Tazemetostat (Tazverik®) en sarcoma epitelioide.

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°14

Fecha de realización: 22 de febrero de 2023

Fecha de última actualización: 28 de febrero de 2023

Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de tazemetostat para el tratamiento de pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de sarcoma epitelioide metastásico o localmente avanzado que no son elegibles para una resección completa se basa en un único ensayo clínico no aleatorizado. Este estudio mostró que aquellos pacientes con tumores con pérdida de expresión del gen INI1 que utilizaron tazemetostat reportaron una mediana de sobrevida global de 19 meses y libre de progresión de 5,5 meses siendo la tasa de respuesta objetiva del 15%. Los eventos adversos severos (grado 3 o mayor) reportados más comúnmente fueron anemia (13%), pérdida de peso (6%), derrame pleural (5%) y disminución del apetito (5%). La seguridad y eficacia frente a otras opciones disponibles no puede ser establecida debido a que no se encontraron estudios comparativos.

Su comercialización en la indicación evaluada se encuentra autorizada, bajo la designación de medicamento huérfano, por la agencia regulatoria de los Estados Unidos. En referencias a las recomendaciones relevadas, no se hallaron guías en Argentina, una guía de los Estados Unidos lo mencionan como una opción terapéutica para el tratamiento del sarcoma epitelioide acorde a la autorización por parte de la agencia regulatoria, y la Sociedad Europea de profesionales no considera que tenga un beneficio sustancial en la indicación evaluada.

Utilizando precios de referencia internacionales, el costo de adquisición por mes de tratamiento fue estimado en aproximadamente 3,7 millones de pesos argentinos.

GRUPO DE TRABAJO

Autores: González, Lucas; Donato Manuel.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma epitelioide es un subtipo de sarcoma de partes blandas infrecuente que suele afectar las extremidades.[1–3] Representa menos del 1% de los pacientes con sarcomas de partes blandas. Si bien la tasa de incidencia en Argentina es desconocida, en los países de la Unión Europea se estima que es de 0,02 y en los Estados Unidos de 0,05 casos cada 100.000 personas. [2]

Suele manifestarse inicialmente como un nódulo subcutáneo localizado en la zona distal de las extremidades superiores (dedos, mano y antebrazo), aunque también se puede localizar en la rodilla, región pretibial y muslos.[1–3] En su crecimiento superficial puede ulcerar la epidermis, o infiltrar estructuras más profundas hasta adherirse a la fascia o al tendón, lo que origina una tumoración mal delimitada. Si bien puede presentar un curso indolente es considerada una neoplasia agresiva debido a su alto índice de recidiva local tras la exéresis y la presencia de metástasis ganglionares al momento inicial.[1–3]

En estadíos localizados la principal estrategia terapéutica es la resección quirúrgica radical con margen amplio y estudio de ganglio centinela.[1,2,4] El uso de quimioterapia y radioterapia de manera neo/adyuvante también ha sido descripta. En estadíos avanzados no existe estándar de tratamiento utilizándose habitualmente esquemas de poliquimioterapia. Los esquemas más comúnmente usados son los regímenes basados en antraciclinas (antraciclinas solas o combinadas con ifosfamida u otros citotóxicos).[2,4,5] Otras opciones son vincristina, dacarbazina, actinomicina D, gemcitabina, pazopanib, docetaxel, carboplatino o ciclofosfamida se usan combinados o como agentes únicos. En fases avanzadas de la enfermedad la mediana de sobrevida libre de progresión bajo un tratamiento de primera línea es cercana a los 4 a 6 meses y de sobrevida global cercana a los 12 meses.[5]

La pérdida de la función de la proteína INI1 codificado por el gen supresor de tumores SMARCB1 es la alteración genética más frecuente (90% de los casos).[2,6] Su inactivación conduce a la desregulación de genes específicos asociados al crecimiento celular y transformación neoplásica. La función del INI1 se puede perder debido a múltiples mecanismos, sin embargo, hasta el 50% de los casos muestran ambos alelos del gen intactos lo que ha llevado al descubrimiento de que la pérdida de la función se produce a nivel epigenético. Estos eventos epigenéticos serian producidos por acción de la histona metiltransferasa llamada EZH2. [2,6]

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de tazemetostat en pacientes con sarcoma epitelioide avanzado.

