

FÀRMAC PEMETREXED/MESOTELIOMA/CPCNP 2^a línia
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals
31-5-2005

1.- Identificació del fàrmac:

Pemetrexed. Alimta® vial amb pols liofilitzat 500mg (excipient manitol)
Laboratori Lilly.
Us Hospitalari. Facturació a CatSalut.
PVL (inclòs IVA): 1248€/vial

2.- Descripció farmacològica:

2a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **EMEA/Espanya (20/9/2004)**

- Mesotelioma pleural maligne no ressecable que no ha rebut quimioteràpia prèviament, en combinació amb cisplatí
- CPCNP localment avançat o mestastàtic que han sigut tractats prèviament amb quimioteràpia (monoteràpia)

➤ **FDA (13/2/2004)**

- En combinació a cisplatí en malalts amb mesotelioma pleural maligne irressecable o en que no son candidats a cirurgia amb intenció curativa
- CPCNP localment avançat o mestastatic que han sigut tractats prèviament amb quimioteràpia (monoteràpia)

2b.- Mecanisme d'acció

Pemetrexed es un fàrmac antineoplàstic antifolat multi-diana que actua en els processos metabòlics essencials dependents del folat, processos bàsics per la replicació cel·lular. Pemetrexed inhibeix múltiples enzims dependents del folat com són timidilat sintetasa (TS), dihidrofolat reductasa (DHFR) i glicinamida ribonucleotid formiltransferasa (GARFT).

Pemetrexed es transporta a l'interior de la cèl.lula per sistemes de transport de portadors del folat i llavors es converteix a formes poliglutamats actives que queden retenides en les cèl.lules. Aquesta transformació un procés que té lloc en les cèl.lules tumorals i en menor mida els teixits normals.

Grup terapèutic ATC: L01BA04

2c.- Posologia

- Dosis recomanada:

a. Mesotelioma

Pemetrexed 500mg/m² en infusió 10 min

i aproximadament 30 min després

CDDP 75mg/m² en infusió 2h

Cicles cada 21 dies

b.CPCNP

Pemetrexed 500mg/m² en infusió 10 min

Cicles cada 21 dies

- Premedicació

a. *Dexametasona* 4mg/12h el dia anterior, el mateix dia i el dia després

Objectiu: reduir la incidència i gravetat de les reaccions cutànies

b. Vitamines

- Àcid Folic 350-1000 mcg oral com a mínim 5 dosis durant els 7 dies previs a la primera dosi de pemetrexed i de manera continuada durant tot el tractament i fins 21 després de la última dosi de pemetrexed
- Vitamina B12 IM 1000 mcg la setmana prèvia a la primera dosi de pemetrexed i una vegada cada 3 cicles. Després de la primera dosi les injeccions posteriors es poden administrar el mateix dia de la administració de pemetrexed.

Objectiu: reduir toxicitat hematològica i gastrointestinal

▪ Ajust de dosis segons toxicitat

- Segons toxicitat hematològica: reducció de les dosis de pemetrexed i CDDP

Neutrofils < 500/mm ³ i plaquetes > 50.000/mm ³	75% de les dosis prèvies
Plaquetes > 50.000/mm ³ , independentment dels leucòcits	50% de les dosis prèvies

- Si toxicitat no hematològica > grau 3 (exclosa neurotoxicitat): no administració de pemetrexed fins resolució i reiniciar amb:

	Pemetrexed	CDDP
Qualsevol toxicitat grau 3 o 4 excepte mucositis	75%	75%
Diarrea si requereix hospitalització	75%	75%
Mucositis grau 3 o 4	50%	100%

- Neurotoxicitat

Grau toxicitat	Pemetrexed	CDDP
0-1	100%	100%
2	100%	50%

▪ Ajust de dosis segons funció renal

En els assaigs clínics hi ha poca experiència en malalts amb insuficiència renal, i la recomanació de la fitxa tècnica es no administrar pemetrexed si ClCr < 45 ml/min.

2d.- Farmacocinètica

La farmacocinètica de pemetrexed s'ha avaluat en estudis en 426 malalts. No es metabolitza en apreciables quantitats i s'elimina per via renal incanviat en un 70-90%. La semivida d'eliminació es 3,5 hores en malalts amb funció renal normal.

