

## INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

### 1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

*Persona que lo solicita:* Pilar Garrido López

*Servicio que lo solicita:* Oncología

*Principio activo solicitado:* Pemetrexed

*Forma farmacéutica solicitada:* Polvo liofilizado para solución para perfusión

*Indicación para la que se solicita:* Mesotelioma pleural maligno (MPM) no reseccable no tratado previamente con quimioterapia, cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) localmente avanzado o metastásico tratado previamente con quimioterapia.

*Laboratorio:* Lilly

*Vía de administración:* Intravenosa

### 2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

#### Identificación del fármaco <sup>1,2</sup>

Nombre comercial: Alimta<sup>®</sup>

Fabricante: Lilly

Uso hospitalario

#### Presentaciones:

Presentaciones	Vía	C.N.
Alimta <sup>®</sup> 500 mg	Intravenosa	6504055

#### – Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética <sup>1,2,3</sup>

Grupo terapéutico: L01BA - Antimetabolitos: Análogos del ácido fólico

#### Descripción farmacológica:

Pemetrexed es un agente antineoplásico antifolato multidiana, que actúa interrumpiendo los procesos metabólicos esenciales dependientes del folato necesarios para la replicación celular.

Pemetrexed inhibe múltiples enzimas como la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), dependientes del folato y fundamentales para la biosíntesis de los nucleótidos de timidina y purina. La muerte celular se produce por la inhibición de cualquiera de estas enzimas.

Es transportado al interior de la célula por transportadores del folato y allí se convierte en formas poliglutamato activas que quedan retenidas. Este proceso se da principalmente en las células tumorales y en menor medida en los tejidos normales.

#### Farmacocinética:

La farmacocinética de pemetrexed administrado en perfusión como agente único se ha evaluado en un estudio de 426 pacientes. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 81% y no se ve afectada por la disfunción renal. Pemetrexed apenas se metaboliza en el hígado y entre el 70-90% de la dosis se excreta inalterada en orina en 24 horas. La semivida de eliminación es de 3,5 horas en pacientes con la función renal normal. Tanto el área bajo la curva (AUC) como la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) aumentan proporcionalmente con la dosis (farmacocinética lineal).

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed se mantienen a lo largo de múltiples ciclos de tratamiento y no se ven afectadas por la administración concomitante de cisplatino, ni de suplementos de ácido fólico oral o vitamina B<sub>12</sub> intramuscular.

#### Posología:

##### - Mesiotelioma pleural maligno:

Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 10 minutos y, aproximadamente 30 minutos después, cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión IV de 2 horas, el primer día de cada ciclo de 21 días.

##### - CPCNP:

Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 10 minutos, el primer día de cada ciclo de 21 días.

##### - Premedicación:

##### Corticosteroides:

Dexametasona 4 mg oral (o equivalente) / 12 horas el día anterior, el mismo día y el día posterior a la administración de pemetrexed. Objetivo: reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas.

##### Vitaminas:

Ácido Fólico 350-1000 mcg oral / día, por lo menos 5 dosis durante los 7 días previos a la primera dosis de pemetrexed, continuando durante el tratamiento hasta 21 días después de la última dosis de pemetrexed.

Vitamina B<sub>12</sub> 1000 mcg IM la semana anterior a la primera dosis de pemetrexed y después un vez cada 3 ciclos. Tras la primera inyección de vitamina, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

- Ajuste de dosis:

En función de la toxicidad:

Toxicidad hematológica: ajuste de dosis de pemetrexed y cisplatino

Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ y plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$	75% de las dosis previas
Plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ independientemente de los leucocitos	50% de las dosis previas

Si toxicidad no hematológica  $\geq$  Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad): retrasar administración de pemetrexed hasta resolución del episodio y reiniciar con la siguiente pauta:

	pemetrexed	cisplatino
Cualquier toxicidad grado 3 ó 4 excepto mucositis	75% de la dosis	75% de la dosis
Diarrea que requiere hospitalización	75% de la dosis	75% de la dosis
Mucositis grado 3 ó 4	50% de la dosis	100% de la dosis

Si aparece neurotoxicidad:

Grado de toxicidad	pemetrexed	cisplatino
0-1	100% de la dosis	100% de la dosis
2	100% de la dosis	50% de la dosis

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

En función de la edad:

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes  $> 65$  años.

