

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

ALIMTA® (Pemetrexed) (03/03/2008)

DATOS DEL SOLICITANTE

Dr. José Lorenzo Gómez-Aldaravi Gutiérrez del Servicio de Oncología Médica solicita la inclusión del fármaco **ALIMTA®** para las siguientes indicaciones:

- Mesotelioma pleural maligno no reseccable, en pacientes que no hayan recibido quimioterapia previamente.
- Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático, en pacientes que hayan sido tratados previamente con quimioterapia.

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: PEMETREXED

Grupo terapéutico: L01BA : Antimetabolitos: Análogos del Ácido Fólico.

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión.
Polvo liofilizado blanco a amarillo pálido o amarillo verdoso.

Composición por unidad: - Pemetrexed, di sódico (sal) 500 MG.
- Manitol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio (excipientes).

Presentación comercial:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVL + 4% IVA
650405	ALIMTA®	500 MG/ vial	LILLY S.A.	1248€

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

Pemetrexed es un antineoplásico perteneciente al grupo de antimetabolitos del ácido fólico que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos esenciales dependientes del folato, necesarios para la replicación celular. Ello es debido a que inhibe múltiples enzimas como la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes de folato ,

claves para la biosíntesis de novo de los nucleótidos de timidita y purina. Pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas transportadores de membrana proteicos unidos al folato. Una vez en la célula, Pemetrexed se convierte en formas poliglutamato mediante una enzima llamada folilpoliglutamato sintetasa de modo más rápido y eficaz en las células malignas. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente de tiempo y de la

concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas. (1)

Indicaciones clínicas: (4), (5), (6), (7)

▪ **MESOTELIOMA PLEURAL:** en combinación con Cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno (MPM) no reseccable que no hayan recibido quimioterapia previamente.

▪ **CÁNCER DE PULMÓN:** en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan sido tratados previamente con quimioterapia.

Farmacocinética :

Distribución

Pemetrexed tiene un volumen de distribución de 9 l/m². Estudios in vitro indican que Pemetrexed es transportado por las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81%, con lo que no se ve afectado de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal.

Metabolismo

Pemetrexed sufre escaso metabolismo hepático.

Excreción

Pemetrexed es principalmente eliminado por vía urinaria; entre un 70-90% de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. El aclaramiento sistémico total de Pemetrexed es de 91,8 ml/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 ml/min). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3%).

El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis.

Destacar que la farmacocinética del Pemetrexed no se ve influenciada por la administración concomitante de Cisplatino, Ácido Fólico (AF) por vía oral y Vitamina B12 (VB12) por vía intramuscular.

Forma de administración y preparación:

Pemetrexed es sólo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización donde existan instalaciones de monitorización y experiencia con el uso de agentes citotóxicos.

Se debe reconstituir cada vial de 500 mg con 20 ml de solución de cloruro sódico para inyección al 0,9%, sin conservantes, obteniendo una solución que contiene una concentración de 25 mg/ml de pemetrexed. Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es clara con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo a amarillo-verdoso sin que esto afecte de forma negativa a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6,6 y 7,8. Se debe diluir posteriormente hasta un volumen de 100 ml con solución para inyección de cloruro sódico al 0,9% sin conservantes, y administrar en perfusión intravenosa durante 10 minutos. La solución para perfusión es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina.

Precauciones en la preparación y administración:

Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de Pemetrexed entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y con abundante agua y jabón. Si las soluciones de Pemetrexed entran en contacto con mucosas lavar con agua abundante. No es un fármaco vesicante.

No existe un antídoto específico para las extravasaciones de Pemetrexed, las cuales no fueron valoradas como graves por el investigador.

La extravasación debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes.

Posología:

▪ **MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO:** 500 mg/m² del área superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de Cisplatino es de 75 mg/m² (ASC) administrados en perfusión durante 2 horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de Pemetrexed durante el primer día de cada ciclo. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes de recibir Cisplatino, después o en ambas situaciones.

▪ **CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO:** 500 mg/m² (ASC) administrados como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Monitorización

Antes de cada dosis se debe realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas.

Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática.

Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente:

- recuento absoluto de neutrófilos (ANC) > ó = 1.500 cel/mm³.
- plaquetas > ó = 100.000 cel/mm³.
- Aclaramiento de creatinina > ó = 45 ml/min.
- Bilirrubina total < ó = 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
- Fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST o SGOT), alanina transaminasa (ALT o SGPT) < ó = 3 veces el límite superior de la normalidad. (Se aceptan valores de FA, AST Y ALT < ó = 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral hepática).

Ajuste de dosis

Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

hematológica del ciclo anterior. De modo que el tratamiento debe retrasarse el tiempo que permita la recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes pueden volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis según ciertas situaciones, aplicables para Pemetrexed empleado como agente único o en combinación con Cisplatino:

1. *Toxicidades hematológicas:* modificación de la dosis de Pemetrexed como agente único o en combinación con Cisplatino: (Tabla 1)

ANC < Ó = 500 cel/mm ³ y nadir de plaquetas > ó = 50.000 cel/mm ³	75% de la dosis previa de Pemetrexed y de Cisplatino
Nadir de plaquetas < ó = 50.000 cel/mm ³ (independiente del ANC)	50% de la dosis previa de Pemetrexed y de Cisplatino
TABLA 1. Modificación dosis Pemetrexed y Cisplatino según toxicidades hematológicas.	

2. *Toxicidades no hematológicas de grado 3-4* (excluyendo neurotoxicidad): se debe retrasar la administración hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica (según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cancer-CTC) se resumen en la Tabla 2:

	DOSIS Pemetrexed (mg/m ²)	DOSIS CISPLATINO (mg/m ²)
Cualquier toxicidad grado 3 ó 4 (excepto mucositis)	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independiente del grado) o diarrea grado 3 ó 4	75% de la dosis previa	75% de la dosis previa
Mucositis grado 3 ó 4	50% de la dosis previa	100% de la dosis previa
TABLA 2. Modificación dosis Pemetrexed y Cisplatino según toxicidades no hematológicas.		

3. *Neurotoxicidad:* Los pacientes que presenten una neurotoxicidad de grado 3 ó 4, deben interrumpir el tratamiento. Si aparece neurotoxicidad de menor grado, el ajuste de dosis se resume en la Tabla 3:

GRADO CTC	DOSIS Pemetrexed (mg/m ²)	DOSIS CISPLATINO (mg/m ²)
Grado 0-1	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
Grado 2	100% de la dosis previa	50% de la dosis previa
TABLA 3. Modificación dosis Pemetrexed y Cisplatino según neurotoxicidad.		

Destacar que el tratamiento con Pemetrexed debe suspenderse si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 ó 4 tras dos reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad grado 3 ó 4.

Posología en el anciano

No se ha demostrado en ningún ensayo clínico en que los pacientes de 65 años de edad o mayores, posean un riesgo mayor de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. Por lo que no son necesarios otros ajustes de dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Posología en niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Pemetrexed a pacientes menores de 18 años, debido a que no se ha establecido la seguridad y la eficacia.

Posología en insuficiencia renal

El Pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina $> \text{ó} = 45 \text{ ml/min}$ (según la Fórmula estandarizada de Cockcroft y Gault), no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de Pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina $<45 \text{ ml/min}$, por lo tanto no se recomienda el uso de Pemetrexed en estos pacientes.

Posología en insuficiencia hepática

No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de Pemetrexed y la AST, la ALAT o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad, transaminasas $> 3,0$ veces el límite superior de la normalidad o ambas en ausencia de metástasis hepáticas, ó transaminasas $> 5,0$ veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.

Premedicación

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide equivalente a 4 mg de Dexametasona (oral dos veces al día) el día anterior, el mismo día y el día de después de la administración de Pemetrexed.

Los pacientes tratados con Pemetrexed, deben recibir también un suplemento vitamínico:

1. **ÁCIDO FÓLICO:** tomar diariamente AF por vía oral o en un complejo poli vitamínico que contenga AF (350-1.000 mcg). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los 7 días previos a la primera dosis de Pemetrexed, y la dosis debe continuar durante todo el tratamiento hasta 21 días después de la última dosis de Pemetrexed.
2. **VITAMINA B12:** Se debe administrar una inyección intramuscular de 1.000 mcg de VB12 en la semana anterior a la primera dosis de Pemetrexed y a partir de ahí, una vez cada 3 ciclos. Tras la primera inyección de VB12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de Pemetrexed.

