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

DCI – Trabectedina

| N.º Registo | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem | Titular de AIM |
|---|---|---|---|
| 5058516 | **Yondelis** | Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 0,25 mg de pó para concentrado para solução para perfusão | Pharma Mar S.A. |
| 5058524 | **Yondelis** | Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão | |

**Data de indeferimento da autorização de utilização:** 16/06/2011

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

**Medicamento órfão:** Sim ☒ Não ☐

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16 **-** Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores

**Código ATC:** L01CX01

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM**: Yondelis é indicado para o tratamento de doentes com sarcoma avançado dos tecidos moles, 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 liposarcoma e leiomiosarcoma.

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** - 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 esta avaliação é válida -** 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.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o Infomed.

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

As limitações metodológicas dos estudos realizados não permitem suportar a utilização hospitalar do medicamento na indicação em avaliação.

| | |
|---|---|
| O comprador escolhido não foi o adequado, verificou-se um acréscimo de toxicidade e a não melhoria da qualidade de vida. | |
| **2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA** | |
| **Propriedades farmacológicas** | 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.<br>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed. |
| **Comparador seleccionado** | Não aplicável |
| **Valor terapêutico acrescentado** | As alternativas utilizadas, no tratamento de recaída em doentes sensíveis à platina são: platina e paclitaxel (1) e platina e gemcitabinal (2). A platina mais indicada é a carboplatina, embora em caso de hipersensibilidade prévia ou toxicidade hematológica com a carboplatina se possa optar por tentar cisplatina sob vigilância (reacções cruzadas não são frequentes mas deve haver vigilância redobrada).<br>De referir no entanto que a alternativa com suporte cientifico mais robusto e com ganho de sobrevivência neste contexto é a combinação carboplatina/paclitaxel (dados do estudo ICON4). Tem havido internacionalmente tendência crescente no uso de carboplatina/gemcitabina em primeira linha na recaída porque estas doentes têm uma doença crónica que precisará de mais quimioterapia e com o regime do ICON 4 o rsico de neurotoxicidade é maior. Outra alternativa (já consignada nas guidelines NCCN) é a associação carboplatina/doxorrubicina lipossómica, cujo estudo mostrou em doentes sensíveis à platina e com um comparador correcto (carboplatina/paclitaxel) impacto na Progression Free Survival (PFS). Neste contexto (doentes sensiveis á platina) só a associação carboplatina/paclitxel demonstrou impacto na sobrevivência global.<br><br>A platina é o medicamento mais importante e relevante para a sobrevivência do cancro do ovário. Assim, a única razão para em doentes sensíveis à platina não fazerem este tratamento é a ocorrência de reacções de hipersensibilidade graves. |

Mesmo com reacções de hipersensibilidade sem critérios de gravidade, a tendência é a de ou tentar dessensibilização à carboplatina ou tentar terapêutica alternativa com cisplatina. Quando as reacções de hipersensibilidade são graves (hipotensão grave ou dessaturação são os critérios de gravidade) não se devem voltar a tentar platinas e (serão aproximadamente 15% das candidatas a tratamento com carboplatina). Nestes casos as opções são: doxorrubicina lipossómica isolada ou paclitaxel semanal ou topotecano.

Os comparadores escolhidos pelo requerente (doxorrubicina lipossomica ou paclitaxel semanal) devem ser considerados nas doentes com hipersensibilidade grave à platina (aproximadamente 15% das doentes com indicação para platina mas que sofrem reacção grave a este medicamento) e são terapêutica absolutamente insuficiente no contexto das doentes platino-sensiveis (ver todas as recomendações internacionais e mais um vez, as referências 1 e 2).

Principais problemas metodológicos do estudo ET743-OVE-301:
- open-label;
- elevado nº de casos censurados;
- No contexto de recaída do Cancro do Ovário, a sobrevivência livre de progressão não é indicador da Sobrevivência global pelo que a esta deveria, neste estudo, ser indicador primário e não secundário;
- inclusão uma população muito heterogénea, incluindo doentes resistentes, parcialmente sensiveis e sensíveis (esta questão é ética porque as doentes platino sensiveis foram subtratadas no braço de controlo, já que nesta população a combinação com a platina e não a monoterapia é o standard).

O subgrupo onde a eficácia “foi positiva”, o subgrupo com doentes com sensibilidade intermédia à platina, era em número superior no braço da combinação, o que pode ter influenciado os resultados observados.
Os resultados das 3 avaliações de resposta imagiológica (oncologistas investigadores, oncologistas independentes e radiologistas) variaram. O facto de ter sido um estudo aberto favoreceu seguramente esta variabilidade.
Existem igualmente questões importantes de segurança: a combinação foi mais tóxica (mesmo com um comparador errado) e não melhorou a qualidade de vida, além de não ter aumentado, no geral a Sobrevivência Global (SG).

| | |
|---|---|
| | A trabectedina tem, no entanto, um mecanismo de acção interessante e tem actividade no cancro do ovário. Faria eventualmente sentido pensar em usar esta combinação nas doentes com reacções de hipersensibilidade à platina, mas o acréscimo de toxicidade, a não melhoria da SG e as limitações metodológicas, não permitem sugerir esta recomendação com segurança. Um estudo melhor desenhado, menos heterogéneo e com comparadores adequados teria sido seguramente importante. |

**3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:** Não aplicável

**4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**


1- Parmar MK, Lancet 361 (9375): 2099-106, 2003

2- Pfisterer , J Clin Oncol 24 (29): 4699-707, 2006.

3- Pujade-Lorraine et al. J Clin Oncol 28 (20):3323-3329, 2010.

4- Bast RC, Thigpen JT, Arbuck SG, et al: Clinical trial endpoints in ovarian cancer: report of an FDA/ASCO/AACR public workshop. Gynecol Oncol 107:173-176,2007.

5- Cannistra, SA. J Clin Oncol28(19):3101-3103, 2010

6- NICE: Final appraisal determination: Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer;August 2010- March 2011 (http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12094/53470/53470.pdf)

7- Monk BJ, et al. J Clin Oncol 28 (19) :3107-3114.