

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TRABECTEDINAA EN EL TRATAMIENTO DE SARCOMA DE TEJIDO BLANDO

IP-10-011-010



Marzo 2012



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **Trabectedinaa (Yondelis®)** para el tratamiento del cáncer renal avanzado y/o metastásico al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Marzo 2012

Expediente de solicitud de incorporación: 661/2011

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Ana Deminco	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Deminco A, Alemán A, Pérez-Galán A. *Eficacia y seguridad del uso de Trabectedinaa en el tratamiento del sarcoma de tejido blando.* IP-10-011-010, Marzo 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	4
Características de la enfermedad	4
Contexto epidemiológico.....	4
Descripción de las tecnologías en evaluación	5
Descripción de las tecnologías alternativas	5
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA	6
Estrategia.....	6
Criterios de búsqueda.	6
Selección de estudios.....	6
Criterios de inclusión de estudios.	6
Evaluación de calidad.....	7
Extracción de datos.	7
RESULTADOS.....	7
Informes de Agencias de Tecnología.....	8
Costos	8
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	9
RECOMENDACIONES.....	9
BIBLIOGRAFÍA.....	10
CONTENIDO	2
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN	5
Características de la enfermedad	5
Contexto epidemiológico.....	5
Descripción de las tecnologías en evaluación	6
Descripción de las tecnologías alternativas	6
OBJETIVOS.....	6
METODOLOGÍA	7

Estrategia.....	7
Criterios de búsqueda.....	7
Selección de estudios.....	7
Criterios de inclusión de estudios.....	7
Evaluación de calidad.....	8
Extracción de datos.....	8
RESULTADOS.....	8
Informes de Agencias de Tecnología.....	9
Costos.....	9
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	10
RECOMENDACIONES.....	10
BIBLIOGRAFÍA.....	11

RESUMEN

Introducción. Según cifras del quinquenio 2002-2006, (Cancer, 2001-2006) en Uruguay, en hombres existen 263 casos en todo el país, correspondiendo a una tasa ajustada de 2.81 / 100000 y una tasa cruda de 3.36/ 100000. Con respecto a las mujeres el número es 235, siendo la tasa de incidencia ajustada de 2.08/ 100000 y la cruda 2.81/ 100000. Los sarcomas de tejido blando (STB) son tumores raros que representan sólo el 1% de todos los cánceres en adultos. (Patrick Schöffski, 2007), sin embargo, constituyen una carga de enfermedad significativa debido a que aproximadamente el 59% de los pacientes desarrolla metástasis a distancia y por lo tanto no pueden curarse. La mayoría de los pacientes con metástasis fallece por la enfermedad y la mediana de sobrevida desde el diagnóstico de las metástasis es de sólo 8-12 meses. La quimioterapia sistémica es la principal modalidad de tratamiento para la enfermedad metastásica cuando no es posible la resección completa de todas las metástasis.

Objetivos. Determinar la eficacia y seguridad de Trabectedinaa en sarcoma de tejido blando, luego que ha fallado el tratamiento con Antraciclinas e Isofosfamida o que no puedan recibir estos agentes, en vistas a su posible incorporación al FTM.

Método. Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y Ensayos Clínicos Aleatorizados en bases electrónicas Cochrane, Pubmed y Lilacs, que compararan ramas de tratamiento con Trabectedinaa vs Placebo u otros fármacos que no sean antraciclinas ni Isofosfamida.

Resultados. Sobrevida global y sobrevida libre de progresión se tomaron como resultados para determinar la eficacia y seguridad de Trabectedinaa en sarcoma de tejido blando.

Discusión. De acuerdo al objetivo planteado (pacientes en que ha fallado el tratamiento con Antraciclinas e Isofosfamida o que no puedan recibir estos agentes), se buscaron estudios que comparen Trabectedinaa vs Placebo. Se encontró únicamente un ensayo fase II, abierto, aleatorizado, multicéntrico, en cual se comparan dos dosis de Trabectedinaa, no encontrándose estudios con la comparación Trabectedinaa vs Placebo.

Recomendaciones. No se ha encontrado evidencia suficiente para recomendar Trabectedinaa como fármaco de segunda línea en sarcoma de tejido blando.