Interacciones:

▪ **MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS:** El Pemetrexed se elimina inalterado, por vía renal principalmente mediante secreción tubular y, en menor medida mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej. los amino glucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de Pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente.

▪ **PENICILINAS, PROBENECID:** La administración concomitante de sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilinas) pueden, potencialmente, resultar en un retraso en el aclaramiento de Pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con Pemetrexed. Si fuera necesario administrarlos, se

debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina.

▪ **ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:** En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 90 ml/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno > 1.600 mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas ($\geq 1,3g$ diarios) pueden disminuir la eliminación de Pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de sus efectos adversos. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con Pemetrexed en pacientes con la función renal normal.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 89 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de Pemetrexed con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico a dosis elevadas durante 2 días antes, el mismo día y dos días después de la administración de Pemetrexed .

En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas como piroxicam o rofecoxib, debe evitarse la administración concomitante con Pemetrexed durante al menos los cinco días anteriores, el mismo día y dos días después de su administración.

▪ **VACUNA DE LA FIEBRE AMARILLA:** Riesgo de padecer la enfermedad generalizada. Contraindicado.

▪ **VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS:** Uso concomitante no recomendado porque existe la posibilidad de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad que sufren. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomelitis).

▪ **INHIBICIÓN METABÓLICA:** El Pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indicaron que no es previsible que Pemetrexed produzca una inhibición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.

▪ **INTERACCIONES COMUNES A TODOS LOS CITOSTÁTICOS:** Debido al aumento del riesgo de padecer trombosis, en pacientes con cáncer, es frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. La CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional), si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

Contraindicaciones :

- a) *Hipersensibilidad* al Pemetrexed o a alguno de sus componentes.
- b) *Lactancia:* No se sabe si el Pemetrexed se excreta en la leche materna y no se puede excluir la posibilidad de aparición de efectos adversos en el lactante. Por ello, durante el tratamiento de Pemetrexed se debe interrumpir la lactancia materna.
- c) Administración concomitante de la *vacuna de la fiebre amarilla*.

Reacciones adversas :

1. **DEPRESIÓN MEDULAR:** Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia. La mielosupresión es, normalmente la toxicidad limitante de la dosis.
2. **ERUPCIONES EXANTEMÁTICAS:** Se han comunicado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide, el cual puede reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones cutáneas.
3. **DERRAME PLEURAL, ASCITIS:** Se desconoce el efecto de la presencia de líquido en tercer espacio , tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con Pemetrexed. En pacientes con líquido en tercer espacio en cantidad clínicamente significativa, se debe drenar el derrame antes de la administración de Pemetrexed.
4. **DESHIDRATACIÓN:** Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con Pemetrexed en combinación con Cisplatino.
5. **CARDIOPATÍA:** Se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administra

en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se ha observado estos

efectos, tenían factores de riesgo previos.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La eficacia y seguridad de Pemetrexed para el tratamiento del MPM en combinación con el Cisplatino, y el tratamiento del CPNM en monoterapia han sido evaluados en dos ensayos clínicos controlados:

1. MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO:

(Randomized Phase III Study of Pemetrexed in Combination with Cislatin Versus Cisplatin Alone in patients with Malignant Pleural Mesothelioma)

