

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TRABECTEDINA ATC L01CX01  
(YONDELIS®)**

**Presentata da** Dott. A. Muggiano Ospedale Businco – ASL 8 Cagliari

**In data** Gennaio 2010

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*Trattamento in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in stadio avanzato dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali farmaci*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

I Sarcomi dei Tessuti Molli (STM) costituiscono un gruppo eterogeneo di tumori solidi rari di origine mesenchimale. La loro incidenza globale è intorno a 3-5 casi/100.000 abitanti/anno (4 casi/100.000/anno in Europa), rappresentano dunque l'1% delle neoplasie in età adulta. Diventano ancora più rari se vengono scomposti nei vari istotipi. La sopravvivenza a 5 anni è del 50-60%.

La sede anatomica di partenza è una variabile importante che influenza il trattamento e il risultato. I sarcomi dei tessuti molli (STS) dell'estremità rappresentano circa il 60% dei sarcomi, seguiti dai GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) (25%), dai sarcomi retro peritoneali o intra-addominali (15-20%) e infine dai sarcomi testa-collo (9%).

I più comuni sottotipi di STS sono l'istiocitoma fibroso maligno, il liposarcoma, il leiomiomasarcoma, sarcomi non classificati, il sarcoma sinoviale e i tumori maligni delle guaine dei nervi periferici. Spesso gli STS metastatizzano nei polmoni, mentre quelli che originano nella cavità addominale metastatizzano nel fegato e nel peritoneo.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Nei pazienti con recidiva o con sarcomi refrattari alla terapia con doxorubicina e ifosfamide non esistono al momento trattamenti standard; il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) elenca una serie di farmaci (tra cui epirubicina, gemcitabina, dacarbazina e doxorubicina liposomiale) ma in genere la risposta a questi farmaci è inferiore al 20%.

Nella malattia avanzata si utilizza o un solo farmaco (ifosfamide, doxorubicina o dacarbazina) oppure regimi di combinazione a base di antracicline (doxorubicina o epirubicina più ifosfamide e/o dacarbazina).

La combinazione doxorubicina e ifosfamide ad alte dosi nei pazienti con sarcoma non operabile o metastatico ha mostrato un tasso di risposta del 50-60% con OS di 12 mesi.

I taxani si sono mostrati efficaci nel trattamento degli angiosarcomi, e costituiscono un'opzione alternativa per questo sottotipo di sarcoma.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

In uno studio di fase II è stato dimostrato come l'associazione gemcitabina+docetaxel sia più efficace della sola gemcitabina nel trattamento del leiomiiosarcoma uterino dopo fallimento della terapia a base di ifosfamide e doxorubicina o in pazienti che non possono essere sottoposti a questo trattamento.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Yondelis è indicato nel trattamento dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiiosarcoma.

#### Somministrazione

EV al dosaggio di 1,5 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 24 h ogni 3 settimane. Si raccomanda la somministrazione mediante linea venosa centrale. Tutti i pazienti devono ricevere 20 mg di desametasone per via endovenosa 30 minuti prima di Yondelis, non solo come profilassi anti-emetica, ma anche perché sembra garantire effetti epatoprotettivi.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

#### *Sarcomi dei tessuti molli*

L'efficacia e la sicurezza della trabectedina si basano su uno studio randomizzato in 260 pazienti con liposarcoma o leiomiiosarcoma localmente avanzato o metastatico, la cui patologia è progredita o recidivata dopo trattamento con almeno antracicline e ifosfamide. In questa sperimentazione la trabectedina è stata somministrata a 1,5 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 24 ore ogni 3 settimane o a 0,58 mg/m<sup>2</sup> una volta alla settimana in infusione endovenosa di 3 ore per 3 settimane di un ciclo di 4 settimane. L'analisi del tempo alla progressione (TTP, *Time To Progression*) finale specificato del protocollo ha mostrato una riduzione del 26,6% nel rischio relativo di progressione per i pazienti trattati nel gruppo 24-h q3wk (Rapporto di rischio = 0,734 CI 0,554-0,974). I valori mediani di TTP erano di 3,7 mesi (CI: 2,1-5,4 m) nel gruppo 24-h q3wk e 2,3 mesi (CI: 2,0-3,5 m) nel gruppo 3-h qwk (p=0,0302). Non sono state rilevate differenze significative nel tasso di sopravvivenza generale (OS, *Overall Survival*). L'OS mediano con il regime 24-h q3wk è stato di 13,9 mesi (CI: 12,5-18,6) e il 60,2% dei pazienti era vivo a 1 anno (CI: 52,0-68,5%).

