

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – TRABECTEDINA

Medicamento	Apresentações	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
YONDELIS	1 frasco para injectáveis contendo pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 0,25 mg	*	*	Pharma Mar S.A.
	1 frasco para injectáveis contendo pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 1 mg	*	*	

*Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 09-06-2010

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - tratamento de doentes com sarcoma avançado dos tecidos moles (STM), após insucesso das antraciclinas e ifosfamida, ou de doentes a quem não convenha receber estes agentes. Os dados de eficácia baseiam-se principalmente em doentes com lipossarcoma e leiomiossarcoma.

Yondelis combinado com doxorrubicina lipossomal peguilada (PLD) é indicado para o tratamento de doentes que sofreram uma recaída de cancro dos ovários sensível à platina.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - tratamento de doentes com sarcoma avançado dos tecidos moles (STM), após insucesso das antraciclinas e ifosfamida, ou de doentes a quem não convenha receber estes agentes. Os dados de eficácia baseiam-se principalmente em doentes com lipossarcoma e leiomiossarcoma.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Não havendo tratamento aprovado para esta situação clínica, a existência deste medicamento vem preencher uma lacuna terapêutica, tendo valor terapêutico acrescentado ligeiro no tratamento do sarcoma avançado dos tecidos moles (STM).

O rácio custo-efectividade incremental apresenta valores habitualmente aceites como razoáveis, tratando-se de um medicamento órfão a ser utilizado numa população restrita.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

A trabectedina é um agente antineoplásico. Em termos de mecanismo de acção, a trabectedina liga-se ao sulco menor do ADN, curvando a hélice para o sulco maior. Esta ligação ao ADN desencadeia uma cascata de acontecimentos que afectam diversos factores de transcrição, proteínas de ligação ao ADN e vias de reparação do ADN, resultando numa perturbação do ciclo celular. A trabectedina mostrou exercer actividade antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra um leque de linhas

celulares tumorais humanas e tumores experimentais, incluindo tumores malignos como sarcoma, cancro da mama, cancro do pulmão de não pequenas células, cancro dos ovários e melanoma.

A eficácia e segurança da trabectedina no tratamento dos sarcomas dos tecidos moles, baseiam-se num ensaio aleatorizado em doentes com lipo ou leiomiiosarcoma localmente avançados ou metastásicos, cuja doença havia progredido ou sofrido uma recaída após o tratamento com, pelo menos, antraciclinas e ifosfamida. Neste ensaio, a trabectedina foi administrada ou a 1,5 mg/m² como perfusão intravenosa de 24 horas a cada 3 semanas, ou a 0,58 mg/m² semanalmente como perfusão intravenosa de 3 horas durante 3 semanas de um ciclo de 4 semanas. A análise final, especificada pelo protocolo, do tempo até à progressão (TTP) mostrou uma redução de 26,6% no risco relativo de progressão para os doentes tratados no grupo com a perfusão de 24-h todas as 3 semanas. [Razão de Risco (RR) = 0,734, IC: 0,554-0,974]. Os valores medianos de TTP foram de 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) no grupo 24-h /3sem e de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) no grupo 3-h /sem. (p=0,0302). Não se detectaram diferenças significativas na sobrevivência global (SG). A sobrevivência mediana com o regime 24-h /3sem. foi de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) e 60,2% dos doentes estavam vivos ao final de 1 ano (IC: 52,0-68,5%). Estão disponíveis dados adicionais sobre a actividade da trabectedina, em 3 ensaios de Fase II, em populações semelhantes

de doentes tratadas com o mesmo regime. Estes ensaios avaliaram um total de 100 doentes com lipo e leiomiiosarcoma e 83 doentes com outros tipos de sarcoma.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre o Yondelis, nesta indicação, devido à raridade do sarcoma dos tecidos moles.

A exposição sistémica após a administração intravenosa como perfusão a velocidade constante é proporcional à dose em doses até, e incluindo, 1,8 mg/m². O perfil farmacocinético de trabectedina é consistente com um modelo de disposição de compartimentos múltiplos.

Após a administração intravenosa, a trabectedina demonstra um volume aparente de distribuição elevado, consistente com uma ligação extensiva aos tecidos e às proteínas plasmáticas (94 a 98% da trabectedina no plasma encontra-se ligada a proteínas). O volume de distribuição da trabectedina no estado estacionário em seres humanos excede os 5000 l.