(2) El pivotal estudio fase III EMPHACIS, multicéntrico, aleatorizado y de simple ciego evalúa la supervivencia y la toxicidad del tratamiento de Pemetrexed en combinación con Cisplatino (P/C) frente a Cisplatino (C) en monoterapia para el tratamiento de MPM no tratados previamente con quimioterapia. Las dosis prescritas en el protocolo fueron 500 mg/m² de Pemetrexed y Cisplatino 75 mg/m² (brazo A) o Cisplatino 75 mg/m² (brazo B), ambos administrados por vía intravenosa el primer día del ciclo cada 21 días. Tras la selección de pacientes ajustados por los criterios de inclusión y exclusión, fueron randomizados 456 pacientes, 226 recibieron P/C y 222 recibieron C en monoterapia; de todos ellos se evaluó la eficacia y la toxicidad con intención de tratar (ITT). El resto de pacientes (n =8), nunca llegaron a recibir el tratamiento por distintas causas. Se realizó un análisis por subgrupos que valoraba la reducción de la toxicidad de Pemetrexed al añadir AF y VB12, pero tras comprobarse un aumento de la mortalidad en el grupo que no llevaba suplemento vitamínico, se modificó el protocolo y a partir de la fecha (2 de diciembre de 1999) todos los CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

pacientes con Pemetrexed se les dio suplemento vitamínico. Los pacientes del brazo A recibieron más ciclos de tratamiento (media = 6; rango = 1-12) que los pacientes del brazo B (media = 4; rango =1-9), de manera similar, los pacientes que llevaron suplemento vitamínico recibieron más ciclos que los que no se les había administrado AF y VB12. La media de seguimiento fue de 10 meses.

Dicho estudio ha demostrado que los pacientes tratados con P/C poseen un aumento clínicamente significativo de la mediana de supervivencia de 2.8 meses (12.1 meses vs 9.3 meses; $p < 0.05$) sobre los pacientes que recibieron C en monoterapia. El *Harzard ratio* para la curva de supervivencia de pacientes tratados con P/C vs C fue 0.77. Así pues la mediana del tiempo de progresión de la enfermedad fue significativamente mayor para el brazo A (5.7 meses vs 3.9 meses, $p < 0.0001$). Todas las respuestas fueron parciales: 41.3% de pacientes tratados con P/C vs 16.7 del grupo control. Con la administración conjunta de AF y VB12 al brazo de P/C resultó estadísticamente significativo la reducción de la toxicidad del Pemetrexed. (Tabla 4)

Usando la Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón se demostró una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas relevantes (dolor y disnea) asociados al MPM, en la rama de P/C (212 pacientes) frente a la rama de C en monoterapia (218 pacientes). También se demostraron diferencias estadísticamente significativas en los test de función pulmonar. (5)

VARIABLES DE EFICACIA		PEMETREXED/CISPLATINO (n = 226)	CISPLATINO (n=222)
Tiempo de supervivencia	Mediana (meses)	12.1	9.3
	95% IC	10.0-14.4	7.8-10.7
	Hazard ratio	0.77	
	P*	0.02	
Tiempo de progresión de la enfermedad	Mediana (meses)	5.7	3.9
	95% IC	4.9-6.5	2.8-4.4
	Hazard ratio	0.68	
	P*	0.001	
Tasa de respuesta global	Rango de respuesta (%)	41.3	16.7
	95% IC	38.4-48.1	12.0-22.2
	P*	<0.001	
Tiempo hasta fracaso de tratamiento	Media (meses)	4.5	2.7
	95% IC	3.9-4.9	2.1-2.9
	P*	0.001	

TABLA 4 : Resultados de los parámetros del análisis de eficacia del tratamiento de MPM de Pemetrexed/Cisplatino vs Cisplatino con ITT.

2. CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO :

(Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel In Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Qhemotherapy) (3) Ensayo multicéntrico de fase III, abierto, aleatorizado para el tratamiento del CPNM avanzado donde se compara la seguridad y la toxicidad del Pemetrexed frente al Docetaxel en pacientes que previamente habían recibido tratamiento.(CPNM P vs D). Se eligieron pacientes que a priori habían recibido tratamiento (n = 571), Al brazo A se le administró Pemetrexed intravenoso 500 mg/m² (n = 265) y al brazo B Docetaxel intravenosos 75 mg/m² (n = 276) , el primer día de cada ciclo de 21 días (media de número de ciclos administrados fue 4) (4). Antes de administrar el tratamiento se perdieron 30 pacientes, 18 del brazo A y 12 del brazo B. Los pacientes asignados al brazo de Pemetrexed recibieron también un suplemento vitamínico de AF oral (350 – 1000 mcg, 1 – 2 semanas antes del inicio de tratamiento, y seguir con el

tratamiento hasta 3 semanas después de finalizar con la última dosis de Pemetrexed) y VB12 intramuscular (1000 mcg, 1 – 2 semanas antes de iniciar el tratamiento y seguir hasta 9 semanas después de acabar con el tratamiento), todo ello para reducir la toxicidad. Los pacientes de ambos brazos, recibieron Dexametasona oral 4 – 8 mg dos veces al día, un día antes, el mismo día y un día después de la administración del tratamiento.