INTRODUCCIÓN

Características de la enfermedad

Los sarcomas de tejido blando (STB) son tumores raros que representan sólo el 1% de todos los cánceres en adultos (Patrick Schöffski, 2007). Sin embargo, constituyen una carga de enfermedad significativa debido a que aproximadamente el 59% de los pacientes desarrolla metástasis a distancia y por lo tanto no pueden curarse. La mayoría de los pacientes con metástasis fallece por la enfermedad y la mediana de sobrevida desde el diagnóstico de las metástasis es de sólo 8-12 meses. La quimioterapia sistémica es la principal modalidad de tratamiento para la enfermedad metastásica cuando no es posible la resección completa de todas las metástasis. Los tratamientos de primera línea estándar son la Adriamicina (Doxorrubicina) o la Ifosfamida, con los que se obtienen tasas de respuesta del 10-25%(Patrick Schöffski, 2007).

En los Sarcomas de partes blandas (SPB) (OncologíaMédica, 2009) la elección del tratamiento depende del tamaño tumoral, grado histológico, localización y relaciones, presencia de metástasis y características del paciente.

- Tratamiento de la enfermedad localizada y localmente avanzada: la resección completa del tumor con márgenes negativos y satisfactorios es el mínimo requisito para un adecuado control de la enfermedad.
- Quimioterapia (QT) neoadyuvante: la tase de respuesta a la QT neoadyuvante es del entorno del 30%. Por otra parte las chances de progresión bajo este tratamiento también están en el entorno del 30%.
- Quimioterapia adyuvante: los esquemas que combinan Adriamicina e Isofosfamida serían los de elección.
- Tratamiento de la enfermedad metastásica resecable: la cirugía es el único tratamiento curativo de los SPB.
- Tratamiento de la enfermedad metastásica irresecable: el pilar del tratamiento es sistémico. No existe un esquema de quimioterapia estándar para el tratamiento de los SPB diseminados. La Adriamicina es la droga de elección en los casos que se realice monoquimioterapia. Otras opciones de primera línea son: Isofosfamida y Dacarbacina.

Contexto epidemiológico

Según cifras del quinquenio 2002-2006, (cáncer, 2002-2006) en Uruguay, en hombres existen 263 casos en todo el país, correspondiendo a una tasa ajustada de 2.81/ 100000 y una tasa cruda de 3.36/ 100000. Con respecto a las mujeres el número es 235, siendo la tasa de incidencia ajustada de 2.0/ 100000 y la cruda 2.81/ 100000.

Descripción de las tecnologías en evaluación

Nombre comercial:	Yondelis®
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía de administración:	Infusión intravenosa
Laboratorio:	Johnson & Johnson
Indicaciones terapéuticas:	1. Tratamiento de sarcoma de tejido blando, luego que ha fallado el tratamiento con antraciclinas e Ifosfamida o que no se puedan recibir estos agentes. 2. Tratamiento de cáncer de ovario recidivante sensible al platino, en combinación con doxorubicina liposomal pegilada.
Nº de registro MSP:	42450

Descripción de las tecnologías alternativas.

Tratamiento de segunda línea (OncologíaMédica, 2009): las opciones son múltiples no existiendo ningún esquema preferido. Dado la baja probabilidad de respuesta y el criterio eminente paliativo de estos tratamientos, se prefiere en general planes de monoquimioterapia.

Teniendo en cuenta las que recomienda la Cátedra de Oncología Médica, (OncologíaMédica, 2009) dejando de lado las Antraciclinas e Isofosfamida, ya que la población objetivo es la que ha fallado el tratamiento con este tipo de fármacos, o que no se puedan recibir estos agentes, están las siguientes opciones:

- Docetaxel
- Paclitaxel
- Gemcitabina
- Dacarbacina

OBJETIVOS

Determinar la eficacia y seguridad de Trabectedinaa en sarcoma de tejido blando, luego que ha fallado el tratamiento con Antraciclinas e Isofosfamida o que no puedan recibir estos agentes en vistas a su posible incorporación al FTM.

METODOLOGÍA

Estrategia

Para comparar la eficacia y seguridad del fármaco se buscaron revisiones sistemáticas cuyo objetivo fuera evaluar el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejido blando y que incluyeran como estrategia terapéutica Trabectedina. Se planificó realizar luego una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) posteriores al último estudio incluido en la revisión.