TECNOLOGÍA

Tazemetostat es un inhibidor de la metiltransferasa denominada EZH2 (su sigla del inglés, *Enhancer of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit*) que se desempeña como subunidad catalítica del complejo represivo Polycomb 2 (PRC2 por sus siglas en inglés *Polycomb Repressive Complex 2*). [7,8]

El complejo PRC2 es un regulador epigenético de la expresión génica que actúa a través de la modificación de las histonas. La trimetilación de la histona H3 por PRC2 conduce a la represión transcripcional. Tazemetostat al producir la inhibición de la EZH2 cambiaría la estructura del ADN de tal manera que los genes para el crecimiento celular de las células neoplásicas no pueden transcribirse, impidiendo el crecimiento celular e iniciando el proceso de apoptosis. [7,8]

Tazemetostat se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), bajo la designación de medicamento huérfano, para ser utilizado en el tratamiento de pacientes a partir de los 16 años con sarcoma epitelioide metastásico o localmente avanzado que no son elegibles para una resección completa.[7] Es comercializado bajo el nombre Tazverik® en envases conteniendo 240 comprimidos de 200 mg. La dosis recomendada es de 800 mg dos veces al día (1.600 mg diarios totales) administrados por vía oral. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de efectos adversos inaceptables.[7]

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de tazemetostat en el tratamiento de pacientes con sarcoma epitelioide.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 22 de febrero de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (tazemetostat [Supplementary Concept] OR tazemetostat [tiab] OR Tazverik [tiab] OR EZ438 [tiab]) AND (Sarcoma [MESH] OR ¨Epithelioid Sarcoma¨ [tiab]).

EVIDENCIA CLÍNICA

Gounder y col. publicaron en el año 2020 los resultados de un ensayo clínico de fase II (tipo basket) no aleatorizado, abierto y multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar el uso de tazemetostat en pacientes con sarcoma epitelioide avanzado con falta de expresión de los genes INI1/SMARCB1 (NCT02601950).[9] Los pacientes enrolados debían tener el diagnóstico de sarcoma epitelioide (cohorte 5) localmente avanzado irresecable o metastásico confirmado histológicamente y documentado la pérdida de expresión del gen INI1 por análisis inmunohistoquímico o alteraciones bialélicas de gen SMARCB1. Los pacientes enrolados recibieron 800 mg de tazemetostat por vía oral dos veces al día de manera continua hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva, mientras que la sobrevida global y libre de progresión se encontraban entre los secundarios. Un total de 62 pacientes (mediana de edad 34 años) fueron enrolados y recibieron tazemetostat. El 61% de ellos ya habían recibido al menos una primera línea de tratamiento sistémico. Luego de una mediana de seguimiento de 13,8 meses la tasa de respuesta objetiva fue del 15% (IC 95%: 7–26). El tiempo medio para la respuesta fue de 3,9 meses (RIC: 1,9–7,4). La mediana de sobrevida global fue de 19 meses (IC 95%: 11–no estimable) y la libre de progresión de 5,5 meses (IC 95%: 3,4–5,9).

Un análisis preplanificado reportó que la mediana de sobrevida global (mediana no alcanzada versus 11 meses) y libre de progresión (9,7 versus 3,4 meses) fueron mejores en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo. La tasa de eventos adversos de grado 3 o mayores más frecuentes fueron anemia (13 %), pérdida de peso (6 %), derrame pleural (5 %),

hiporexia (5 %) y dolor (5%).

Gounder y col. publicaron en el año 2020 en formato abstract los datos correspondientes al mismo estudio descripto previamente (NCT02601950) de los pacientes enrolados en la cohorte 6. [10] En esta cohorte un total de 44 pacientes fueron enrolados y recibieron tazemetostat. La tasa de respuesta objetiva reportada fue del 11,4%, siendo la mediana de sobrevida libre de progresión de 3,7 meses y la global de 16,6 meses. La tasa de eventos adversos de grado 3 o mayores fueron reportados en 16 pacientes (36,4 %), siendo los más frecuente la anemia (6,8%) y el dolor tumoral (6,8%;). Los autores también reportaron el análisis combinado de ambas cohortes. La tasa de respuesta objetiva combinada fue del 13,2%, siendo la mediana de sobrevida libre de progresión de 3,7 meses y la global de 18 meses. La tasa de control de la enfermedad definida como el porcentaje de pacientes que lograron repuesta completa, parcial de cualquier duración o tuvieron una estabilidad de la enfermedad que duró más de 32 semanas fue de 17,9%.

