiento con DLP como monoterapia.

En suma:

- Sólo se encontró un único ensayo clínico de fase III (ET743-OVA-301), multicéntrico, aleatorizado y abierto, que incluyó mujeres con cáncer de ovario recurrente, en el cual compara Trabectedina / PLD vs PLD, pero en la práctica clínica se pueden considerar otras opciones que no sean PLD como la mejor opción para la mayoría de estas mujeres. Según las recomendaciones de la Cátedra de Oncología Médica, (OncologíaMédica, 2009) las opciones terapéuticas del cáncer de ovario recurrente son varias, no hay un tratamiento estándar. La mayoría de las terapéuticas alternativas están ya incluidas en el FTM. No existe evidencia que permita en la actualidad asegurar cual es la mejor terapia de salvataje. La realización de un estudio de comparaciones indirectas múltiples podría ayudar a dilucidar esta disyuntiva.
- Expone a los pacientes a una mayor frecuencia de eventos adversos graves, con lo cual la calidad de vida en los pocos meses de vida agregados sería peor.

Recomendaciones

En esta revisión, no se ha encontrado suficiente evidencia científica que permita recomendar la inclusión del Trabecetedin al Formulario Terapéutico de Medicamentos. Se deberá estar atento a nuevas investigaciones en marcha y por publicarse que puedan arrojar mayor evidencia en relación a esta terapéutica.



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Bibliografía

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

(http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/es/dir379/doc13972.html) Consultada enero 2012

Comisión honorario de lucha contra el cáncer (CHLC). 2010. III Atlas de incidencia de cáncer en el Uruguay [Publicación periódica]. - Montevideo-Uruguay : [s.n.], 2002-2006. http://www.bvsoncologia.org.uy/pdfs/epidemiolog.ia_en_cancer/atlas_inciden_02_06.pdf. Consultada enero 2012

Chao Ma Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer [Publicación periódica]. - China: [s.n.], 2009.

Demetri Geroge D Efficacy and Safety of Trabectedin in Ptients with Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma after Failure of Prior Anthracyclines and Isofosfamide: Results of Randomized Phase II Study of Two Defferent Schedules [Publicación periódica] // Journal of Clinical Oncology . - Boston : [s.n.], Setiembre de 2009. - 25 : Vol. 27.

Higgins Green S Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Libro]. - 2011.

Jadad AR Moore RA Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [Publicación periódica]. - 1996.

Ma Chao Xie Jiawei, Liu Wanxia, Wang Guoming, Zuo Shuyao, Wang Xufu, Wu Fengyu Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer [Libro]. - 2009.

MEDLINE PLUS [Publicación periódica] // http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000889.htm.

Monk Thomas J. Herzog, Stanley B. Kaye, Carolyn N. Krasner, Jan B. Vermorken, Franco M. Muggia, Eric Pujade-Lauraine, Alla S. Lisyanskaya, Anatoly N. Makhson, Janusz Rolski, Vera A. Gorbounova, Prafull Ghatage, Mariusz Bidzinski, Keng Shen, Hex Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer [Publicación periódica] // American Society of Clinical Oncology. - 2010.

National Institute of Clinical Excellence guidelines (NICE) ,march 2011. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer.

http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12094/53470/53470.pdf

Oncología Médica Cátedra de Pautas de oncología médica [Publicación periódica]. - 2009.

Patrick Schöffski Pascal Wolter, Paul Clement, Raf Sciot, Ivo De Wever, Angieszka Wozniak, Cristiana Stefan & Herlinde Dumez Trabectedina (ET-743): evaluación de su uso [Publicación periódica] // Future Medicine. - 2007.

Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Pilli T Brianzoni E, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. [Publicación periódica] // Journal of Clinicla Endocrinology and Metabolism. - 2007. - Vol. 92. - págs. 3542-6.

