

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

DCI – RALTITREXEDO

Medicamento		Titular de AIM
TOMUDEX	Embalagem contendo 1 frasco com pó para solução injectável doseado a 2 mg	Hospira Portugal, Ltd.

Data de indeferimento da autorização de utilização – 14-07-2010

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

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Tomudex está indicado no tratamento paliativo do cancro colorectal avançado. O Tomudex em associação com Cisplatina ou Oxaliplatina está indicado no tratamento de quimioterapia em doentes não previamente tratados com mesotelioma pleural maligno inoperável.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - O Tomudex em associação com Cisplatina ou Oxaliplatina está indicado no tratamento de quimioterapia em doentes não previamente tratados com mesotelioma pleural maligno inoperável.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - O Tomudex em associação Oxaliplatina está indicado no tratamento de quimioterapia em doentes não previamente tratados com mesotelioma pleural maligno inoperável.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A associação oxaliplatina + raltitrexedo não apresenta demonstração inequívoca de eficácia, e portanto não pode ser aceite a terapêutica de raltitrexedo + oxaliplatina.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

Raltitrexedo é um análogo do folato, pertencente à família dos anti-metabolitos e tem uma actividade inibitória potente contra a enzima timidilato sintetase (TS). Comparado a outros anti-metabolitos tais como o 5-fluoruracilo ou metrotrexato, Raltitrexedo actua como um directo e específico inibidor da TS que é uma enzima chave na síntese de novo da timidina trifosfatase (TTP), um nucleótido

requerido exclusivamente para a síntese do ácido desoxiribonucleico (DNA). Inibidores da TS conduzem à fragmentação do DNA e à morte celular. Raltitrexedo é transportado até às células por um transportador do folato (RFC) e é então extensamente poliglutamizado pela enzima folil poliglutamato sintetase (FPGS) até à forma de poliglutamato, que é retida nas células e que é um inibidor ainda mais potente da TS. A poliglutamação do Raltitrexedo aumenta a potência inibitória da TS e a duração da inibição da TS nas células que poderão aumentar a actividade antitumoral.

A poliglutamação poderá também contribuir para aumentar a toxicidade devido à retenção do fármaco nos tecidos normais.

Em ensaios clínicos, os doentes com cancro colo-rectal avançado ou mesotelioma maligno, Tomudex (3 mg/m² i.v., de três em três semanas) demonstrou clinicamente uma actividade antitumoral com um perfil de toxicidade aceitável.

Foram efectuados quatro grandes ensaios clínicos com Tomudex no tratamento do cancro colorectal avançado. Dos três ensaios comparativos, dois demonstraram não existir uma diferença estatística na sobrevida entre Tomudex e a associação 5-Fluoruracilo + Leucovorina, enquanto o outro demonstrou uma diferença estatisticamente significativa a favor da associação 5-FU+LV. Em todos os estudos, o tempo de sobrevida para Tomudex variou entre 9,7 e 11,2 meses, enquanto o tempo de sobrevida para os doentes tratados com 5-FU+LV variou entre 10,2 e 12,7 meses. Tomudex usado isoladamente demonstrou eficácia idêntica à da associação 5-Fluoruracilo e Leucovorina em termos de taxa de resposta objectiva em todos os ensaios clínicos.

Foram efectuados dois ensaios clínicos com Tomudex em associação com o composto de platina no tratamento de doentes não previamente tratados para a quimioterapia com mesotelioma maligno. Nos ensaios de Fase III A, a sobrevivência total foi estatisticamente mais significativa com Tomudex e Cisplatina do que, só com Cisplatina, com uma taxa de resposta

objectiva de 24%. No ensaio de Fase II, a taxa de resposta objectiva foi de 20%.

Após a administração i.v. de 3,0 mg/m², o perfil da concentração vs. tempo nos doentes foi trifásico: Concentrações pico, encontradas no final da perfusão, foram seguidas por um rápido declínio inicial na concentração, a que se seguiu uma fase de eliminação lenta.

A concentração máxima de raltitrexedo aumenta linearmente com a dose ao longo dos valores da dose clínica estudada.

Durante a administração repetida a intervalos de três semanas, não houve acumulação clinicamente significativa de raltitrexedo no plasma de doentes com a função renal normal. Para além da esperada poliglutamização intracelular, o raltitrexedo não foi metabolizado e foi excretado sem modificação, principalmente na urina. No estudo com [14C]-raltitrexedo aproximadamente metade dos marcadores radioactivos não foi recuperado durante o período de estudo. Isto sugere que uma proporção da dose de raltitrexedo é retida nos tecidos, talvez como poliglutamatos de raltitrexedo, antes do final do período de recolha de dados (29 dias). Vestígios leves de marcadores radioactivos foram detectados nos eritrócitos no dia 29.

A existência de insuficiência hepática ligeira a moderada não afecta a acção do raltitrexedo. Insuficiência renal fraca a moderada (depuração da creatinina de 25 a 65 ml/min) implica uma redução significativa (aproximadamente 50%) da depuração plasmática do raltitrexedo.

A farmacocinética do raltitrexedo é independente da idade e sexo.

A farmacocinética em crianças ainda não foi bem avaliada.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31319&tipo_doc=rcm

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO ¹⁻³

Foi presente um estudo da associação raltitrexedo com oxaliplatina. No estudo de Fizazi et al (JCO; 2003) a associação raltitrexedo + oxaliplatina foi utilizada num ensaio de fase II, não comparativo, monobraço, em 15 doentes previamente tratados com quimioterapia e 55 doentes não tratados. Nos doentes não tratados refere-se uma mediana de sobrevivência global de 31 semanas desde o início do tratamento e 49 semanas desde o diagnóstico de mesotelioma. Este estudo é no entanto insuficiente para demonstrar VTA da associação raltitrexedo com oxaliplatina na terapêutica do mesotelioma, dada a sua debilidade metodológica.

Em conclusão:

A associação oxaliplatina + raltitrexedo não apresenta demonstração de VTA na terapêutica do mesotelioma pleural maligno inoperável.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Não aplicável

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento nesta indicação pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ RCM Angiox

² EPAR - Scientific Discussion

³ Fizazi K e al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. JCO 2003; 21; 349-354.