

# Pemetrexed

## Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

### 1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Alimta®  
Presentaciones: Vial 1E 500mg  
Laboratorios: Lilly  
Grupo Terapéutico: L01BA04: Antineoplásicos  
Medicamento de Uso Hospitalario

### 2.- Solicitud:

Dr. Barneto Aranda. Sº Oncología Médica. Mayo de 2005.

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España<sup>1</sup>:

En combinación con Cis-Platino, para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable que no han recibido quimioterapia previa.

En monoterapia, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, que han sido tratados previamente con quimioterapia.

#### Mecanismo de acción<sup>1</sup>:

Pemetrexed es un antineoplásico antifolato que despliega su acción alterando los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la reproducción celular.

#### Posología<sup>1</sup>:

500mg/m<sup>2</sup> el día 1, cada 21 días (1 ciclo)

**Farmacocinética<sup>1</sup>:** La farmacocinética es lineal. El AUC y Cmax aumentan proporcionalmente a la dosis. La mayor parte del fármaco se elimina inalterado en orina por secreción tubular. Por tal motivo es preciso vigilar la función renal, especialmente si se administran otros fcos nefrotóxicos. La disfunción renal produce sobreexposición al fármaco. La función hepática no parece estar relacionada con el fármaco.

### 4.- Evaluación de la eficacia

#### -ENSAYOS CLÍNICOS

##### 1.-Mesotelioma pleural maligno no reseccable: Estudio EMPHASIS<sup>2</sup>

**Población:** Se incluyeron 456 pacientes con mesotelioma pleural maligno demostrado histológicamente, no reseccable. Los pacientes tenían >18 años, I Karnofsky>70, esperanza de vida>12 semanas, no metástasis cerebrales, no quimioterapia previa y función orgánica general adecuada.

**Tratamiento:** Los pacientes se randomizaron a pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup>+ cis-platino 75mg/m<sup>2</sup> cada 21 días, vs cis-platino solo. Tras una enmienda cuando se habían incluido 118 pacientes, los pacientes en el brazo de pemetrexed recibieron suplementos de vitaminas B12 y ácido fólico a dosis establecidas por expertos en el metabolismo de folatos para evitar toxicidad inaceptable, así como dexametasona como profilaxis de rash. El grupo de cisplatino recibía placebo de estos tratamientos para mantener el ciego. El reclutamiento se extendió hasta conseguir 280 pac con suplementación total, llegando finalmente a un total de 456.

**Objetivo principal:** Supervivencia global, definida como el tiempo que va desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa. Como secundarios se evaluó la tasa de respuesta, duración de la respuesta y tiempo hasta progresión. Los pacientes respondedores se consideraron aquellos con respuesta total o parcial.

#### Resultados destacables:

	TOTAL ITT		TOTALM SUPLEM.		PARCIALM. SUPLEM	
	Pemetrexed+Cis Pt (n=226)	Cis Pt (n=222)	Pemetrexed+Cis Pt (n=226)	Cis Pt (n=222)	Pemetrexed+Cis Pt (n=226)	Cis Pt (n=222)
Supervivencia meses	12.1 (10.0-14.4)	9.3 (7.8-10.7)	13.3 (11.4-14.9)	10.0 (8.4-11.9)	13.2 (10.9-14.8)	9.4 (8.4-11.6)
HR, p	0.77, p=0.02		0.75, p=0.051		0.71, p=0.022	
Tiempo a progresión	5.7 (4.9-6.5)	3.9 (2.8-4.4)	6.1 (5.3-7.0)	3.9 (2.8-4.5)	6.1 (5.4-6.7)	4.3 (3.0-4.9)
HR, p	0.68, p=0.001		0.64, p=0.08		0.70, p=0.003	
% Respuesta	41.3 (34.8-48.1)	16.7 (12-22.2)	45.5 (37.8-53.4)	19.6 (13.8-26.6)	45.6 (38.4-52.9)	19.0 (13.6-25.4)
p	<0.001		<0.001		<0.001	

El efecto de pemetrexed sobre la variable principal se consigue en todos los subgrupos, aunque los mejores pronósticos están asociados a I Karnofsky > 90 y estadios I y II.

**Seguridad:** Las principales RA con diferencias entre los dos grupos, superior en pemetrexed fueron hematológicas, gastrointestinales, fatiga. Erupciones y alopecia.

Efecto adverso	Pemetrexed+CisPt N=168		CisPlatino N=163	
	Toxicidad global	Toxic. Grado 3-4	Toxicidad global	Toxic. Grado 3-4
Disminución neutrófilos	56%	23.2%	13.5%	3.1%
Disminución leucocitos	53%	14.9%	16.6%	0.6%
Disminución Hemoglobina	26.2%	4.2%	10.4%	0.0%
Disminución plaquetas	23.2%	5.4%	8.6%	0.0%
Conjuntivitis	5.4%	0.0%	0.6%	0.0%
Vómitos	56.5%	10.7%	49.7%	4.3%
Estomatitis	23.2%	3.0%	6.1%	0.0%
Anorexia	20.2%	1.2%	14.1%	0.6%
Diarrea	16.7%	3.6%	8.0%	0.0%
Estreñimiento	11.9%	0.6%	7.4%	0.6%
Dispepsia	5.4%	0.6%	0.6%	0.0%
Exantema	16.1%	0.6%	17.8%	1.8%
Alopecia	11.3%	0.0%	5.5%	0.0%

Comentario: En el análisis por ITT incluyen sólo aquellos pacientes tratados con una dosis, lo que suele considerarse para el análisis de seguridad. Sin embargo, al ser pocos los pacientes excluidos (8), es poco probable que un reanálisis de los datos cambiase los resultados. Los 2.8 meses de mayor supervivencia es un buen resultado, sobre todo teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes estaban en estadio III y IV (77% en el brazo de pemetrexed y 79.1% en el de CisPt solo).

