

## 1. RESUMEN

Promotor: Fundación para la investigación Biomédica Hospital Clínico San Carlos.	Dossier: No Aplica	
Nombre del producto: Yondelis®	Volumen:	
Nombre del principio activo: Trabectedina.	Pag:	
Título del ensayo: Reintroducción de tratamiento basado en platino después del tratamiento con trabectedina en pacientes en recaída de cáncer de ovario resistentes a platino.		
Investigadores: Dr. Antonio Casado Herráez Dra. Aranzazu Manzano Fernandez Dra. Celina Benavente		
Centro de estudio: Hospital clínico San Carlos (Madrid).		
Publicación: Pendiente.		
Periodo de estudio: 3 años, 8 meses Fecha de Inicio de Reclutamiento: 02/06/2015 Fecha estimada de finalización de estudio: 16/01/2018	Fase del desarrollo: Fase II	
Objetivos: Objetivo principal: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Evaluar la respuesta de pacientes con cáncer de ovario platino resistente al tratamiento con trabectedina, por medio de la tasa de respuesta objetiva (evaluadas según criterios RECIST 1.1) y el tiempo a la progresión de la enfermedad.</li></ul> Objetivos secundarios: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Evaluar la influencia de la trabectedina sobre la eficacia de los tratamientos posteriores a trabectedina basados en carboplatino o sus combinaciones por medio de la tasa de respuesta objetiva evaluada según criterios RECIST 1.1 y el tiempo a la progresión de la enfermedad.</li><li>▪ Evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) de la línea de tratamiento, del régimen de platino posterior al tratamiento con trabectedina (TTP Pt2) comparada con la SLP del régimen de platino previo a la inclusión en el estudio (TTP Pt1). Índice de Modulación de</li></ul>		

<p>Crecimiento (Growth Modulation Index) definido como “TTP Pt2 / TTP Pt1”. Para que sea considerado positivo, el resultado ha de ser <math>\geq 1</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluar la SLP con el tratamiento de trabectedina (TTP trab) versus la relación Índice de Modulación de Crecimiento.</li> <li>▪ Evaluar la SLP con el tratamiento de trabectedina (TTP trab) versus SLP del carboplatino subsiguiente (TTP Pt 2).</li> <li>▪ Evaluar la duración de la respuesta al tratamiento con trabectedina.</li> <li>▪ Evaluar si la SLP con trabectedina añadida a la SLP del platino subsiguiente consigue que el intervalo libre de platino sea superior a 6 meses.</li> <li>▪ Respuesta serológica de CA-125 de acuerdo a los criterios del GCIG.</li> <li>▪ Evaluar la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento con trabectedina mediante el cuestionario QLQ-C30 y el módulo específico para cáncer de ovario QLQ-OV28.</li> <li>▪ Evaluar el perfil de seguridad de trabectedina.</li> </ul>
Metodología: Ensayo clínico fase II, unicéntrico, abierto.
Número de pacientes planificados y analizados: 10 pacientes.
Diagnóstico y principal criterio de inclusión: Pacientes con recaída de cáncer de ovario resistente a platino.
<p>Medicamento Experimental, dosis y vía de administración:</p> <p>Trabectedina, se administra cada tres semanas mediante infusión a lo largo de 3 horas a una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Administración intravenosa. Código ATC: L01CX01</p>
Duración del tratamiento: Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad o retirada del consentimiento por parte de la enferma.
<p>Criterios de evaluación:</p> <p>Variables principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tasa de respuesta objetiva basada en la variación del tamaño tumoral según imagen obtenida por TAC de acuerdo a los criterios RECIST modificados (versión 1.1) desde el inicio del estudio hasta evolución al tratamiento con platino.</li> <li>▪ Tiempo a la progresión: tiempo hasta el que se objetiva progresión de la paciente tras el tratamiento con trabectedina. La progresión se definirá desde un punto de vista radiológico y tiene supremacía sobre los datos del CA125. Por ejemplo, si una paciente está en respuesta radiológica, pero tiene un aumento del CA125 se considerará respuesta a pesar del aumento del CA125.</li> </ul> <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tasa de respuesta objetiva basada en la variación del tamaño tumoral según imagen obtenida por TAC de acuerdo a los criterios RECIST modificados (versión 1.1) desde el inicio del tratamiento con platino tras trabectedina hasta la progresión.</li> <li>▪ Tiempo a la progresión: tiempo hasta el que se objetiva progresión de la paciente tras el tratamiento con platino post-trabectedina.</li> <li>▪ Tasa de Respuesta Objetiva, evaluada radiológicamente, de los pacientes se hará a las 9 y a las 18 semanas del inicio del tratamiento y posteriormente cada 12 semanas y será evaluada según los criterios RECIST versión 1.1.</li> </ul>