Taïeb D Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Bourrelly M, Mancini J, De Micco C, Auquier P, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O. lodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal. [Publicación periódica] // J Clin Endocrinol Metab.. - Francia: [s.n.], Abril de 2010. - Vol. 95(7). - págs. 3283-90.

Comisión honorario de lucha contra el cáncer. III Atlas de incidencia de cáncer en el Uruguay [Publicación periódica]. - Montevideo-Uruguay : [s.n.], 2002-2006.

Jadad AR Moore RA Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [Publicación periódica]. - 1996.

MEDLINE PLUS [Publicación periódica] // http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000889.htm.

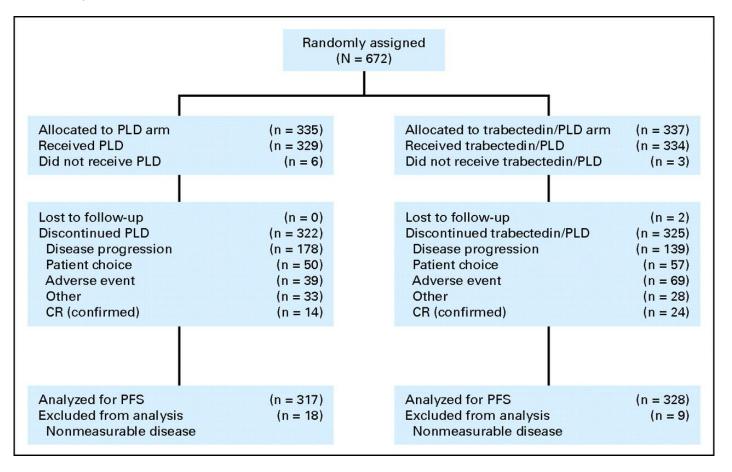
Oncología Médica Cátedra de Pautas de oncología médica [Publicación periódica]. - 2009.



Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Anexo Gráfico 1. Resultados

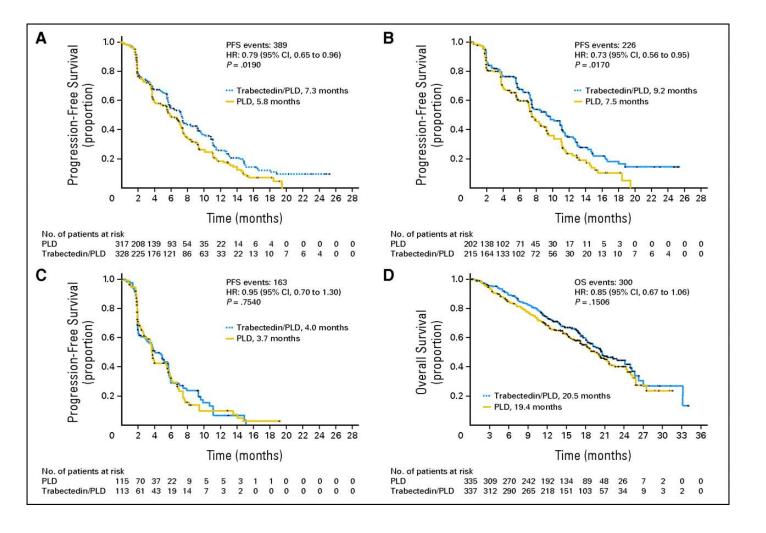




Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Gráfico 2.





División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Gráfico 3.