No se recomienda usar pemetrexed en menores de 18 años al no estar establecida su eficacia y seguridad.

Según la función renal: no se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes con  $\text{ClCr} < 45$  ml/min.

Según la función hepática: no se ha estudiado específicamente, pero dadas las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed no parece necesario un ajuste.

**– definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica**

Mesotelioma Maligno Pleural: <sup>4</sup>

El mesotelioma maligno es un tumor poco frecuente cuyo origen ha estado ligado tradicionalmente a la exposición a asbestos. Se manifiesta clínicamente con disnea o dolor torácico, estando ya localmente avanzado cuando esto ocurre.

Las localizaciones más frecuentes son la pleura (80% de los casos) seguida de peritoneo, pericardio y túnica vaginal del testículo. La media de la supervivencia de los pacientes no tratados es de 6 a 8 meses, aunque depende de numerosos factores. Ni la cirugía ni la radioterapia parecen aumentar la supervivencia. Hasta la fecha de la solicitud de autorización de comercialización de Alimta<sup>®</sup> en Europa, no se disponía de ningún tratamiento sistémico para el mesotelioma maligno pleural. En estudios en fase 2 con agente único las tasas de respuesta raramente han sobrepasado el 20% y en estudios en fase dos con diferentes combinaciones, las tasas de respuesta han sido muy variables. Estudios randomizados con diferentes combinaciones han mostrado que el tratamiento combinado sistémico resulta en una respuesta mayor que con el tratamiento con un agente único. No obstante, no se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia.

#### CPCNP:<sup>4</sup>

El cáncer de pulmón es una de las enfermedades malignas más frecuentes y su incidencia sigue aumentando. Anualmente, en el mundo se dan un millón de casos nuevos y 900.000 muertes relacionadas con esta enfermedad, siendo la primera causa de mortalidad entre los varones y la tercera entre las mujeres. Aproximadamente el 80 % de los casos de cáncer de pulmón se clasifican como CPCNP, de los que entre el 65% y el 75% son localmente avanzados (estadío III) o metastásicos (estadío IV).

El consenso para el tratamiento con quimioterapia de estos pacientes es un régimen que incluya un derivado del platino. La media de supervivencia con el tratamiento de primera línea es de unos 7,9 meses y la supervivencia media al año es del 33%. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados en primera línea con un tratamiento combinado recibirán tratamiento con un único agente en segunda línea. A tal fin se han evaluado distintos fármacos en estudios en fase 2 y 3. Gemcitabina tuvo una tasa de respuesta entre el 0 y el 21%, paclitaxel entre el 0 y el 25% y docetaxel entre el 10 y el 25%. En un estudio se comparó docetaxel frente a vinorelbina o iflosofámda resultando docetaxel con una mayor tasa de respuesta y supervivencia al año, aunque no hubo diferencias en la supervivencia global.

#### Aspectos clínicos:

#### Indicaciones:<sup>1,2,3</sup>

Tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente, en combinación con cisplatino.

Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico que han sido tratados previamente con quimioterapia, en monoterapia.

#### Contraindicaciones:<sup>1</sup>

Hipersensibilidad al pemetrexed o a alguno de los excipientes.

Durante el tratamiento con pemetrexed se debe interrumpir la lactancia materna.

Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.

**– Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento**

**3. EFICACIA CLÍNICA**

Evaluación de la eficacia:

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

El Mesotelioma Pleural Maligno es relativamente refractario a la quimioterapia (QT) sin que exista por el momento un tratamiento estándar. Aliviar los síntomas es el primer objetivo de la terapia actual. Pemetrexed fue aprobado en la Unión Europea (UE) en 2004 para tratamiento de pacientes con MPM que no hubieran recibido QT previamente, junto con cisplatino.<sup>5</sup>

La evidencia para avalar el uso de pemetrexed en MPM se sustenta en dos ensayos clínicos.