Per quanto riguarda la sicurezza gli eventi avversi più comuni sono stati nausea, affaticamento, vomito, costipazione; gli eventi avversi di grado 3-4 più comuni sono stati aumento dell'ALT, neutropenia, aumento di AST.

Uno studio di Fase II ad un solo braccio condotto su 36 pazienti con sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatica non precedentemente trattati per la malattia avanzata, trattati con trabectedina 1,5 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 24 ore ogni 3 settimane, ha evidenziato una sopravvivenza ad 1 anno pari al 72% e tempo libero da progressione ad 1 anno del 21%. Si è visto che nonostante vi fosse un basso grado di risposta obiettiva vi era comunque un miglioramento della sopravvivenza.

Gli effetti avversi più comuni sono stati gli stessi verificatisi nello studio a due bracci.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

In un altro studio 104 pazienti con sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatica sono stati trattati in seconda o terza linea con trabectedina 1,5 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 24 ore ogni 3 settimane.

Il tempo medio alla progressione è stato di 105 giorni; la sopravvivenza a 12 mesi del 17% e la sopravvivenza globale è stata di 9,8 mesi.

Un altro studio di fase II multicentrico è stato condotto su 54 pazienti affetti da STS avanzato già trattati precedentemente. I pazienti sono stati trattati con trabectedina 1,5 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 24 ore ogni 3 settimane. La sopravvivenza libera da malattia è stata di 1,9 mesi, la sopravvivenza globale a media è stata di 12,8 mesi con tasso di sopravvivenza a 2 anni del 30%.

Gli effetti collaterali sono stati neutropenia, aumento di ALT e AST, nausea e vomito.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non esistono attualmente trattamenti standard per i sarcomi dei tessuti molli in stadio avanzato dopo fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o per i pazienti che non sono idonei a ricevere questo trattamento.

I dati di sopravvivenza ricavati dal database di quattro studi clinici dell'EORTC STBSG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group ) effettuati su pazienti con STS con malattia avanzata/metastatica trattati, dopo fallimento della terapia convenzionale, con ifosfamide o dacarbazina o etoposide, mostrano come la sopravvivenza globale sia superiore con la trabectedina rispetto a questi trattamenti (che hanno OS media di 6,6 mesi). Inoltre la tossicità della trabectedina, contrariamente a quella delle antracicline non è cumulativa e il farmaco può essere somministrato per tempi lunghi fino a che il paziente ne trae beneficio clinico.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La trabectedina rappresenta un'alternativa terapeutica nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli in stadio avanzato dopo fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o in quei pazienti che non sono idonei a ricevere questo trattamento.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Yondelis fl 1 mg € 1.799,58 + IVA 10%

Yondelis fl 0,25 mg € 478,32 + IVA 10%

Prezzi al netto dello sconto di legge

Il costo di un ciclo di terapia per un individuo con superficie corporea di circa 1,6 m<sup>2</sup> è di € 5.000 IVA compresa

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### MOTIVAZIONI

Non esistono attualmente altri trattamenti standard per i sarcomi dei tessuti molli in stadio avanzato dopo fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o per i pazienti che non sono idonei a ricevere questo trattamento.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Sarcomi dei tessuti molli e gist e sarcomi uterini - Linee Guida AIOM 2009;
2. P. G. Casali, L. Jost, S. Sleijfer, J. Verweij & J- Y. Blay On behalf of the ESMO Guidelines Working Group – Soft Tissue Sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up - Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv132–iv136, 2009;
3. EMEA CHMP Assessment Report for Yondelis – 2007;
4. NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010 – Soft Tissue Sarcoma;
5. J-Y. Blay - Trabectedin: an emerging therapeutic option in soft tissue sarcoma – EJCMO 2009; 1: (2), December 2009;
6. NICE - Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma - February 2010;
7. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(8):1480–1490;
8. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. J Clin Oncol. 2005;23(3):576–584;
9. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2004;22(5):890–899;
10. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay J-Y, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. - J Clin Oncol. 2009; 27 (25) : 4188-96.