Éste ensayo refiere que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión (9.1% y 8.8%, p=0.105) y de la tasa de enfermedad estable (45.8% vs 46.4%) con el tratamiento con Pemetrexed respecto al Docetaxel. En ITT, la mediana del tiempo de supervivencia para el Pemetrexed fue de 8.3 meses frente a 7.9 meses para el Docetaxel, siendo confirmado en un estudio de no inferioridad realizado con resultados no estadísticamente significativos (p = 0.226). El tiempo de supervivencia global al año de finalizar el tratamiento fue 29.7% para ambas ramas del ensayo. (Tabla 5)

VARIABLE	PEMETREXED (n = 283)	DOCETAXEL (n = 288)	95% IC	P*
Supervivencia libre de progresión	2.9	2.9	0.82 – 1.16	0.759
Tiempo de Progresión	3.4	3.5	0.80 – 1.17	0.721
Tiempo hasta fracaso de tratamiento	2.3	2.1	0.71 – 0.997	0.46
Duración de la respuesta	4.6	5.3	0.40 – 1.47	0.427
Duración del beneficio clínico	5.4	5.2	0.71 – 1.16	0.450
Tiempo de respuesta	1.7	2.9	NE	0.105

TABLA 5 : Variables de respuesta de IITT en CPNM en tratamiento de Pemetrexed vs Docetaxel (meses)

(NE : No evaluado)

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

1. MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO: (2)

Según el ensayo clínico randomizado fase III en el que se evalúa la toxicidad de P/C vs C para el tratamiento de MPM, en el brazo control, la toxicidad severa es infrecuente. En el brazo del P/C, la neutropenia grado 3-4 (27.9%) y la leucopenia grado 3-4 (17.7%) fueron las toxicidades hematológicas más frecuentes. La toxicidad no hematológica de laboratorio, también fue infrecuente, con 5 episodios de disminución del aclaramiento de creatinina y 3 episodios de hiponatremia en todos los pacientes tratados con P/C. En ambas ramas del estudio, las náuseas, vómitos y la fatiga fueron las toxicidades más comunes, con >88% de efectos adversos grado 3. La incidencia de náuseas, vómitos, fatiga, diarrea, deshidratación y estomatitis fue superior estadísticamente significativa, en el brazo del P/C. Finalmente, 14 pacientes que recibían P/C murieron durante el tratamiento o en los 30 días posteriores de la última dosis, frente a los 8 pacientes que murieron en el brazo de C en monoterapia (6.2% VS 3.6%).(Tabla 6)

VARIABLES TOXICIDAD		PEMETREXED/ CISPLATINO (N = 226) (%)	CISPLATINO (N = 222) (%)	P*
Toxicidad hematológica	Hemoglobina	4.8	0	0.001
	Leucocitos	17.7	0.9	<0.001
	Neutrofilos	27.9	2.3	<0.001
	Plaquetas	5.8	0	<0.001
Toxicidad no hematológica	Náusea	14.6	6.3	0.005
	Fatiga	10.2	8.6	0.628
	Vómitos	13.3	3.6	0.000
	Diarrea	4.4	0	0.002
	Deshidratación	4.0	0.5	0.020
	Estomatitis	4.0	0	0.004
	Anorexia	2.2	0.5	0.216
	Neutropenia febril	1.8	0	0.123
	Infección con grado 3-4 de neutropenia	1.3	0.5	0.623
	Rash	1.3	0	0.248

TABLA 6: Toxicidad más frecuente de grado 3-4 en ITT para el MPM del P/C vs C.

2. CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: (3)

En el estudio de fase III donde se comparó el tratamiento de CPNM avanzado con Pemetrexed vs Docetaxel como tratamiento de segunda línea, se evaluó la toxicidad de los 541 pacientes que fueron tratados.

Las muertes debidas al tratamiento fueron atribuidas al Docetaxel y al Pemetrexed en 5 y 3 pacientes, respectivamente.

Los pacientes que recibieron Docetaxel experimentaron estadísticamente significativo, elevadas tasas de neutropenia, neutropenia febril, infecciones y hospitalizaciones debido a los efectos de la neutropenia, en comparación con los pacientes tratados con Pemetrexed. Así pues, el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSFs) durante el tratamiento por pacientes, fue substancialmente superior en la rama del Docetaxel (n=49 en Docetaxel; n=5 en Pemetrexed). Mientras que no hubieron diferencias estadísticamente significativas en neutropenia con infección, anemia y trombocitopenia. (Tabla 7) (Tabla 8)

Destacar que la única toxicidad no hematológica estadísticamente significativa fue la alopecia, la cual mostró una elevada incidencia en los pacientes tratados con Docetaxel, así como el aumento de la tasa de ALAT que mostraron los pacientes de Pemetrexed.

VARIABLES TOXICIDAD	% PEMETREXED (n=265)	% DOCETAXEL (n=276)	P*
Neutropenia	5.3	40.2	<0.001
Neutropenia febril	1.9	12.7	<0.001
Neutropenia con infección	0.0	3.3	0.004
Anemia	4.2	4.3	0.99
Trombocitopenia	1.9	0.4	0.116

TABLA 7: Toxicidad Hematológica grado 3-4, en el tratamiento de CPNM con Pemetrexed vs Docetaxel

	% PEMETREXED (n=265)	% DOCETAXEL (N=276)	P*
> 1 hospitalización por neutropenia febril	1.5	13.4	<0.001
> 1 hospitalización por reacción adversa de otro fármaco	6.4	10.5	0.092
G-CSF / GM-CSF	2.6	19.2	<0.001
Eritropoyetina	6.8	10.1	0.169
RBC transfusión	16.6	11.6	0.108

TABLA 8: Hospitalizaciones y cuidados de soporte de pacientes tratados con Pemetrexed vs Docetaxel en el tratamiento de CPNM

EVALUACIÓN ECONÓMICA

En nuestro hospital, los tratamientos que inician con Pemetrexed, se administran los 3 primeros ciclos y se valora la respuesta al tratamiento.

Ésta respuesta se puede medir a través de 2 tipos de efectos:

a. Resultados de actividad: centrados en la modificación de la masa tumoral y/o sus metástasis, obtenidos a partir de la exploración física, las pruebas de imagen y determinadas pruebas analíticas. Los criterios más utilizados para valorar la actividad de un tratamiento son los de la OMS:

- Respuesta completa (RC): Desaparición de toda evidencia tumoral registrada en dos mediciones consecutivas en el plazo mínimo de un mes.
- Respuesta parcial (RP): Reducción del 50% o más del área tumoral en dos mediciones realizadas en el plazo de un mes, sin aparición de lesiones nuevas.
- Respuesta mínima o estabilización: Reducción de menos del 50% del área tumoral o aumento inferior al 25% de una o más lesiones.
- Progresión: Incremento superior al 25% en el tamaño de cualquier lesión medible o aparición de nuevas lesiones, o ambas cosas.

b. Resultados relativos al paciente: Entre los que hay que destacar la supervivencia y la calidad de vida, los cuales son los que dan lugar a los índices de eficacia del tratamiento:

- *Medida de la supervivencia*:

- Supervivencia global: Periodo de tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del enfermo.

- Supervivencia libre de enfermedad o Intervalo libre de enfermedad: Se emplea tras un tratamiento radical y se refiere al periodo de tiempo que transcurre desde la fecha del tratamiento hasta la primera recaída, que puede ser una recurrencia local o una metástasis a distancia.

- *Medida de la calidad de vida*: Desde el punto de vista de la salud, la calidad de vida es un concepto que se refiere a los efectos de la enfermedad y el tratamiento sobre el bienestar físico, psicológico y social del paciente, tal y como lo recibe el mismo.