a) Ensayo clínico fase II<sup>5</sup>

Pemetrexed en monoterapia en pacientes naïve a QT con enfermedad avanzada. En la parte final del estudio hubo que enmendar el protocolo para paliar la necesidad de añadir suplementos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> debido a la toxicidad hematológica. Todos los pacientes recibieron dexametasona el día de antes, el día de la administración de pemetrexed y el día posterior. Se permitieron ajustes de dosis en caso de toxicidad hematológica. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Datos del paciente	Tratamiento	Nº medio de ciclos	Puntos finales primarios (95% IC)	Puntos finales secundarios (meses, 95% IC)				
				Supervivencia media	Duración media de la respuesta	Tiempo medio hasta fracaso del tratamiento	Supervivencia media hasta progresión de la enfermedad	Supervivencia al año
N = 64 (43 ST) edad media 65 años	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> cada 3 sem.	6 (ST) 2 (NS) 36 pacientes (30 ST) completaron al menos 6 ciclos	9 respuestas parciales (14,1%; 6,6-25,0%)  7 ST 2 NS	Global: 10,7 (7,7-14,5)  13 ST 8 NS	8,8 (4,4 – 12,7)	4,4 (3,1 – 5,5)	4,7 (4,2 – 5,8)	47,8 %

ST = Suplementación total  
NS = Sin suplementación

b) Ensayo clínico fase III (estudio pivotal) <sup>5,6,7,8</sup>

Estudio simple ciego donde se compara pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) con cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) frente a cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) en monoterapia. A causa de la toxicidad hematológica hubo que añadir suplementos de ácido fólico y vitamina B12, por lo que se generaron 3 subgrupos de pacientes (NS = sin suplementación, SP = con suplementación parcial, y ST = con suplementación total). Al igual que en el estudio fase II, se administró dexametasona a todos los pacientes y se permitió el ajuste de dosis en caso de toxicidad hematológica.

Los datos sobre la calidad de vida no fueron publicados con el estudio y se presentaron como abstract en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) de 2003.

En la siguiente tabla quedan expuestos los resultados:

Datos del paciente	Tratamiento	Nº medio de ciclos	Puntos finales primarios (95% IC)	Puntos finales secundarios (95% IC)		
			Supervivencia media (meses, 95% IC)	Respuesta	Supervivencia media hasta progresión de la enfermedad (meses)	Supervivencia al año (IT)
N = 456 (368 evaluables) 78% con estadio III ó IV edad media 61 años	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> (n=226) (PC) vs cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 sem. (n=222) (CIS)	6 (PC) 4 (CIS)	<b>PC</b> 12,1 (10,0 – 14,4)	Respuesta parcial	<b>PC</b> 5,7 (4,9 – 6,5)	<b>PC</b> 50,3 %
			vs <b>CIS</b> 9,3 (7,8 - 10,7)	<b>PC</b> 41,3% (34,8 – 48,0)	vs <b>CIS</b> 3,9 (2,8 – 4,4)	vs <b>CIS</b> 38,0 %
			HR = 0,77 P = 0,028	<b>CIS</b> 16,7% (12,0 – 22,2) p < 0,001	HR = 0,68 P = 0,001	P = 0,012 NNT = 8
			<b>ST</b> 13,3 (PC) vs 10 (CIS) HR = 0,75 P = 0,051	<b>ST</b> 45,5% (PC) vs 19,6% (CIS)	<b>ST</b> 6,1 (PC) vs 3,9 (CIS)	

ST = Suplementación total  
PC = Pemetrexed + Cisplatino

NS = Sin suplementación  
HR= Hazard ratio

SP = Suplementación parcial  
IT = Intención de tratar

• **CPCNP**

a) Estudio fase III (pivotal) <sup>7,8,9,10</sup>

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, ciego, randomizado. Estudio de no inferioridad que comparó pemetrexed frente a docetaxel (actual tratamiento estándar en 2ª línea) en 571 pacientes con CPCNP estadio III/IV.

Los pacientes recibieron pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> IV en 10 min. (con vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y dexametasona) o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV en 60 min. (con dexametasona), el primer día cada tres semanas. El estudio continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable o solicitud de abandono por parte del paciente y/o el investigador (seguimiento medio 7,5 meses). Los resultados (ver tabla) muestran una supervivencia casi idéntica para ambos tratamientos.