Existeix linealitat entre la dosi administrada de pemetrexed i l'exposició (AUC). S'ha descrit relació entre exposició i toxicitat hematològica (disminució dels leucòcits).

2e.- Efectes adversos

Veure punt 5.

▪ Monitorització:

Abans de cada dosi s'ha d'analitzar:

- Leucòcits (>1500/mm³)
- Plaquetes (>100.000/mm³)
- Funció renal (ClCr > 45 ml/min)
- Funció hepàtica (bilirrubina < 1,5 límit superior normalitat, i fosfatasa alcalina, AST i ALT < 3 límit superior normalitat, encara que s'accepten < 5 si afectació tumoral del fetge)

2f.- Interaccions

- AINE's: S'ha observat que l'administració de ibuprofè concomitant amb pemetrexed disminueix el aclariment d'aquests un 20%. Es recomana precaució en l'administració conjunta, principalment en malalts amb insuficiència renal. També es recomana que l'administració de AINE's amb semivida llarga s'interrompi 5 dies abans, el mateix dia i fins 2 dies després de l'administració de pemetrexed.
- Fàrmacs nefrotòxics: degut a que pemetrexed s'elimina per via renal, l'administració de fàrmacs nefrotòxics podria conduir a una disminució de l'aclariment de pemetrexed

2g.- Contraindicacions

Si hipersensibilitat a pemetrexed o qualsevol dels seus components.

2h.-Administració

Es reconstitueix el vial de 500mg amb 20ml SF sense conservants, es dilueix la dosi en 100ml SF i s'administra en 10min.

La solució reconstituïda i la diluïda es estable 24 hores a nevera i a temperatura ambient.

Pemetrexed es incompatible amb solucions amb calci com Ringer i Ringer-lactat.

Per la seva preparació i administració s'ha de seguir les recomanacions per la manipulació de fàrmacs citostàtics.

Segons fitxa tècnica, pemetrexed no te capacitat vesicant si s'extravasa.

3.- Avaluació d'eficàcia:

Els assaigs clínics pivotals de cada indicació es descriuen a continuació:

° Mesotelioma

- *Vogelzang NJ i cols. 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.(n=448) (Estudi EMPHACIS) ASSAIG PIVOTAL*

Assaig clínic fase III, multicèntric, simple cec, randomitzat que compara pemetrexed (500mg/m²) en combinació amb cisplatí (75mg/m²) vs cisplatí (75mg/m²) en monoteràpia.

Inicialment es volia compara també la suplementació o no amb vitamines, però per toxicitats elevades a l'inici de l'estudi en els malalts no suplementats, es va decidir suplementar a tots els malalts de la branca pemetrexed/CDDP.

- Criteris inclusió: malalts amb mesotelioma pleural provat histològicament i no candidats a cirurgia
- Objectiu principal (OP): supervivència global
- Objectius secundaris: resposta tumoral (RECIST i SWOG), durada de la resposta, temps a la progressió, temps a la fallida, benefici clínic, funció pulmonar, toxicitat.

Variable	Pemetrexed +CDDP(n=226)	CDDP (n=222)	HR
Supervivència global (OP)	12,1 m	9,3m	0,77
Temps a la progressió	5,7	3,9	0,68
Resposta	41,3%	16,7%	

El 78% dels malalts tenien estadiatge III o IV.

El nº de cicles administrats va ser en cada branca: 6 (rang 1-12) en grup pemetrexed+CDDP i 4 (1-9) en grup CDDP amb una intensitat de dosi similar entre els 2 grups (90%).

Subgrup de malalts suplementats amb vitamines:

Variable	Pemetrexed +CDDP(n=168)	CDDP (n=163)	HR
Supervivència global (OP)	13,3 m	10 m	0,75
Temps a la progressió	6,1m	3,9	0,64
Resposta	45,5	19,6	

° CPCNP localment avançat o mestastasic que han sigut tractats prèviament amb quimioteràpia – monoteràpia

Hanna N i cols. 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. (n=571) ASSAIG PIVOTAL

Assaig clínic fase III multicèntric, cec, randomitzat que compara pemetrexed (500mg/m² amb vitamines i dexametasona) vs docetaxel (75mg/m² amb dexametasona) cada 21 dies

Objectiu principal (OP): supervivència global. Estudi de no inferioritat.