## 2.-Cáncer de pulmón no microcítico: Estudio JMEI<sup>3</sup>

**Población:** Se incluyeron 571 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio III-IV, pudiendo haber recibido 1 régimen de quimioterapia anterior.

**Tratamiento:** Los pacientes se randomizaron a recibir pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> o docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. El tratamiento se repitió hasta progresión, toxicidad inaceptable o hasta solicitud del paciente o el médico. Suplementos con vitaminas y ácido fólico se emplearon en el brazo de pemetrexed para reducir la toxicidad.

**Variable principal:** Supervivencia global, definida como el tiempo que va desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa. Como secundarios se evaluó la toxicidad, tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, tiempo hasta progresión y calidad de vida.

**Resultados destacables:**

Variable	Pemetrexed (n=283)	Docetaxel (n=288)	HR	p
Supervivencia (meses)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)	0.99 (0.82-1.2)	0.225
Progresión libre de enfermedad	2.9	2.9	0.97 (0.82-1.16)	0.759
Tiempo a progresión	3.4	3.5	0.97 (0.80-1.17)	0.721
Tiempo a fracaso	2.3	2.1	0.84 (0.71-0.997)	0.046
% Respuesta	9.1% (5.9-13.2)	8.8 (5.7-12.8)		Ns
Duración de la respuesta	4.6 (2.1-15.3)	5.3 (1.7-11.7)	0.77 (0.40-1.47)	0.427

**Seguridad:** La seguridad de pemetrexed resultó algo favorable respecto a docetaxel. Fue similar en cuanto a la toxicidad gastrointestinal y la astenia. La incidencia de neutropenia y neutropenia febril fue inferior con pemetrexed. Pemetrexed está asociado a una cierta hepatotoxicidad grado 3/4 y nefrotoxicidad no observada en el brazo de docetaxel.

Efecto adverso	Pemetrexed N=265		Docetaxel N=276	
	Todos los grados	Toxic. Grado 3-4	Todos los grados	Toxic. Grado 3-4
Disminución neutrófilos	10.9%	5.3%	45.3%	40.2%
Disminución leucocitos	12.1%	4.2%	34.1%	27.2%
Disminución Hemoglobina	19.2%	4.2%	22.1%	4.3%
Disminución plaquetas	8.3%	1.9%	1.1%	0.4%
Naúseas	30.9%	2.6%	16.7%	1.8%

Vómitos	16.2%	1.5%	12.0%	1.1%
Estomatitis	14.7%	1.1%	17.4%	1.1%
Anorexia	21.9%	1.9%	23.9%	2.5%
Diarrea	12.8%	0.4%	24.3%	2.5%
Estreñimiento	5.7%	0.0%	4.0%	0.0%
Astenia	34.0%	5.3%	35.95	5.45
Fiebre	8.3%	0.0%	7.6%	0.0%
Aumento ALT	7.9%	1.9%	1.4%	0.0%
Aumento AST	6.8%	1.1%	0.7%	0.0%
Exantema/descamación	14.0%	0.0%	6.2%	0.05
Prurito	6.8%	0.4%	1.8%	0.0%
Alopecia	6.4%	0.4%	37.7%	2.2%

## 5. Evaluación de la seguridad<sup>1</sup>

Las principales reacciones adversas ya han sido descritas. Las cinco más frecuentes son la aparición de fatiga, anorexia, náuseas, disnea y anemia.

## 6.- Area económica

Realizaremos una comparación del coste para la indicación de cáncer de pulmón no microcítico, ya que el mesotelioma no tiene mejor alternativa. Consideramos hasta 1.8m<sup>2</sup> de superficie.

Fármaco	Posología	Nº viales necesarios	Coste 4 ciclos
Pemetrexed E/500mg	500mg/m <sup>2</sup>	8 (4 ciclos)	9984 €
Docetaxel E/80mg E/20mg	75mg/m <sup>2</sup>	4 de 80mg y 8 de 20mg	3434.12 €

La diferencia en coste total de adquisición es muy importante, más de 6.500 euros por paciente. La solicitud realizada por el Dr. Barneto considera también el coste debido a las reacciones adversas y tratamiento de ellas, según estudios publicados de estimación del coste de la neutropenia y neutropenia febril. En base a ello, el tratamiento con docetaxel por paciente supondría gastar unos 1.400 euros de más. Esto haría que la diferencia de costes entre ambos tratamientos fuese de más de 5.000 euros por paciente (considerando 4 ciclos).

## 7.- Discusión y Conclusiones

- Pemetrexed ha demostrado su eficacia y seguridad en el mesotelioma y en cáncer de pulmón no microcítico. En mesotelioma se posiciona como la opción más eficaz. En cáncer de pulmón no microcítico presenta una eficacia similar a docetaxel, con un perfil de seguridad algo más favorable, pero con un impacto económico alto.
- Por tanto la CFT acuerda la inclusión de pemetrexed para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno no reseccable en combinación con cis-platino.
- En la indicación de cáncer de pulmón no microcítico, la CFT propone incluirlo siempre después de haber sido tratado con docetaxel y presentar el paciente progresión.
- En cualquier caso la dispensación se hará mediante impreso.

## 8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Alimta® .
2. Vogelzang J et al. 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.
3. Hanna N et al. 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.
4. Informe EMEA Alimta®