Medida (media)	Pemetrexed (n = 283)	Docetaxel (n = 288)	HR (95% IC), P
Nº ciclos	4 (1-20)	4 (1-14)	
Supervivencia global (meses)	8,3	7,9	0,99 (0,82-1,2) p = 0,26
Punto final primario			
Tasa de respuesta (%)	9,1	8,8	
<b>Puntos finales secundarios</b>			
Estabilización de la enfermedad (%)	45,8	46,4	
Tasa de supervivencia global al año (%)	29,7	29,7	
Supervivencia sin progresión de la enfermedad (meses)	2,9 (0,18-2,0)	2,9 (0-19,5)	0,97 (0,82-1,16) p = 0,759
Tiempo hasta la progresión (meses)	3,4 (0,5-18,2)	3,5 (0,3-19,5)	0,97 (0,8-1,17) p = 0,721
Tiempo hasta el fracaso del tratamiento (meses)	2,3 (0-18,2)	2,1 (0,13,1)	0,84 (0,71-0,997) p = 0,046
Duración de la respuesta (meses)	4,6 (2,1-15,3)	5,3 (1,7-11,7)	0,77 (0,4-1,47) p = 0,427
Duración del beneficio clínico (meses)	5,4 (1,2-18,2)	5,2 (1,5-14,6)	0,91 (0,71-1,16) p = 0,45
Tiempo hasta el inicio de la respuesta (meses)	1,7 (1,2-4,3)	2,9 (1,4-7,8)	No valorable p = 0,105

Se aplicó un análisis de regresión múltiple a 532 pacientes para identificar los factores adicionales que afectaban a la supervivencia y estimar el efecto del tratamiento sobre ellos. Dichos factores fueron: performance status (PS) 0 ó 1, estadio III y un tiempo mayor desde la última quimioterapia. Tras hacer el ajuste para cada uno de estos factores, la supervivencia fue similar para ambos grupos de tratamiento.

Aproximadamente el 32% de los pacientes tratados con pemetrexed recibieron docetaxel fuera del protocolo del estudio.

Estudio post-QT	Pacientes con pemetrexed (%)	Supervivencia media (meses)	Pacientes con docetaxel (%)	Supervivencia media (meses)
Sin QT post-estudio	139 (52,4)	6,2	169 (61,2)	5,0
Post-estudio con docetaxel	85 (32,1)	9,6	11 (4,0)	10,1
Post-estudio con otra QT	41 (15,5)	10,6	96 (34,8)	11,2

Se evaluó la calidad de vida de 474 pacientes según el análisis ASBI (Average Symptom Burden Index) de la Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), que mostró unas tasas de mejoría o estabilización similares de anorexia, fatiga, tos, disnea, hemoptisis y dolor.

#### 4. SEGURIDAD

##### Evaluación de la seguridad:

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

Datos sobre las toxicidades grado 3 ó 4 del estudio pivotal. <sup>5,6,8</sup>

Efecto adverso (%)	Pemetrexed + cisplatino		Cisplatino (n = 222)	p*	NNH**
	Total (n = 226)	Suplementados con vitaminas (n = 168)			
<b>Hematológicos</b>					
Anemia	4,8	4,2	0	0,001	20
Leucocitopenia	17,7	14,9	0,9	<0,001	<b>5,9</b>
Neutropenia	27,9	23,2	2,3	<0,001	<b>3,9</b>
Trombocitopenia	5,8	5,4	0	<0,001	17
<b>No hematológicos</b>					
Náusea	14,6	11,9	6,3	0,005	12
Fatiga	10,2	10,1	8,6	0,628	62,5
Vómitos	13,3	10,7	3,6	0,000	10,3
Diarrea	4,4	3,6	0	0,002	22
Deshidratación	4,0	4,2	0,5	0,020	28
Estomatitis	4,0	3,0	0	0,004	25
Anorexia	2,2	1,2	0,5	0,216	58,8
Neutropenia febril	1,8	0,6	0	0,123	55,56

\* p de Fisher para la comparación entre el grupo con pemetrexed y cisplatino frente al de cisplatino, ambos por intención de tratar

\*\* comparación entre el grupo con pemetrexed y cisplatino frente al de cisplatino, ambos por intención de tratar

- **CPCNP**

Datos sobre las toxicidades grado 3 ó 4 del estudio pivotal.