Objectius secundaris: toxicitat, resposta objectiva, supervivència lliure de malaltia, temps a la progressió, durada de la resposta, qualitat de vida.

S'estratifica per PS, platí previ o paclitaxel previ, n° QT prèvies (1 o 2), temps des de l'última QT (<3 o >3 mesos)

Variable	Pemetrexed (n=265)	Docetaxel (n=276)	HR (IC95%)
Supervivència global (OP)	8,3 m	7,9 m	ND
Supervivència a 1 any (%)	29,7%	29,7%	0,99 (0,8-1,2)
Supervivència lliure progressió	2,9m	2,9m	0,97 (0,82-1,16)
Temps a la progressió	3,4m	3,5m	0,97 (0,8-1,17)
Durada de la resposta	4,6m	5,3m	0,77 (0,4-1,47)
Resposta	9,1%	8,8%	

Al realitzar-se un anàlisi multivariant, en les dos branques s'observen els mateixos factors associats amb una millor supervivència: PS 0 o 1, estadiatge III, i més temps des de l'última QT

4.- Avaluació de seguretat:

Es mostren les incidències d'efectes adversos (>5% per pacient) per les dos indicacions amb les dades dels estudis pivotals:

◦ Mesotelioma (Vogelzang NJ i cols)

Efecte advers (%) grau 3-4	Pemetrexed +CDDP		CDDP (n=222)	p*	NNH
	Total (n=226)	Suplementat amb vit (n=168)			
Leucopènia	17,7%	14,9%	0,9%	<0,001	5,9
Neutropènia	27,9%	23,2%	2,3%	<0,001	3,9
Anèmia	4,8%	4,2%	0%	0,001	20
Trombocitopènia	5,8%	5,4%	0%	<0,01	17
Nàusees	14,6%	11,9%	6,3%	0,005	12
Fatiga	10,2%	10,1%	8,6%	0,628	
Vòmits	13,3%	10,7%	3,6%	0,000	10,3
Diarrees	4,4%	3,6%	0%	0,002	22
Deshidratació	4%	4,2%	0,5%	0,02	28
Estomatitis	4%	3%	0%	0,004	25

* p (entre grup total i grup CDDP)

◦ CPCNP localment avançat o metastàtic que han sigut tractats prèviament amb quimioteràpia – monoteràpia (Hanna N i cols.)

- Toxicitat hematològica:

Efecte advers (%) grau 3-4	Pemetrexed (n=265)	Docetaxel (n=276)	P	NNH
Neutropènia febril (NF)	1,9%	12,7%	<0,001	9,2
Neutropènia	5,3%	40,2%	<0,001	2,8
Anèmia	4,2%	4,3%	0,99	NA
Trombocitopènia	1,9%	0,4%	0,116	NA
≥1 hospitalització per NF	1,5%	13,4%	<0,001	8,4
Utilització FEC-G	2,6%	19,2%	<0,001	
Utilització FEE	6,8%	10,1	0,169	
Transfusions	16,6	11,6	0,1078	

- Altres toxicitats:

Efecte advers (%) grau 3-4	Pemetrexed (n=265)	Docetaxel (n=276)	P
Fatiga	5,3%	5,4%	0,99
Nàusees	2,6%	1,8%	0,57
Vòmits	1,5%	1,1%	0,72

5.- Avaluació econòmica:

5a.- Cost tractament

- Mesotelioma

Tractament complert: pemetrexed 500mg/m² + CDDP 75mg/m²*

	Dosis/SC	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/7 cicles**
Pemetrexed	500mg/m ²	850mg	2.121,6	14.851,2
CDDP	75mg/m ²	127mg	34,8	243,6
Total			2.156,4	15.094,8

*utilitzant SC=1,7m² i dosis en €/mg

**nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 5,7m (estudi pivotal)

Cost tractament per cicle comparat amb estàndard de tractament :