Criterios de búsqueda.

Se realizaron búsquedas bibliográficas en PUBMED, Cochrane LIBRARY y LILACS

Se realizó una búsqueda inclusiva utilizando las siguientes palabras: Trabectedina, soft, tissue, sarcoma.

Estrategia de búsqueda en Cochrane: (Trabectedina OR yondelis) AND sarcoma

La misma estrategia se utilizó para la búsqueda en Lilacs.

Estrategia de búsqueda en PUBMED: (("Trabectedina"[Supplementary Concept] OR "Trabectedina"[All Fields]) OR ("Trabectedina"[Supplementary Concept] OR "Trabectedina"[All Fields] OR "yondelis"[All Fields])) AND ("sarcoma"[MeSH Terms] OR "sarcoma"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])).

Fecha de última búsqueda enero 2012.

Adicionalmente se realizó búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados y se estudiaron los ensayos registrados en clinicaltrials.gov

Finalmente, también se revisaron informes de evaluación de tecnologías generados por agencias idóneas en la temática y la bibliografía citada por ellos.

Selección de estudios.

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Criterios de inclusión de estudios.

TIPOS DE ESTUDIOS

Se incluyeron ECAs de Trabectedina para tratamiento de sarcoma de tejido blando. Se incluyeron todos los ECAs y ensayos cuasi-experimentales y cuasi aleatorios (ECAs en los que la asignación al tratamiento se realizó por alternancia, uso de historias clínicas alternativas, fecha de nacimiento u otros métodos predecibles).

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con sarcoma de tejido blando que residieron luego de un primer tratamiento con quimioterapia.

INTERVENCIÓN

Se incluyeron estudios que asignaban participantes al azar a Trabectedina. Se revisaron exhaustivamente los Títulos y los resúmenes de los estudios encontrados

RESULTADOS

Se consideraron los siguientes resultados:

- Sobrevida global
- Sobrevida libre de progresión
- Mediana de sobrevida
- Efectos adversos

Evaluación de calidad.

EVALUACIÓN POTENCIALES SESGOS.

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration recommendations for assessing risk of bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins, 2011). Se utilizó además la Escala de Jadad y guías análisis crítico de Revisiones sistemáticas Mac Master para completar la evaluación de calidad. (Jadad AR, 1996) (Jadad AR Moore RA, 1996).

Extracción de datos.

La extracción de datos se realizó por dos revisores independientes realizando tablas de evidencia.

RESULTADOS

Sarcoma de tejido blando

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases electrónicas anteriormente mencionadas

Se realizaron análisis críticos de los artículos por dos revisores independientes.

De la búsqueda realizada surge:

- Dos ensayos Fase I: Phase 1 clinical trials for sarcomas: the cutting edge, (Subbiah V, 2011), A phase I study of the safety and pharmacokinetics of Trabectedina in combination with pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced malignancies. (Mehren, 2008)
- Un ECA fase II: (Demetri, 2009), compara dos dosis diferentes de Trabectedina. Se evaluaron dos ramas: una con 136 pacientes (q3 weeks 24-horas) vs 134 (qwk 3-horas).

Los resultados principales de eficacia muestran que el tiempo hasta la progresión fue estadísticamente superior en la pauta aprobada de Trabectedina (1,5 mg/m² en perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas frente a 0,58 mg/m² en perfusión intravenosa de 3 horas los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas). Los datos muestran también una mayor supervivencia libre de progresión con la pauta aprobada pero no mejoras en la supervivencia global a los 12 meses. La tasa de respuesta objetiva fue baja tanto en el estudio pivotal como en los tres estudios no comparativos de apoyo.

En torno al 40% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos experimentaron algún acontecimiento adverso de grado 3 o 4, principalmente hematológico y hepatobiliar. En la mayoría de casos estos se consideran transitorios y reversibles, pero un 1,9% de los pacientes murieron por reacciones adversas relacionadas con la administración de Trabectedina.

No se encontraron ECAS fase III.