Median (months)							Events/N			
Variable	Subgroup	Mono	Combo		HR	95% CI	Mono	Combo		
All Patients	ALL	5.8	7.3	н	0.79	0.65 to 0.96	194/317	195/328		
Baseline ECOG	0	7.4	7.4	₽₽₽	0.84	0.65 to 1.09	102/180	132/227		
	1	4.7	7.2	⊢⊸ i	0.76	0.54 to 1.07	82/126	56/92		
	2	1.8	2 H		0.52	0.18 to 1.56	10/11	7/9		
Platinum sensitivity	y Sensitive	7.5	9.2	⊢⊸ -∮	0.73	0.56 to 0.95	111/202	115/215		
	Resistant	3.7	4	⊢ ∔1	0.95	0.7 to 1.3	83/115	80/113		
Age group, years	< 65	5.9	7.4	⊢⊸ d	0.75	0.59 to 0.95	133/216	150/250		
	≥ 65	5.8	6.3	⊢	0.92	0.62 to 1.35	61/101	45/78		
Baseline CA125	$\geq 2 \times ULN$	5.9	7.2	ı⊷	0.86	0.69 to 1.07	164/263	154/251		
	< 2 × ULN	7.2	7.5	⊢• ∔	0.63	0.38 to 1.06	25/45	41/75		
	Missing	4			0	0 to NA	5/9	0/2		
Prior taxanes usag	e Yes	6.7	7.1	⊢•∔	0.85	0.68 to 1.06	153/257	155/261		
	No	5.5	9.3	⊢	0.62	0.4 to 0.96	41/60	40/67		
Baseline liver/lung	Yes	5.8	7.3	⊢ ⊶	0.71	0.52 to 0.97	79/123	82/138		
	No	6.7	7.2	ı⊷ļı	0.83	0.64 to 1.08	115/194	113/190		
Race	White	5.8	7.3	⊷į	0.75	0.6 to 0.95	151/245	147/257		
	Nonwhite	6.7	7.2	-	0.93	0.61 to 1.41	43/72	48/71		
Histology Grade	Grade 1	3.4	3.8	1	→ 1.49	0.52 to 4.26	7/10	13/18		
	Grade 2	5.8	11.1	 ∔	0.66	0.4 to 1.09	36/56	26/57		
	Grade 3	6.1	7.2	⊷∔	0.82	0.63 to 1.08	101/164	106/171		
	Unknown	5.6	7.2	⊢	0.73	0.48 to 1.09	49/86	49/81		
0.2 0.5 1 4										
	Favoring Trabectedin/PLD Favoring PLD									
	Hazard Ratio (trabectedin/PLD v PLD) and 95% CI (log scale)									

Eficacia y seguridad del uso de Trabectedin en el tratamiento de cáncer de ovario

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Tabla 2. Drug-Related Grade 3 and 4 Adverse Events in \geq 5% of Patients (all treated patients) and Other Drug-Related Adverse Events of Interest (all grades)

Toxicity	PLD (n = 330)				Trabectedin/PLD (n = 333)			
	Grade 3		Grade 4		Grade 3		Grade 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Hematologic								
Neutropenia	46	13.9	28	8.5	96	28.8	113	33.9
Leukopenia	24	7.3	8	2.4	82	24.6	28	8.4
Thrombocytopenia	6	1.8	2	0.6	34	10.2	27	8.1
Anemia	15	4.5	1	0.3	31	9.3	10	3.0
Febrile neutropenia	6	1.8	1	0.3	15	4.5	8	2.4
Nonhematologic								
HFS	61	18.5	4	1.2	13	3.9	0	0
Mucosal inflammation	19	5.8	0	0	7	2.1	0	0
Stomatitis	16	4.8	1	0.3	3	0.9	0	0
Fatigue	8	2.4	1	0.3	19	5.7	1	0.3
Nausea	8	2.4	0	0	29	8.7	0	0
Vomiting	7	2.1	0	0	33	9.9	1	0.3
AST increase	1	0.3	1	0.3	21	6.3	3	0.9
ALT increase	1	0.3	0	0	95	28.5	8	2.4

Tabla 3.

Other Events of Interest	PLD (n = 330)		Trabectedin/PLD (n = 333)		
	No.	%	No.	%	
Alopecia	44	13	40	12	
Alkaline phosphatase increase	24	7	68	20	
Neuropathy	24	7	34	10	
Bilirubin conjugated increase/hyperbilirubinemia	18	5	51	15	