Efecto adverso (%)	Pemetrexed n = 265 (%)	Docetaxel n = 276 (%)	p	NNH
Neutropenia	5,3	40,2	<0,001	2,8
Neutropenia febril	1,9	12,7	<0,001	9,2
Neutropenia con infección	0,0	3,3	0,004	30,3
Anemia	4,2	4,3	0,99	1000
Trombocitopenia	1,9	0,4	0,116	-
Hospitalizaciones por fiebre neutropénica $\geq 1$	1,5	13,4	<0,001	8,4
Hospitalizaciones por RAM a otros medicamentos $\geq 1$	6,4	10,5	0,092	24,4
Uso de G-CSF/GM-CSF	2,6	19,2	<0,001	6,0
Uso de Eritropoyetina	6,8	10,1	0,169	30,3
Transfusión de hematíes	16,6	11,6	0,1078	-

Interacciones: <sup>1,2,3</sup>

Pemetrexed se elimina inalterado por vía renal, principalmente mediante secreción tubular y en menor medida mediante filtración glomerular. Su aclaramiento podría verse disminuido con la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) y retrasado con el uso de fármacos que se eliminan por secreción tubular (penicilina, probenecid, etc.).

El uso de AINEs a altas dosis puede reducir la eliminación de pemetrexed incluso en pacientes con la función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CICr = 45-79 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 2 días después de la administración de pemetrexed. Debe interrumpirse la administración de AINEs de semividas largas durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed.

Está contraindicado el uso de pemetrexed con la vacuna de la fiebre amarilla al haber riesgo de padecer la enfermedad generalizada, por ello tampoco se recomienda el uso de pemetrexed con otras vacunas con microorganismos vivos atenuados.

## 5. COSTE

Evaluación económica:

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

-Tratamiento combinado:

Medicamento	Pauta	Dosis *	Coste (€) / ciclo	Coste (€) / 7 ciclos**
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	850 mg	2446,08	15722,56
Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	127 mg	17,43	122,01
Total			2263,51	15844,57

\* para una SC = 1,7 m<sup>2</sup>

\*\* n° ciclos estimados para un tiempo hasta la progresión de 5,7 meses (estudio pivotal)

-Comparación del coste de tratamiento por ciclo con la combinación y con el tratamiento estándar: (7 ciclos)

<b>Pemetrexed + Cisplatino</b>	<b>Cisplatino</b>
15844,57 €	122,01 €

Diferencia de coste absoluto (Coste incremental): 15722,56 €

- **CPCNP (2ª línea)**

-Tratamiento con pemetrexed:

Medicamento	Pauta	Dosis *	Coste (€) / ciclo	Coste (€) / 4 ciclos**
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	850 mg	2246,08	8984,32
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup>	127 mg	1136,08	4544,32

\* para una SC = 1,7 m<sup>2</sup>

\*\* n° ciclos estimados para un tiempo hasta la progresión de 3,4 meses (estudio pivotal)

-Comparación del coste de tratamiento por ciclo con la combinación y con el tratamiento estándar: (4 ciclos)

Pemetrexed	Docetaxel
8984,32 €	4544,32 €

Diferencia de coste absoluto (Coste incremental): 4440 €

Coste-eficacia incremental:

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

CI / ciclo (€)	CI / 7 ciclos* (€)	Diferencia en la supervivencia	Coste por mes de supervivencia (€)
2446,08	15722,56	2,8 meses	5615,2

\*n° ciclos estimados para un tiempo hasta la progresión de 5,7 meses (estudio pivotal)

- **CPCNP (2ª línea)**

CI / ciclo (€)	CI / 4 ciclos* (€)	NNH	Coste por 1 enfermo menos con fiebre neutropénica (€)
1110	4440	9,2	40848

\* n° ciclos estimados para un tiempo hasta la progresión de 3,4 meses (estudio pivotal)

Estimación del número de pacientes / año:

El solicitante estima un total de entre 50 y 100 pacientes / año (sin especificar por indicación) que podrían recibir tratamiento con pemetrexed.

Estimación del impacto económico global en el centro:

Es difícil estimar el impacto económico en el centro sin tener una estimación detallada por patología del número de pacientes esperado, debido a las diferencias en el coste para cada indicación.

Suponiendo 20 casos/año de mesotelioma y 75 casos/año de CPCNP:

Indicación	CI / ciclo	CI / ciclos según tiempo a la progresión	Nº ptes /año	Impacto económico / año
Mesotelioma	2446,08	15722,56	20	314451,2
CPCNP	1110,00	4440,00	75	333000,0
Total				<b>647451,2</b>

Estudios farmacoeconómicos publicados:

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

Hasta la fecha de elaboración de este informe no hay estudios farmacoeconómicos publicados en esta indicación.