No se encontraron ensayos controlados que comparen Trabectedina vs. Placebo ni vs. los otros fármacos de elección (Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabina, Dacarbacina) según las opciones que plantean las Pautas de la Cátedra de Oncología Médica de Uruguay

Se realizó una búsqueda en clinicaltrial.gov para evaluar la existencia de posibles ECAs que no estén finalizados. Teniendo en cuenta el objetivo (determinar la eficacia y seguridad de Trabectedina en sarcoma de tejido blando, luego que ha fallado el tratamiento con Antraciclinas e Isofosfamida o que no puedan recibir estos agentes) se encontró un ECA fase III, en marcha cuya fecha estimada de finalización es en 2014, en el cual se compara Dacarbacina y Trabectedina. (ARa)

Informes de Agencias de Tecnología

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010)

El Comité concluyó que, con el sistema de acceso de los pacientes, la Trabectedina debería ser recomendada como una opción de tratamiento para las personas con sarcoma de tejidos blandos en los que el tratamiento con Antraciclinas e Ifosfamida ha fracasado, o para aquellos que son intolerantes o tienen contraindicaciones para las Antraciclinas e Ifosfamida

Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas. Servicio Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; 2009.

No hay estudios que comparen directamente la Trabectedina frente a otras alternativas de tratamiento, incluido el placebo o el tratamiento de apoyo. La mayoría de datos disponibles de la Trabectedina provienen de pacientes con leiomiomasarcoma o liposarcoma en quien parece que el efecto principal derivaría de la inducción o mantenimiento de la estabilización de la enfermedad.

Se considera que la evidencia científica en el momento de la aprobación de la Trabectedina es muy limitada y por este motivo se considera la Trabectedina como un fármaco de uso restringido. Se definen criterios clínicos de indicación del tratamiento en el ámbito público del CatSalut.

Costos

Según datos presentados por Johnson & Johnson en el formulario de solicitud de evaluación de medicamentos para el FTM:

- **Costo del uso del tratamiento actualmente disponible por paciente tratado o diagnosticado.**

FÁRMACO	MARCA COMERCIAL	PRESENTACIÓN	CANTIDAD DE VIALES POR APLICACIÓN	CANTIDAD DE APLICACIONES POR CICLO	CICLOS APROX.	TOTAL VIALES POR TRATAMIENTO	PRECIO UNITARIO S/IMPUESTOS EN PESOS URUGUAYOS	COSTO TOTAL TRATAMIENTO ANUAL S/IMPUESTOS EN PESOS URUGUAYOS
Docetaxel	Taxotere	80 mg	2	1	6	12	\$ 29.830,00	\$ 357.960,00
Docetaxel	Oncodocel	80 mg	2	1	6	12	\$ 3.995,00	\$ 47.940,00
Paclitaxel	Placitaxel	300 mg	1	1	6	6	\$ 48.586,00	\$ 291.516,00

Paclitaxel	Paclitaxel	300 mg	1	1	6	6	\$ 10.674,00	\$ 64.044,00
Dacarbazina	Oncocarbil	200 mg	3	5	6	90	\$ 594,00	\$ 53.460,00
Gemcitabina	Gemcitac	1 gr	-	-	-	50	\$ 3.400,00	\$ 170.000,00
Irinotecan	Camptosar	100 mg	2	2	3	12	\$ 3.000,00	\$ 36.000,00
Irinotecan	Irinotecan	100 mg	2	2	3	12	\$ 6.378,00	\$ 76.536,00
Vinorelbina	Vinorelbine FU	50 mg	1	4	3	12	\$ 8.190,00	\$ 98.280,00
Vinorelbina	Vinorelbine Libra	50 mg	1	4	3	12	\$ 3.965,00	\$ 47.580,00
Etoposido	Etoposido Nolver	100 mg	4	1	4	16	\$ 1.100,00	\$ 17.600,00
Etoposido	Etoposido Delta	100 mg	4	1	4	16	\$ 2.383,00	\$ 38.128,00

Precios expresados en pesos uruguayos salida del laboratorio sin iva

Los tratamientos disponibles se aplican con internación corta de hospital de día. (Máximo 3 horas de duración).