O citocromo P450 3A4 é a principal isoenzima do citocromo P450 responsável pelo metabolismo oxidativo da trabectedina em concentrações clinicamente relevantes. Outras enzimas P450 poderão contribuir para o metabolismo. A trabectedina não induz nem inibe as principais enzimas do citocromo P450.

A eliminação renal de trabectedina inalterada em seres humanos é baixa (inferior a 1%). A semivida terminal é longa (valor da população da fase de eliminação terminal: 180-h). Após a administração de uma dose de trabectedina com radiomarcagem a doentes oncológicos, a média (DP) da recuperação fecal da radioactividade total é de 58% (17%), e a média (DP) de recuperação urinária é de 5,8% (1,73%). Com base na estimativa populacional para a depuração plasmática da trabectedina (30,9 l/h) e no rácio sangue/plasma (0,89), a depuração da trabectedina no sangue completo é de cerca de 35 l/h. Este valor é cerca de metade da taxa do fluxo sanguíneo hepático em seres humanos. Portanto, o rácio de extracção de trabectedina pode ser considerado como moderado. A variabilidade inter-doentes da estimativa populacional para a depuração plasmática da trabectedina foi de 49% e a variabilidade intra-doentes foi de 28%.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/emea-combined-h773pt.pdf>

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹

2, 3, 4, 5, 6, 7

A trabectedina vem preencher uma lacuna terapêutica, já que, apesar de existirem comparadores na prática clínica (pouco usados no nosso país), nenhum deles tem indicação aprovada neste contexto. Apesar do valor terapêutico acrescentado ser incerto e de haver uma baixa taxa de respostas objectivas, a trabectedina tem actividade no sarcoma

avanzado dos tecidos moles, observando-se estabilizações da doença duradouras. Dada a incerteza em relação ao verdadeiro grupo de doentes que poderá beneficiar da terapêutica e aos dados de segurança existentes serem pouco exaustivos (poucos doentes expostos ao fármaco), não se consegue quantificar, verdadeiramente, a grandeza do benefício e do benefício/risco.

Deste modo, e dada a complexidade da doença e à toxicidade não negligenciável num grupo de doentes cujo benefício é imprevisível, terão de ser impostas um conjunto de restrições na utilização do medicamento, que passarão pela: impossibilidade de se tratarem doentes com outros sarcomas, que não sejam leiomiossarcomas ou lipossarcomas; inclusão da trabectedina apenas em hospitais que tenham consultas multidisciplinares de sarcomas, deixando ao critério do corpo técnico de cada hospital reconhecer sobre a própria capacidade de reunião das condições necessárias no que se refere à decisão de utilização do referido medicamento.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Numa análise de custo-efectividade, a intervenção terapêutica associada à utilização de trabectedina apresentou um rácio custo-efectividade incremental, no cenário base (face aos melhores cuidados de suporte), habitualmente aceite como razoável, tendo em consideração o facto de a trabectedina ser um medicamento órfão a ser utilizado numa população restrita, e cujo respectivo impacto

orçamental não será muito significativo. Deste modo, aceita-se a respectiva vantagem económica, baseada num resultado de custo-efectividade que traduz a especificidade da terapêutica em causa e da reduzida população a que se destina.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

Neste contrato, a utilização de trabectedina ficou limitada aos hospitais do SNS que tenham consultas multidisciplinares de sarcomas. O contrato estabelece ainda a impossibilidade de se tratarem doentes com outros sarcomas, que não sejam leiomiossarcomas ou lipossarcomas, pois apesar da dificuldade em avaliar o VTA da trabectedina, é nestas entidades que se observou possibilidade de maior eficácia (nomeadamente quando associados a alterações citogenéticas das proteínas de fusão DDIT3-FUS ou DDIT3-EWSR1).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/H-773-en6.pdf - 2007-10-12

³ Hensley et al. J Clin Oncol 2002, 20:2824-gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a Phase II trial.

⁴ Hensley et al. J Clin Oncol 2006, Educational Book. Uterine sarcomas and carcinosarcomas: advances for advanced disease and updates on adjuvant therapy.

⁵ Garcia-Carbonero et al. J Clin Oncol 2004. 22:1480. Phase and pharmacokinetic study of Ecteinascidin 743 in Patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy.

⁶ Garcia-Carbonero et al. J Clin Oncol 2005, 23:5484. Ecteinascidin-743 (ET-743) for Chemotherapy-Naïve Patients with Advanced Soft Tissue sarcomas: Multicenter Phase II and Pharmacokinetic Study.

⁷ Hensley et al. J Clin Oncol 2007 . 25:2755. Randomized Phase II study of Gemcitabine and Docetaxel, versus Gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002.