

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Pemetrexedo

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5100219	Alimta	Pó para concentrado para solução de perfusão, 100 mg	Eli Lilly Nederland, B.V.
5149687		Pó para concentrado para solução de perfusão, 500 mg	

Data de autorização: 13/05/2019

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: 16.1.3 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores – Citotóxicos – Antimetabolitos

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.

Cancro do Pulmão de não-pequenas células

ALIMTA em combinação com cisplatina está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa.

ALIMTA está indicado em monoterapia no tratamento de manutenção do cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, em doentes cuja doença não progrediu imediatamente após quimioterapia à base de platina.

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 que não predominantemente escamosa.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - ALIMTA está indicado em monoterapia no tratamento de manutenção do cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, em doentes cuja doença não progrediu imediatamente após quimioterapia à base de platina.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – ALIMTA está indicado em monoterapia no tratamento de manutenção do cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, em doentes cuja doença não progrediu imediatamente após quimioterapia à base de platina e que cumpram cumulativamente os seguintes critérios:

- Doentes com doença pelo menos estável após 4 ciclos de indução com quimioterapia à base de platina;
- Doentes com um estado de performance ECOG 0 ou 1.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).
Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento pemetrexedo demonstrou indicação de valor terapêutico acrescentado menor em relação aos melhores cuidados de suporte, traduzindo-se num aumento da sobrevivência global de 2,8 meses. A mediana de sobrevivência global foi de 13,4 meses (95% IC 11,9 a 15,9 meses) no grupo do pemetrexedo em comparação com 10,6 meses (IC 95%:8,7 a 12 meses) no grupo placebo com HR de 0,79 (IC 95% 0,65 a 0,95), p-value= 0,012.

O benefício adicional do pemetrexedo apenas foi demonstrado nas populações com estado de performance ECOG 0 ou 1, e com com doença pelo menos estável após 4 ciclos de indução com quimioterapia à base de platina.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Alimta 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

Propriedades farmacológicas	<p>ALIMTA (pemetrexedo) é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos que atua causando a disrupção de processos metabólicos vitais folato-dependentes que são essenciais para a replicação celular.</p> <p>Os estudos <i>in vitro</i> 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 menor extensão, nos tecidos normais. Os metabolitos poliglutamados têm uma semivida intracelular aumentada que resulta numa ação prolongada do fármaco em células malignas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador	Melhores cuidados de suporte

selecionado	Estratégia habitualmente seguida nestes doentes. Face à vantagem de curta duração e ausência de comparações diretas, o comparador considera-se aceitável.
Valor terapêutico acrescentado	<p>A evidência científica clínica para a indicação terapêutica em apreço provém dos estudos JMEN e PARAMOUNT.</p> <p>JMEN é um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente oculto, controlado com placebo; comparou a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo associado o melhor cuidado de suporte (BSC) (n = 441) com o placebo associado BSC (N = 222) em doentes com cancro de pulmão de não pequenas células localmente avançado (fase IIIB) ou metastático (fase IV) (CPNPC), os quais não progrediram após 4 ciclos de terapêutica dupla de primeira linha contendo cisplatina ou carboplatina em combinação com gemcitabina, paclitaxel ou docetaxel; foram também incluídos doentes com histologia celular escamosa. A terapêutica dupla de primeira linha contendo pemetrexedo não estava incluída. O estudo mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão no braço experimental sobre o braço de placebo, já que a mediana foi de 4,0 e 2,0 meses, respetivamente (taxa de risco = 0,60, 95% IC= 0,49-0,73, p <0,00001). A mediana da sobrevivência global para o total da população foi 13,4 meses para o braço com pemetrexedo e 10,6 meses para o braço de placebo (taxa de risco = 0,79 (95 % IC: 0,65 a 0,95, p= 0,01192) (revisão independente dos exames dos doentes)). Nos doentes com CPNPC de histologia não escamosa os resultados foram melhores. Já os resultados de ambos os endpoints em doentes com histologia celular escamosa não sugeriram vantagens do pemetrexedo sobre o placebo.</p> <p>O ensaio clínico PARAMOUNT é de fase 3, incluiu apenas doentes com CPNPC com histologia celular não escamosa e os doentes numa primeira fase foram tratados com pemetrexedo e cisplatina. Testou a eficácia e segurança da continuação do tratamento com pemetrexedo. Foi um ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que comparou, em doentes com cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado (estadio IIIB) ou metastático (estadio IV) com histologia celular que não predominantemente escamosa, que não progrediram após 4 ciclos de tratamento de primeira linha com pemetrexedo em combinação com cisplatina, a eficácia e a segurança do tratamento de manutenção com pemetrexedo em continuação (n = 359) em relação ao placebo (n=180). Em ambos os grupos o tratamento incluiu o melhor tratamento de suporte (BSC). Dos 939 doentes tratados inicialmente com pemetrexedo e cisplatina, 539 doentes foram randomizados para o tratamento de manutenção com pemetrexedo ou placebo. Dos doentes aleatorizados, 44,9% tinham resposta completa ou parcial e 51,9% tinham tido uma resposta de doença estável à indução com pemetrexedo e cisplatina. A sobrevivência livre de progressão no braço de tratamento com pemetrexedo sobre o braço de placebo teve uma mediana de 3,9 meses e 2,6 meses, respetivamente (taxa de risco = 0,64, 95 % IC= 0,51-0,81, p= 0,0002). Após a indução de pemetrexedo mais cisplatina (4 ciclos) o tratamento com o fármaco em avaliação foi estatisticamente superior ao placebo para a sobrevivência global (mediana de 13,9 meses versus 11,0 meses, taxa de risco =0,78, 95% IC=0,64-0,96, p=0,0195).</p> <p>Globalmente os resultados clínicos são modestos embora estatisticamente significativos.</p>

Destacam-se as seguintes reações adversas, também patentes no RCM aprovado:

- O pemetrexedo pode suprimir a função da medula óssea, o que se manifesta por neutropénia, trombocitopénia e anemia. A mielossupressão é normalmente a toxicidade limitante da dose;
- Foram reportadas reacções cutâneas em doentes que não fizeram o pré-tratamento com corticosteróides. O pré-tratamento com dexametasona (ou equivalente) pode reduzir a incidência e gravidade das reacções cutâneas (ver secção 4.2);
- Devido à toxicidade gastrointestinal do pemetrexedo administrado em combinação com cisplatina, foi observada desidratação grave. Por este motivo, os doentes devem receber um tratamento anti-emético adequado e hidratação apropriada antes e/ou após a terapêutica com pemetrexedo;
- Foram reportados pouco frequentemente acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio e acontecimentos cerebrovasculares durante ensaios clínicos com pemetrexedo, habitualmente quando administrado em combinação com outro citotóxico.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	<p>Pemetrexedo + Melhores cuidados de suporte vs. Melhores cuidados de suporte.</p> <p>As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e anos de vida ajustados pela qualidade.</p>
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	<p>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.</p>

5. 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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Ensaio Clínico JMEN: Ciuleanu, T. et al.(2009) Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374: 1432–40
3. Ensaio Clínico PARAMOUNT: Pujol, JL. Et al. (2014) Long-Term and Low-Grade Safety Results of a Phase III Study (PARAMOUNT): Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous NoneSmall-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* Nov;15(6):418-25