- Costo del uso del medicamento a ser evaluado por paciente tratado o diagnosticado. YONDELIS tiene un costo de \$54.000 pesos uruguayos más impuestos y se estima que un tratamiento anual comprende cuatro ciclos de tres viales por ciclo; por consecuencia el costo del tratamiento anual por paciente diagnosticado es de \$648.000 pesos uruguayos más impuestos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De acuerdo al objetivo planteado (pacientes en que ha fallado el tratamiento con Antraciclinas e Isofosfamida o que no puedan recibir estos agentes), se buscaron estudios que comparen Trabectedina vs Placebo. Se encontró únicamente un ensayo fase II, abierto, randomizado, multicéntrico, en cual se comparan dos dosis de Trabectedina, no encontrándose estudios con la comparación Trabectedina vs Placebo.

RECOMENDACIONES

En esta revisión, no se ha encontrado suficiente evidencia científica que permita recomendar la inclusión de Trabectedina al Formulario Terapéutico de Medicamentos. Se deberá estar atento a nuevas investigaciones en marcha y por publicarse que puedan arrojar mayor evidencia en relación a esta terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

A Randomized Controlled Study of YONDELIS (Trabectedina) or Dacarbazine for the Treatment of Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma Previously Treated With an Anthracycline and Ifosfamide [Informe].

Cancer Comisión Honoraria de Lucha contra el Atlas Cancer [Libro]. - Uruguay : [s.n.], 2001-2006.

cáncer Comisión honorario de lucha contra el III Atlas de incidencia de cáncer en el Uruguay [Publicación periódica]. - Montevideo-Uruguay : [s.n.], 2002-2006.

Chao Ma Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer [Publicación periódica]. - China : [s.n.], 2009.

Demetri Geroge D Efficacy and Safety of Trabectedina in Patients with Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma after Failure of Prior Anthracyclines and Isofosfamide: Results of Randomized Phase II Study of Two Different Schedules [Publicación periódica] // Journal of Clinical Oncology . - Boston : [s.n.], Setiembre de 2009. - 25 : Vol. 27.

Higgins Green S Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Libro]. - 2011.

Jadad AR Moore RA Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [Publicación periódica]. - 1996.

Ma Chao Xie Jiawei, Liu Wanxia, Wang Guoming, Zuo Shuyao, Wang Xufu, Wu Fengyu Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer [Libro]. - 2009.

MEDLINE PLUS [Publicación periódica] // <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000889.htm>.

Mehren M. von A phase I study of the safety and pharmacokinetics of Trabectedina in combination with pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced malignancies. [Publicación periódica] // Annals of Oncology Advance Acces. - Philadelphia, USA : [s.n.], February de 2008.

NICE National Institute for Health and Clinical Excellence Trabectedina for the treatment of advanced soft tissue sarcoma [Informe]. - 210.

Oncología Médica Cátedra de Pautas de oncología médica [Publicación periódica]. - 2009.

Patrick Schöffski Pascal Wolter, Paul Clement, Raf Scot, Ivo De Wever, Angieszka Wozniak, Cristiana Stefan & Herlinde Dumez Trabectedinaa (ET-743): evaluación de su uso [Publicación periódica] // Future Medicine. - 2007.

Pilli T Brianzoni E, Capocetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. [Publicación periódica] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2007. - Vol. 92. - págs. 3542-6.

Subbiah V Kurzrock R. Phase 1 clinical trials for sarcomas: the cutting edge. [Publicación periódica] // Current opinion in oncology. - Texas, EEUU : [s.n.], 2011.

Taïeb D Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Bourrelly M, Mancini J, De Micco C, Auquier P, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O. Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal. [Publicación periódica] // J Clin Endocrinol Metab.. - Francia : [s.n.], Abril de 2010. - Vol. 95(7). - págs. 3283-90.

cáncer Comisión honorario de lucha contra el III Atlas de incidencia de cáncer en el Uruguay [Publicación periódica]. - Montevideo-Uruguay : [s.n.], 2002-2006.

Higgins Green S Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Libro]. - 2011.

Jadad AR Moore RA Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [Publicación periódica]. - 1996.

MEDLINE PLUS [Publicación periódica] // <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000889.htm>.

Paladio N. Trabectedinaa (Yondelis®) en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas. Servicio Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; 2009.

OncologíaMédica Cátedra de Pautas de oncología médica [Publicación periódica]. - 2009.

Patrick Schöffski Pascal Wolter, Paul Clement, Raf Scot, Ivo De Wever, Angieszka Wozniak, Cristiana Stefan & Herlinde Dumez Trabectedinaa (ET-743): evaluación de su uso [Publicación periódica] // Future Medicine. - 2007.