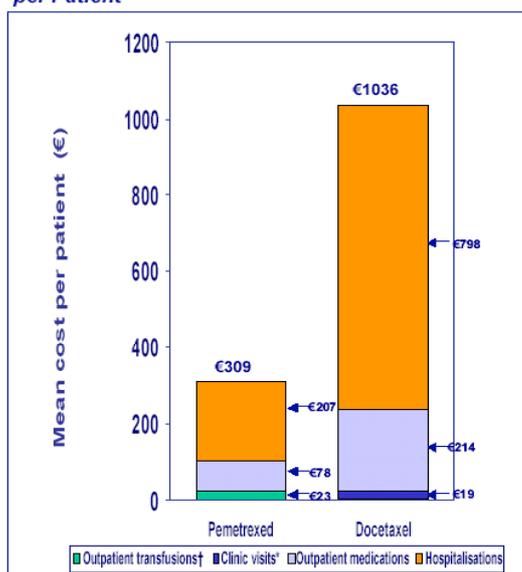
- **CPCNP (2ª línea)**

Los estudios publicados en esta indicación son abstracts presentados en el Congreso Europeo de la Internacional Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research de 2004.

- Stynes G, Aristides M, Rosell R, et al. Improved toxicity profile of pemetrexed vs docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients translates to cost savings in Spain. *Value Health* 2004; 7[6]: 678-679.

Partiendo de los resultados del estudio pivotal (Hanna et al) evalúan de modo prospectivo la utilización de recursos sanitarios para tratar los efectos adversos asociados a pemetrexed o a docetaxel y se estiman los costes directos asociados a estos efectos adversos en el Sistema Sanitario español. Los recursos incluidos en el estudio son: hospitalización, medicación concomitante, transfusiones y visitas hospitalarias. La estimación de los costes por paciente es la siguiente:

**Estimated Mean Costs of Toxicity Management per Patient**



\* Clinic visits for pemetrexed were < €2 per patient

† Outpatient transfusions for docetaxel were < €6 per patient

	Pemetrexed	Docetaxel
Hospitalización	207 €	798 €
Medicación	78 €	214 €
Transfusiones	23 €	<6 €
Visitas	<2 €	19 €
Total	309 €	1036 €

Diferencia por enfermo: 727 €

Basándonos en este estudio y suponiendo 75 pacientes /año en nuestro centro, la diferencia es de 54525 € a favor de pemetrexed.

El impacto económico anual de pemetrexed en CPCNP queda reducido a 278475 €, y el global a 592926,2 €.

- Brown AJ, Aristides M, Fitzgerald PE, et al. Evaluation of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: patient preference and willingness-to-pay with discrete choice conjoint analysis. *Value Health* 2004; 7[6]:679.

Estudio diseñado para determinar el valor de la toxicidad de los tratamientos del CPCNP (2ª línea) pemetrexed o docetaxel en pacientes del Reino Unido y Francia. Los resultados muestran en el Reino Unido una preferencia de los pacientes hacia pemetrexed con una disposición a pagar £ 500/ciclo, sin embargo, la preferencia era equívoca si tuvieran que pagar £ 900/ciclo. En Francia, los pacientes prefirieron pemetrexed a docetaxel si tuvieran que pagar 10000 €/ciclo, pero la preferencia era ambigua a un coste de 12000 €/ciclo. Estos datos reflejan que los pacientes prefieren el perfil de seguridad de pemetrexed en esta indicación y que el precio no parece ser un elemento determinante al elegir el tratamiento. Los factores más influyentes en la decisión de los pacientes fueron la menor incidencia de hospitalizaciones asociadas con neutropenia febril y también la menor incidencia de alopecia.

## 6. VALORACIÓN

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

El uso de pemetrexed en MPM plantea algunas dudas. Sí parece que la combinación con cisplatino es adecuada, aunque no hay tanta certeza sobre si su comparación frente a cisplatino en monoterapia en el ensayo pivotal sería lo más apropiado. A favor de la combinación con cisplatino solo está el que hasta la fecha no haya estudios que demuestren una superioridad clara del tratamiento combinado frente a la monoterapia. No obstante, tampoco puede considerarse que cisplatino sea el tratamiento estándar para el MPM.

En el ensayo pivotal los pacientes completaron un mayor número de ciclos que el esperado, lo cual pudo deberse a la selección de pacientes con una condición basal más favorable. Por otra parte, la dosis que se empleó fue la determinada en un estudio fase II sin suplementación vitamínica y quizás hubiese sido necesario hacer más estudios para determinar si era la dosis más adecuada.