- Tiempo hasta la progresión desde la introducción de trabectedina hasta la progresión (TTP trab) y desde el inicio del subsiguiente tratamiento basado en carboplatino (TTP Pt2) hasta la progresión.
- Índice de Modulación del Crecimiento ("Growth Modulation Index"), (TTP Pt2 / TTP Pt1).
- Calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento: Cuestionario EORTC QLQ-C30 y cuestionario específico para cáncer de ovario QLQ-OV28.
- Perfil de seguridad del paciente: examen físico y evaluación de las pruebas analíticas.

#### Método estadístico

##### Análisis de Eficacia:

Para la evaluación primaria se llevó a cabo un análisis bayesiano. Se demostró el estimador de pérdida cuadrática de BAYES con su intervalo de confianza.

Las variables de tiempo al evento, como tiempo a la progresión (TTP) y sus estimaciones establecidas a tiempo fijo fueron analizadas de acuerdo al método de Kaplan-Meier.

##### Análisis de Seguridad:

Para el análisis de seguridad se consideraron los acontecimientos adversos (AAs), los acontecimientos adversos graves (AAGs) de acuerdo a su relación con el tratamiento del estudio, así como los resultados de las analíticas, fallecimientos y las razones para discontinuar el tratamiento con trabectedina, retrasos y/o reducciones de dosis.

Todos los AAs y AAGs fueron clasificados de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad NCI-CTCAE, v. 4.03.

#### Resultados de eficacia:

El tratamiento con trabectedina en monoterapia en pacientes con enfermedad platino resistente alcanzó un 70% de control de enfermedad con un 60% de estabilizaciones y una respuesta parcial (n=10). La reintroducción de terapia basada en platino a la progresión de trabectedina logró alcanzar una respuesta parcial en una paciente y dos estabilizaciones en 8 pacientes, lo que supone una resensibilización a platinos de un 37.5%. Los estudios traslacionales no demostraron ningún factor predictivo de respuesta. Los análisis de calidad de vida no demostraron un deterioro sustancial en los ítems de calidad de vida con el tratamiento.

#### Resultados de seguridad:

El tratamiento con trabectedina en monoterapia fue en términos generales bien tolerado, con astenia, alteraciones gastrointestinales y toxicidad hematológica como principales toxicidades observadas y en su mayor parte grado 1-2. La toxicidad grado 4 observada estuvo relacionada con toxicidad hematológica (toxicidad muy habitual en paciente politratadas). No hubo muertes relacionadas con el tratamiento ni toxicidades no reportadas en la ficha técnica del fármaco.

#### Conclusiones:

Durante el presente estudio en pacientes con cáncer de ovario platino-resistente, trabectedina en monoterapia se consiguió una tasa de beneficio clínico del 70% y se permitió resensibilizar a terapias con platinos a un 37.5% de las pacientes sin añadir toxicidades relevantes. Serían necesarios estudios adicionales (con mayor muestra y otros diseños) para corroborar estas hipótesis.

Fecha de informe: 13/12/2019