

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

DCI – PEMETREXEDO

Medicamento	Apresentações	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
ALIMTA	Embalagem contendo 1 frasco para injectáveis de pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 100 mg	*	*	Eli Lilly Nederland, B.V.
	Embalagem contendo 1 frasco para injectáveis de pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 500 mg	*	*	

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

Data de deferimento da autorização de utilização – 25-08-2010

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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 – Mesotelioma pleural maligno: Alimta em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de doentes em quimioterapia pela primeira vez, com mesotelioma pleural maligno não ressecável.

Carcinoma do Pulmão de Não-Pequenas Células: Alimta em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular predominantemente não escamosa.

Alimta está indicado em monoterapia de segunda linha, no tratamento de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular predominantemente não escamosa.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Carcinoma do Pulmão de Não-Pequenas Células: Alimta em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular predominantemente não escamosa.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Carcinoma do Pulmão de Não-Pequenas Células: Alimta em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático – tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma de grandes células.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O regime cisplatina + pemetrexedo (CP) demonstrou valor terapêutico acrescentado (VTA) no tratamento de primeira linha do cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático – tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma de grandes células –, comparativamente com a terapêutica standard de cisplatina + gemcitabina (CG).

O resultado da avaliação económica indica um rácio custo-efectividade incremental habitualmente aceite como razoável, no tratamento de primeira linha do CPNPC localmente avançado ou metastático – tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma de grandes células.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

Alimta (pemetrexedo) é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos que actua causando a disrupção de processos metabólicos vitais folato-dependentes que são essenciais para a replicação celular.

Os estudos *in vitro* demonstraram que o pemetrexedo se comporta como um antifolato com afinidade multialvo ao inibir a timidilato sintetase (TS), dihidrofolato redutase (DHFR) e a glicinamida ribonucleótido formiltransferase (GARFT), que são enzimas folato-dependentes com uma função chave na biossíntese *de novo* dos nucleótidos timidina e purina. O pemetrexedo é transportado para o interior das células quer pelo sistema de transporte de folatos, na forma reduzida, quer pela proteína de ligação à membrana transportadora de folatos. Intracelularmente, o pemetrexedo é rápida e eficientemente poliglutamado pela enzima folil-poliglutamato sintetase. As formas poliglutamadas do pemetrexedo são retidas no interior da célula e exercem um efeito inibidor mais potente da TS e GARFT. A poliglutamação é um processo dependente do tempo e da concentração que ocorre em células tumorais e, em menorextensão, nos tecidos normais. Os metabolitos poliglutamados têm uma semi-vida intracelular aumentada que resulta numa acção prolongada do fármaco em células malignas.

As propriedades farmacocinéticas do pemetrexedo após administração em monoterapia, em doses entre 0,2 e 838 mg/m² administradas por perfusão intravenosa de 10 minutos foi avaliada em 426 doentes oncológicos com diferentes diagnósticos de

tumores sólidos. O pemetrexedo tem um volume de distribuição no estado estacionário de 9 litros/m². Os estudos *in vitro* indicam que o pemetrexedo apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 81 %. Esta ligação não foi significativamente afectada pelos diferentes graus de compromisso renal. O pemetrexedo é submetido a um metabolismo hepático limitado. Pemetrexedo é eliminado primariamente na urina, sendo cerca de 70 a 90 % recuperado na forma inalterada nas primeiras 24 horas após a administração, é excretado primariamente na urina. A depuração sistémica total de pemetrexedo é de 91, 8 ml/min e a semi-vida de eliminação plasmática de 3,5 horas em doentes com função renal normal (depuração da creatinina de 90 ml/min).

A variabilidade da depuração entre doentes é de 19,3 %. A biodisponibilidade total do pemetrexedo (AUC) e a concentração plasmática máxima aumentam proporcionalmente com a dose. A farmacocinética de pemetrexedo é consistente ao longo dos múltiplos ciclos de tratamento.

