

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

**DCI – CLADRIBINA**

| Medicamento  | PVH                                                                                 | PVH com IVA | Titular de AIM      |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|
| <b>LITAK</b> | 1 frasco para injectáveis contendo 5 ml de<br>solução injectável doseada a 2 mg/ml  | *           | <b>Lipomed GmbH</b> |
|              | 5 frascos para injectáveis contendo 5 ml de<br>solução injectável doseada a 2 mg/ml | *           |                     |

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

**Data de autorização de utilização** – 27-05-2009

**Duração da autorização de utilização** - 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** - MSRM Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

**Indicações terapêuticas constantes do RCM** - Tratamento da leucemia de células pilosas.

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

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

### **1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO**

A cladribina tem uma relação benefício / risco aceitável, sendo a melhor alternativa terapêutica para a tricoleucemia. A mais-valia de Litak resulta do facto de permitir a administração subcutânea, a qual é mais conveniente.

O custo da terapêutica com esta nova formulação é inferior ao custo da terapêutica com a formulação para perfusão intravenosa.

### **2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA<sup>1</sup>**

Litak contém como substância activa cladribina, um análogo nucleósido da purina que actua como antimetabolito. Apenas a substituição do átomo de hidrogénio por um átomo de cloro na posição 2 distingue a cladribina do seu duplicado natural, 2'-deoxiadenosina, o que confere à molécula resistência à desaminação pela desaminase da adenosina.

#### *Resistência e sensibilidade celular*

A cladribina é um pró-fármaco que é rapidamente absorvido nas células após administração parentérica e é fosforilado por via intracelular para o nucleótido activo 2-clorodeoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) pela cinase da desoxicitidina (dCK). Observa-se acumulação de CdATP activo predominantemente em células com uma elevada actividade de dCK e baixa actividade de deoxinucleotidase, particularmente em linfócitos e em outras células hematopoiéticas. A citotoxicidade da cladribina depende da dose. Os tecidos não-hematológicos parecem não ser afectados, o que explica a baixa incidência da toxicidade não-hematopoiética deste fármaco citostático.

Ao contrário de outros análogos de nucleósidos, a cladribina é tóxica tanto em

células de proliferação rápida como em células inactivas. Não foi observado qualquer efeito citotóxico da cladribina em linhagens de células de tumores sólidos. O mecanismo de acção da cladribina é atribuído à incorporação de CdATP em cadeias de ADN: a síntese de ADN novo em células divididas é bloqueada e o mecanismo de reparação do ADN é inibido, resultando na acumulação de intervalos da cadeia de ADN e numa diminuição da concentração de NAD (nicotinamida-adenina-dinucleótido) e de ATP, mesmo em células inactivas. Além disso, o CdATP inibe a reductase ribonucleótida, a enzima responsável pela conversão de ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos. A morte celular ocorre devido à depleção de energia e à apoptose.

### 3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO<sup>1-2</sup>

A mais-valia do medicamento resulta do facto de permitir a administração subcutânea, a qual é mais conveniente do que a administração por perfusão intravenosa.

### 4. VANTAGEM ECONÓMICA

As duas formulações (administração subcutânea e intravenosa) têm eficácia e segurança equivalentes, apresentando o tratamento com Litak (administração subcutânea) um custo de tratamento inferior à formulação de administração intravenosa, numa análise de minimização de custos.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar 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

<sup>1</sup> Resumo das características do medicamento

<sup>2</sup> EPAR - European Public Assessment Report