La combinación de cisplatino con pemetrexed parece tener una relación beneficio/riesgo favorable, pero aumenta la toxicidad del cisplatino en monoterapia. ¿Podría ser apropiado utilizar cisplatino sólo en algunos pacientes determinados?

El tratamiento combinado incrementa el coste. Al no disponer de un tratamiento estándar alternativo ni de estudios farmacoeconómicos en el MPM es difícil calcular el impacto económico real, más aún sin disponer de datos de la incidencia de esta patología en nuestro ámbito.

- **CPCNP (2ª línea)**

Comparado con docetaxel (estándar de tratamiento) no aumenta la supervivencia significativamente en el estudio pivotal (no inferioridad). Considerando el margen superior para el intervalo de confianza inicialmente definido en el protocolo, el estudio no demuestra una no-inferioridad estadística de pemetrexed frente a docetaxel. Una definición estadística alternativa de no inferioridad propuesta por los autores (basándose en que pemetrexed mantiene más del 50% de la supervivencia histórica de docetaxel frente a los mejores cuidados) considera a ambos tratamientos equivalentes.

Pemetrexed fue mejor tolerado que docetaxel con menor incidencia de neutropenia y menos utilización de factores estimulantes de colonias. Se ha sugerido que esta menor incidencia de neutropenias y hospitalizaciones podría contrarrestar el incremento del gasto con pemetrexed frente a docetaxel. En los estudios farmacoeconómicos realizados hasta la fecha, incluso teniendo en cuenta estos factores, el impacto económico de pemetrexed sigue siendo importante.

Conclusión:

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

Pemetrexed en combinación con cisplatino es el único tratamiento aprobado para el mesotelioma pleural maligno no operable y supone una aportación moderada al arsenal terapéutico disponible.

- **CPCNP (2ª línea)**

Pemetrexed no parece aportar un gran beneficio frente a docetaxel en esta indicación. Habría que especificar qué pacientes y en qué situaciones podrían beneficiarse realmente de su uso.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alimta®. Ficha Técnica. Laboratorios Lilly. Autorizado: 20-09-2004. Acceso a través de [www.sefh.es](http://www.sefh.es) (septiembre 2005)
2. Alimta® (500 mg 1 vial). Portal de Farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com) (septiembre 2005)
3. Pemetrexed. Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX (R) Healthcare Series Vol. 125 expires 9/2005. Acceso a través de [www.sefh.es](http://www.sefh.es)
4. Discusión Científica para la aprobación de Alimta® por la EMEA. 2004. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>
5. London Cancer New Drugs Group. APC/DTC Briefing. Pemetrexed (Alimta™) for managing pleural mesothelioma. April 2005. Acceso a través de [www.ukmi.nhs.uk](http://www.ukmi.nhs.uk) (septiembre 2005)

6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski 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(14), 2636-2644.
7. Drug Profile for Alimta (pemetrexed disodium). Acceso a través de [www.ndfonline.co.uk/cgi-bin/nhs](http://www.ndfonline.co.uk/cgi-bin/nhs) (septiembre 2005)
8. Pemetrexed/Mesotelioma/CPCNP 2ª línea. Informe per a la comissió farmacoterapèutica Institut Català d'Oncologia 31-5-2005
9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, 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(9): 1589-1597.
10. London Cancer New Drugs Group. APC/DTC Briefing. Pemetrexed (Alimta™) for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. April 2005. Acceso a través de [www.ukmi.nhs.uk](http://www.ukmi.nhs.uk) (septiembre 2005)
11. Stynes G, Aristides M, Rosell R, et al. Improved toxicity profile of pemetrexed vs docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients translates to cost savings in Spain. *Value Health* 2004; 7[6]: 678-679.
12. Brown AJ, Aristides M, Fitzgerald PE, et al. Evaluation of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: patient preference and willingness-to-pay with discrete choice conjoint analysis. *Value Health* 2004; 7[6]:679.
13. The London Cancer New Drugs Group. Recommendations. September 2005. Acceso a través de [www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk) (septiembre 2005).

**Realizado por:**

Esther Gómez de Salazar  
F.E.A. Servicio de Farmacia  
Hospital Ramon y Cajal

**Fecha: Septiembre 2005**