As propriedades farmacocinéticas de pemetrexedo não são influenciadas pela administração concomitante de cisplatina. Suplementos de ácido fólico por via oral e de vitamina B12 intramuscular, não afectaram a farmacocinética de pemetrexedo.

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

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alimta/emea-combined-h564pt.pdf>

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁴

A terapêutica standard do CPNPC grau IIIB ou IV tem sido baseada num regime duplo com platina. Estas terapêuticas têm conseguido regimes de sobrevivência média para o CPNPC no grau IIIB ou IV, em geral de 8 a 10 meses. O ensaio de Scagliotti e al., 2008, em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, comparou o regime CP contra CG. Não houve diferenças na variável primária, a sobrevivência global (SG): 10.3 v 10.3 meses. No entanto, este estudo é o primeiro a demonstrar para o CPNPC uma diferença na SG dependendo de tipo histológico e da terapêutica instituída, com base numa estratificação e análise pré-especificada.

Se para os doentes com histologia não escamosa a vantagem do regime CP versus CG traduziu-se num aumento de SG de 1,4 meses, a análise por subgrupos histológicos demonstrou para o regime CP na SG, um aumento de 1,7 meses no adenocarcinoma e um aumento 3,7 meses no carcinoma de grandes células, comparativamente com a terapêutica standard CG:

- Adenocarcinoma (n=847; 50.6% CP; 47.6% CG): mediana de 12,6 meses para CP vs 10,9 meses para CG (RP ajustado 0,84; IC 95%, 0,71 a 0,99; p=0,033)

- Carcinoma de grandes células (n=153; 8.8% CP; 8.9% CG): mediana de 10,4 meses para CP vs 6,7 meses para CG (RP ajustado 0,67; IC 95%, 0,48 a 0,96; p=0,027)

Apesar da indicação no RCM ser mais abrangente (dado incluir todos os carcinomas não escamosos), considera-se existir VTA só para o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células.

O regime CP demonstrou no CPNPC predominantemente não escamosas (todos os subtipos) (indicações de acordo com o RCM), aumento de SG de 0,92 meses, ou seja cerca de 28 dias. O regime CP foi inferior ao regime CG nos carcinomas de histologia escamosa (n=473; 28.3% CP, 26.5% CG; mediana 10.8 meses CG v 9.4 meses CP) (RP: 1,23; IC, 1 a 1,51; p=0.05)

A análise de segurança revelou vantagem do CP versus CG, traduzida em menor toxicidade hematológica de grau 3 ou 4 (neutropenia, anemia, trombocitopenia; $P \leq .001$): neutropenia, 15% para CP v 27% para CG; anemia, 6% para CP v 10% para CG; trombocitopenia, 4% para CP v 13%, para CG.

A neutropenia febril de grau 3 ou 4 foi também inferior com CP, comparativamente com a CG (1%v4%, p=.002).

Os doentes no grupo CP, comparativamente ao grupo CG, receberam significativamente menos transfusões (16.4% v 28.9%, respectivamente; p= .001), incluindo transfusões de eritrocitos, (16.1% v27.3%, respectivamente; p=.001) e transfusões de plaquetas (1.8% v 4.5%, respectivamente; p=.002); a administração de factores de estimulação de eritrocitos (10.4% v 18.1%, respectivamente; p=.001) e de factores de estimulação de granulócitos (3.1% v 6.1%,

respectivamente; $p=.004$) foi significativamente inferior no grupo CP.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O resultado da avaliação económica indica um rácio de custo-efectividade incremental habitualmente considerado como aceitável, para o regime de tratamento associado ao medicamento pemetrexedo, no tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático – tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, face à terapêutica standard. O acesso do medicamento ao mercado hospitalar, na indicação CPNPC localmente avançado ou metastático – tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do DL n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² Giorgio Vittorio Scagliotti, Purvish Parikh, Joachim von Pawelet al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008; 26:3543-3551.

³ Nasser Hanna, Frances A. Shepherd, Frank V. Fossella et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22:1589-1597

⁴ Alimta. EMEA/H/C/000564/II/0009