

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

DCI – RALTITREXEDO

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

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

Data de autorização de utilização – 22-06-2010

Duração da autorização de utilização – 4 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 - 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 com Cisplatina está indicado no tratamento de quimioterapia em doentes não previamente tratados com mesotelioma pleural maligno inoperável.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A associação raltitrexedo + cisplatina apresenta dados de eficácia relativamente similares ao comparador (associação pemetrexedo + cisplatina), e uma segurança pelo menos, aparentemente, não inferior.

O tratamento com raltitrexedo + cisplatina apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

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-fluor-uracilo ou metotrexato, 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 poliglutamação 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⁻

4

A avaliação é baseada no estudo de fase III nesta patologia (mesotelioma pleural maligno) publicado no J Clin Oncol 2005; 23:6881-6889. Neste estudo foram incluídos 124 doentes no braço cisplatina e 126 doentes no braço raltitrexedo v cisplatina; 85% e 79% de doentes com doença no estágio III-IV no braço cisplatina + raltitrexedo vs cisplatina, respectivamente.

A sobrevivência global (SG) nos braços cisplatina + raltitrexedo vs cisplatina foi de 11.4 meses (95% CI 10.1 to 15.0) vs 8.8 meses (95% CI 7.8 to 10.8) (HR 0.76; CI 0.58 a 1.00; p=0.048)

A SG a 1 ano nos braços cisplatina + raltitrexedo vs cisplatina foi 46.2 % vs 39.6 % ; a SG a 2 anos foi 18.8% vs 10.4%.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) nos braços cisplatina + raltitrexedo vs cisplatina foi: mediana de 5.3 meses vs 4.0 meses (HR 0.78, 95% CI 0.61 to 1.01; p= 0.058)

A taxa de resposta nos braços cisplatina + raltitrexedo v cisplatina: 24% v 14% (p=.06)

A SG foi diferente no grupo de melhor prognóstico comparativamente ao de pior prognóstico (p=0.0141). No grupo de melhor prognóstico a mediana da SG e a SG a 1 ano foram de 12.4 meses (95% CI, 10.6 to 15.6) e 51.1% (95% CI, 41.5 to 60.7). No grupo de pior

prognóstico a mediana da SG e a SG a 1 ano foram de 8.1 meses (95% CI, 7.3 to 10.1) e 35.3% (95% CI, 26.6 to 43.9).

Neste ensaio a hipótese primária (aumento de SG de 50% com a associação cisplatina + raltitrexedo v cisplatina) não foi atingida; no entanto a mediana da SG é de 2.6 meses o que na patologia, considerado clinicamente relevante. Não se verificou deterioração da qualidade de vida.

Relativamente à segurança, não houve mortes relacionadas com o tratamento em ambos os braços.

Além do perfil de segurança constante do RCM, refira-se que no estudo a incidência de neutropenia e neutropenia febril foi de 16% e 1% no braço cisplatina + raltitrexedo e de 8% e 0% no braço cisplatina, respectivamente.

A avaliação relativamente ao medicamento comparador é baseada no estudo de fase III nesta patologia (mesotelioma pleural maligno) publicado no J Clin Oncol 2003; 21:2636-2644, (estudo EMPHACIS). Neste estudo foram incluídos 226 doentes no braço cisplatina + pemetrexedo vs 222 doentes no braço cisplatina; 77,4% e 78,8% de doentes com doença no estágio III-IV no braço cisplatina + pemetrexedo vs cisplatina, respectivamente; no braço cisplatina + pemetrexedo a maior parte dos doentes fez suplementação com ácido fólico e vit B12.

Seguem-se os resultados do regime cisplatina + pemetrexedo vs cisplatina:

- População em IT: mediana da SG de 12.1 meses (95%, 10.0 to 14.4) no braço pemetrexedo + cisplatina vs 9.3 meses (95% CI, 7.8 to 10.7) no braço cisplatina (HR 0.77;

95% CI, 0.61 to 0.96; $p=0.02$) (diferença de 2.8 meses)

- População com suplemento vitamínico: mediana da SG 13.3 meses (95% CI, 11.4 to 14.9) no braço pemetrexedo + cisplatina vs 10 meses (95% CI, 8.4 to 11.9) no braço cisplatina (HR 0.75; 95% CI, 0.57 to 1.00; $p=0.051$).

- Na população com suplemento vitamínico e doença avançada a mediana da SG foi de 13.2 meses (95% CI, 9.3 to 14.9) no braço pemetrexedo + cisplatina vs 8.4 meses (95% CI, 6.8 to 10.2) no braço cisplatina (HR 0.63; 95% CI, 0.46 to 0.86; $p=0.003$).

- SG a 1 ano: 50.3% versus 38.0% ($p=0.012$)

- Mediana do tempo para a progressão; 5.7 meses vs 3.9 meses ($p<0.001$)

- Resposta objectiva: 41.3% vs 16.7% ($p<0.001$).

Não se verificou deterioração da qualidade de vida.

Relativamente à segurança, 14 doentes (6.2%) e 8 doentes (3.6%) de doentes nos braços cisplatina + pemetrexedo e cisplatina, respectivamente faleceram por mortes relacionadas com reacções adversas.

A incidência de neutropenia de grau ≥ 3 no braço cisplatina + pemetrexedo foi de 23.2% nos doentes que fizeram suplementação vitamínica e de 41.1% nos doentes que não fizeram suplementação vitamínica ou a fizeram parcialmente ($p=0.01$), e a incidência de neutropenia febril foi de 0.6% nos doentes que fizeram suplementação vitamínica e de 5.3% nos doentes que não fizeram suplementação vitamínica ou a fizeram parcialmente ($p=0.053$)

O medicamento em avaliação apresenta uma SG semelhante ao comparador pemetrexedo.

Embora a taxa de resposta possa ser ligeiramente inferior à do comparador, a sua valoração, bem como a da SLP, são mais difíceis no contexto do mesotelioma pleural maligno.

O medicamento em avaliação apresenta um perfil de segurança melhor que o comparador, embora neste a utilização de suplementos vitamínicos diminua a incidência de reacções adversas.

Em conclusão:

A associação cisplatina + raltitrexedo apresenta dados de eficácia relativamente similares ao comparador (associação cisplatina + pemetrexedo), e uma segurança pelo menos, aparentemente, não inferior.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O tratamento com a associação raltitrexedo e cisplatina apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado, a associação pemetrexedo e cisplatina e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

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 D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ RCM Angiox

² EPAR - Scientific Discussion

³ Vogelzang NJ. Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone

in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21:2636-2644.

⁴ Meerbeek JP. Randomized Phase III Study of Cisplatin With or Without Raltitrexed in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Intergroup Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol 2005; 23:6881-6889