

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

DCI – pixantrona

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5462478	Pixuvri	1 frasco de 29 mg de pó para concentrado para solução para perfusão	*	*	CTI Life Sciences, Ltd

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

Data do relatório: 24/01/2018

Data de autorização de utilização: 27/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.6 Citotóxicos que se intercalam no ADN

Código ATC: L01DB11 pixantrone

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: O Pixuvri está indicado como monoterapia no tratamento de doentes adultos com linfomas não-Hodgkin (LNH) de células B agressivos múltiplas vezes recidivantes ou refractários. O benefício do tratamento com a pixantrona quando utilizado como quimioterapia de quinta linha ou superior em doentes refratários à última terapêutica ainda não foi estabelecido.

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Pixuvri em monoterapia em terceira ou quarta linha no tratamento de doentes adultos com linfomas não-Hodgkin (LNH) de célula B agressivos múltiplas vezes recidivantes ou refractários.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu pelo valor terapêutico acrescentado (VTA), em relação ao medicamento comparador ifosfamida, embora incremental, uma vez que para a 3.^a e 4.^a linha de tratamento há uma lacuna terapêutica. Assim, o financiamento deve ser restrito ao tratamento de 3.^a e 4.^a linha.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Pixuvri (pixantrona) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos

hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>A substância ativa do Pixuvri é a pixantrona, uma aza-antracenediona citotóxica. Ao contrário das antraciclinas aprovadas (doxorrubicina e outras) e antracenedionas (mitoxantrona), a pixantrona é apenas um inibidor fraco da topoisomerase II. Além disso, ao contrário das antraciclinas ou antracenedionas, a pixantrona alquila diretamente o ADN, formando adutos estáveis do ADN e quebras de cadeias duplas. Adicionalmente, na medida em que incorpora um heteroátomo de azoto na estrutura do anel e não possui grupos de cetona, a pixantrona apresenta um potencial inferior para gerar espécies reativas de oxigénio, para se ligar ao ferro e para formar metabolitos de álcool que se supõe serem responsáveis pela toxicidade cardíaca das antraciclinas. Devido à sua estrutura única, a pixantrona induziu cardiotoxicidade mínima em modelos animais, em comparação com a doxorrubicina ou a mitoxantrona.</p> <p>Uma análise abrangente e retrospectiva da farmacocinética/farmacodinâmica da população dos ensaios de Fase 1 e tratamentos de associação (Fase 1/2) demonstrou que a sobrevivência sem progressão e a neutropenia de Grau 2-3 estiveram relacionadas com a exposição ao Pixuvri.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Ifosfamida, pó para solução injetável, 1000 mg por frasco</p> <p>A ifosfamida tem esta indicação clínica no RCM (“linfomas”) mas não está incluída nas <i>guidelines</i> do NCCN em monoterapia (está incluída no regime ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido).</p> <p>Apesar destas dificuldades, <u>escolheu-se a ifosfamida</u> porque:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tem menor repercussão adversa cardíaca, - Representou 18% dos controlos do estudo de referência para a pixantrona, - Foi um dos fármacos escolhidos pelo painel de peritos.
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Valor terapêutico acrescentado</p> <p>Os principais tipos de tratamento para o LNH são quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Podem ainda ser considerados a cirurgia ou o transplante de células estaminais. Frequentemente são usadas combinações destes tratamentos. As</p>

opções e recomendações de tratamento dependem de vários fatores, incluindo o tipo e estadio do LNH, os efeitos adversos, as preferências dos doentes e os seus estados de saúde. O tratamento inicial do LNH mais comum é a utilização combinada de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), eventualmente associada ao rituximab (R-CHOP), o qual melhora as taxas de resposta e a sobrevivência global dos doentes. Ainda assim, 20% a 50% dos doentes não respondem ao tratamento de primeira linha (doença refratária) ou têm recidivas da doença (doença recidivante ou recorrente) (EPAR, 2012), havendo necessidade de medidas alternativas.

O estudo PIX301 (Pettengell et al., 2012) é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aberto e aleatorizado, onde foram estudados dois grupos de doentes (um grupo de 70 doentes recebeu pixantrona e o outro grupo, também de 70 doentes, recebeu um dos fármacos seguintes: vinorelbina, oxaliplatina, ifosfamida, etoposido, mitoxantrona, gemcitabina; 60% tinham recebido ≥ 3 quimioterapias anteriores; 38 doentes no braço da pixantrona e 39 doentes no braço controlo tinham tido tratamento prévio com rituximab. O marcador primário foi a proporção de doentes com uma resposta completa ou uma resposta completa não confirmada na população em intenção-de-tratar (ITT). Após análise dos resultados dos tratamentos dos doentes (18 meses), 17 doentes do grupo da pixantrona (24,3 % [14,8-36,0]) apresentaram resposta completa ou resposta completa não confirmada, enquanto no grupo comparador tiveram-na 5 doentes (7,1 % [2,4-15,9 %]) ($p=0,009$). Os doentes com pixantrona apresentaram 40% de melhoria na sobrevivência sem progressão (PFS), em comparação com os doentes tratados com os agentes comparadores, com uma mediana de 2,7 meses mais longa; a sobrevivência global (OS) mediana nos doentes tratados com o pixantrona foi superior em 2,6 meses, em comparação com os doentes tratados com o comparador. Os eventos adversos dos graus 3 e 4, nos doentes que receberam pixantrona, foram neutropenia (41,2 %) (19,4 % no controlo), leucopenia (23,5 %) (7,5 % no controlo) e trombocitopenia (11,8 %) /10,4 % no controlo).

Verifica-se, assim, que em relação aos comparadores escolhidos houve VTA.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação

Pixantrona: A dose recomendada é de 50 mg/m² de pixantrona nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias, num máximo de 6 ciclos (RCM, 2014).

Duração da terapêutica: até progressão, intolerância ou morte.

Ifosfamida: 3000 mg/m², nos dias 1 e 2, de um ciclo de 4 semanas.

	Duração da terapêutica: até progressão, intolerância ou morte. As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.
Tipo de análise	Análise custo-efetividade, custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Pixuvri