Según esto, haremos una estimación del coste de tratamiento por paciente y ciclo para un individuo estándar de 70Kg y 1,70cm de altura, que tiene una superficie corporal estándar de 1,8m² en función de las distintas indicaciones del Pemetrexed:

Mesotelioma pleural maligno

OPCIONES DE TRATAMIENTO	POSOLOGÍA	DOSIS/70 Kg	COSTE POR CICLO (PVL + IVA)
ALIMTA®-Pemetrexed	500mg/m ²	900 mg	2246,4€*
PLACIS®-Cisplatino	75 mg/m ²	135 mg	15.06€**
		TOTAL	2261,46€
PLACIS®-Cisplatino	75 mg/m ²	135 mg	15,06€

(Teniendo en cuenta que se ha ajustado a la relación dosis/precio de cada uno de los viales. Reconsiderar la estabilidad de los viales de ALIMTA® reconstituidos: 24 horas en nevera)

* Los cálculos están hechos con el PVL +4% IVA - descuento

**El PVP del Placis® 100mg = 43.67€ y Placis® 50mg = 25.37€

Cáncer de pulmón no microcítico

OPCIONES DE TRATAMIENTO	POSOLÓGIA	DOSIS/70 Kg	COSTE POR CICLO (PVP + IVA)
ALIMTA®-Pemetrexed	500mg/m2	900 mg	2246,4€
TAXOTERE®-Docetaxel	75 mg/m2	135 mg	948.12€

(Teniendo en cuenta que se ha ajustado a la relación dosis/precio de cada uno de los viales. Reconsiderar la estabilidad de los viales de ALIMTA® reconstituidos: 24 horas en nevera; y TAXOTERE®: uso inmediato después de reconstituir el vial)

* Los cálculos están hechos con el PVL +4% IVA - descuento

La estimación, por parte del Servicio de Oncología, del consumo de Pemetrexed al año sería de 20-25 pacientes lo que se estima un coste anual según la media de ciclos administrados en los respectivos ensayos clínicos:

a) Mesotelioma pleural maligno:

✓ **13568,76€** (6 ciclos Pemetrexed/Cisplatino)

✓ **60,25€** (4 ciclos Cisplatino)

b) Cáncer de pulmón no microcítico:

✓ **8985,6€** (4 ciclos Pemetrexed)

✓ **3792,48€** (4 ciclos Docetaxel)

CONCLUSIONES

El tratamiento con Pemetrexed junto con Cisplatino y suplemento vitamínico para el tratamiento de MPM sin tratamiento previo de quimioterapia, resulta estadísticamente significativo superior al tiempo de supervivencia, al tiempo de progresión de la enfermedad y a las tasas de respuesta frente al Cisplatino en monoterapia. La adición de Ácido Fólico y Vitamina B12 reduce estadísticamente significativo, la toxicidad. Mientras que presenta mayor incidencia de toxicidad que al Cisplatino en monoterapia.

Respecto al tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado con Pemetrexed resulta clínicamente equivalente en cuanto a resultados de eficacia, pero clínicamente significativo en cuanto a la toxicidad. Ya que la mayor incidencia de neutropenia (con o sin complicaciones) con implicación de mayor riesgo del número de hospitalizaciones, así como el mayor requerimiento de G-CSF para los pacientes tratados con Docetaxel, podría suponer un mayor gasto para el Sistema Sanitario. En base a éstos resultados, el tratamiento con Pemetrexed podría ser considerado como tratamiento estándar de segunda línea para el CPNM.

BIBLIOGRAFIA:

1. Kut V. et al. Expert Rev. Therapy 4 (4) 2004, 511-522.
2. Vogelzang NJ. Et al. Journal of Clinical Oncology 2003, 21: 2636-2644.
3. Nasser H. et al. Journal of Clinical Oncology 2004, 22: 1589-1597.
4. Micromedex
5. Ficha técnica ALIMTA®
6. Monografía del producto ALIMTA®
7. Catálogo de especialidades farmacéuticas COF