Se hallaron dos estudios clínicos de tipo basket (NCT03213665 y NCT02601937) en curso en población pediátrica. Ambos estudios incluyeron entre los participantes pacientes con diagnóstico de sarcoma epitelioide tratados con tazemetostat. Los resultados de eficacia y seguridad finales de ambos estudios no se encontraron publicados.[11,12] Uno de ellos público de manera parcial los resultados en formato abstract de congreso informando la respuesta objetiva en un paciente con diagnóstico sarcoma epitelioide.[13]

COSTOS

En los Estados Unidos, el costo de adquisición reportado de tazemetostat es de 19.358 dólares (USD) por 240 comprimidos de 200 mg (equivalentes a 3.773.842 ARS) lo que equivale a un ciclo de tratamiento de un mes.[14,15]

RECOMENDACIONES

No se hallaron recomendaciones para Argentina que la mencionen. Las guías de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) menciona al tazemetostat como opciones de tratamiento preferida para el sarcoma epitelioide avanzado irresecable o metastásico.[4]

La valoración del beneficio clínico según la escala de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) fue de 1 (un) punto sobre 5, siendo 5 un beneficio sustancial.[16]

REFERENCIAS

1. Armah HB, Parwani A v. Epithelioid sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):814-819. doi:10.5858/133.5.814

2. Czarnecka AM, Sobczuk P, Kostrzanowski M, et al. Epithelioid Sarcoma-From Genetics to Clinical Practice. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):1-19. doi:10.3390/CANCERS12082112

3. Groisberg R, Subbiah V. EZH2 inhibition for epithelioid sarcoma and follicular lymphoma. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1388-1390. doi:10.1016/S1470-2045(20)30530-1

4. Agulnik M, Bui MM, Carr-Ascher J, et al. Soft Tissue Sarcoma. NCCN Guidelines Version 2.2022 . Accessed February 23, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf

5. Touati N, Schöffski P, Litière S, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Experience with Advanced/Metastatic Epithelioid Sarcoma Patients Treated in Prospective Trials: Clinical Profile and Response to Systemic Therapy. *Clin Oncol*. 2018;30(7):448-454. doi:10.1016/j.clon.2018.02.065

6. Rothbart SB, Baylin SB. Epigenetic Therapy for Epithelioid Sarcoma. *Cell*. 2020;181(2):211. doi:10.1016/J.CELL.2020.03.042

7. U.S Food & Drug Administration. TAZVERIK (tazemetostat) tablets, for oral use. New Drug Application (NDA): 213400. Accessed February 23, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213400s000lbl.pdf

8. Straining, PharmD R, Eighmy, PharmD W. Tazemetostat: EZH2 Inhibitor. *J Adv Pract Oncol*. 2022;13(2):158-163. doi:10.6004/JADPRO.2022.13.2.7

9. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1423-1432. doi:10.1016/S1470-2045(20)30451-4

10. Gounder MM, Stacchiotti S, Schoffski P, et al. Efficacy, safety, and immune priming effect of tazemetostat in patients with epithelioid sarcoma. *https://doi.org/101200/JCO20203815_suppl11564*. 2020;38(15_suppl):11564-11564. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.11564

11. Tazemetostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With EZH2, SMARCB1, or SMARCA4 Gene Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. Accessed February 23, 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213665?id=NCT02875548+OR+NCT03874455+OR+NCT04225429+OR+NCT04204941+OR+NCT05407441+OR+NCT03217253+OR+NCT04241835+OR+NCT03213665+OR+NCT02601937+OR+NCT02601950+OR+NCT03028103&draw=2&rank=7&load=cart

12. A Phase 1 Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma. ClinicalTrials.gov. Accessed February 23, 2023.

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02601937?cond=tazemetostat&draw=2&rank=38

13. Chi S, Fouladi M, Shukla N, et al. Abstract A175: Phase 1 study of the EZH2 inhibitor, tazemetostat, in children with relapsed or refractory INI1-negative tumors including rhabdoid tumors, epithelioid sarcoma, chordoma, and synovial sarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(1_Supplement):A175-A175. doi:10.1158/1535-7163.TARG-17-A175

14. GoodRx Inc. Tazverik (Tazemetostat) - GoodRx. Accessed February 23, 2023. https://www.goodrx.com/tazverik

15. BANCO CENTRAL DE LA REPÚBLICA ARGENTINA. Tipos de Cambio: Cotizaciones por fecha. Accessed February 23, 2023. https://www.bcra.gob.ar/publicacionesestadisticas/Cotizaciones_por_fecha.asp

16. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards: Tazemetostat scorecard 252-1 . Accessed February 23, 2023. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-252-1

primero la gente

argentina.gob.ar/salud