Cost comparat/7 cicles segons PVL (€)	
Pemetrexed+CDDP	CDDP
15.094,8	243,6

- CPNCP-2^a línia

Tractament complert: pemetrexed 500mg/m² *

	Dosis/SC	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/4 cicles
Pemetrexed	500mg/m ²	850mg	2.121,6	8.486,4€

*utilitzant SC=1,7m² i dosis en €/mg

***nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 3,4m (estudi pivotal)

Cost tractament per cicle comparat amb estàndard de tractament:

Cost comparat /4 cicles segons PVL (€)	
Pemetrexed (500mg/m ²)	Docetaxel (75mg/m ²)*
8.486,4	3.621,2

*Cost/cicle (si SC 1,7m²)=905,3€

5b.- Cost-eficàcia incremental

- Mesotelioma

CI/cicle (€)	CI/7 cicles* (€)	Diferència en supervivència	Cost per mes de supervivència
2.121,6€	14.851,2€	2,8mesos	5.304€

*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 5,7m (estudi pivotal)

- CPNCP

L'analisi en aquesta indicació, per igualtat en l'OP supervivència, es realitza segons prevenció d'efectes adversos. La variable seleccionada es neutropènia febril per ser la que directament te mes relació amb mortalitat i amb ingressos hospitalaris

CI/cicle (€)	CI/4 cicles* (€)	NNH	Cost per un malalt menys amb febre neutropènica
1.216,3€	4.865,1€	9,2	44.759€

*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 3,4m (estudi pivotal)

5c.- Estudis farmacoeconòmics publicats

Només trobem estudis farmacoeconòmics publicats en la indicació de CPNCP 2º línia. Són abstracts presentats en European Congress International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research de l'any 2004.

- Stynes i cols. Improved toxicity profile of pemetrexed vs docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients translates to cost saving in Spain.

Utilitzant les dades clíniques de l'estudi pivotal (Hanna i cols), s'avalua prospectivament la utilització de recursos sanitaris per tractar els efectes adversos associats (EA) a pemetrexed o a docetaxel i es realitza una estimació dels costos directes associats a aquestos EA des del punt de vista del sistema sanitari d'Espanya.

S'inclouen com recursos: hospitalització, medicacions concomitants, transfusions i visites hospitalàries extres per EA i es recullen prospectivament. Els costos s'han obtingut de les bases de dades corresponents.

Els costos directes estimats per pacient associats a cada branca de tractament són:

	Pemetrexed	Docetaxel
Hospitalització	207€	798€
Medicació	78€	214€
Transfusions	23€	<6€
Visites	<2€	19€
Total	309€	1036€

Es dir una diferència per malalt de 727€.

Si s'utilitza aquest estudi com a base i amb el nº de malalts del nostre centre estimat pel sol·licitant (n=50) es un global de 36.350€ de diferència.

- Brown i cols. Evaluation of pemetrexed versus docetaxel in second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: patient preference and willingness-to pay with discrete choice conjoint analysis.

L'objectiu de l'estudi es determinar el valor pel malalt (Regne Unit i França) de la toxicitat dels tractaments en CPNCP 2ª línia, pemetrexed o docetaxel. Les preferències dels malalts de pemetrexed sobre docetaxel mostren una disposició a pagar 500 GBP per cicle a Regne Unit i 10.000€ per cicle a França per trobar diferències.

6.- Bibliografia:

- Ficha Tecnica Alimta®.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005.
- EMEA. CMPM/04 Alimta
- FDA/MPI Finalized US Package Insert. 2004.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Application Number 21-462. NDA 21-462 Alimta (pemetrexed). Clinical NDA Review.
- Hanna N i cols. 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.
- Vogelzang NJ i cols. 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.
- Robinson DM i cols. Pemetrexed. A review o fits use in malignant pleural mesothelioma ans non-small-cell lung cancer. Am J Cancer 2004; 3: 387-399.
- Stynes G, Aristides M, Rosell R, Felip E, Liepa AM. Improved toxicity profile of pemetrexed vs docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients translates to cost saving in

Spain. European Congress International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research 2004; PCN30.

- Brown A i cols. Evaluation of pemetrexed versus docetaxel in second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: patient preference and willingness-to.pay with discrete choice conjoint analysis. European Congress International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research 2004; PCN31.