



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PEMETREXED EN PRIMERA  
LÍNEA DE CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO O METASTÁSICO**

### **Introducción**

En el año 2008 se diagnosticaron en España alrededor de 23.200 casos de cáncer de pulmón; el 55% serían candidatos a tratamiento no quirúrgico. Un 44% de éstos tendrían CPNM no escamoso (6% con carcinoma de células grandes y 38% con adenocarcinoma).

Con los tratamientos actuales, en los ensayos clínicos se encuentra una tasa de respuesta del 28-30% aproximadamente, con una supervivencia global de 7-11,8 meses, que puede variar en función del grupo de pacientes.

Actualmente, el tratamiento de primera línea de CPNM avanzado o metastático se realiza con distintos fármacos en función de las características basales del paciente (clasificación histológica: adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o de células escamosas, y presencia de mutación EGFR-TK). En pacientes sin mutación EGFR las primeras líneas terapéuticas se basan en el doblete de platino con gemcitabina, vinorelbina o docetaxel en el carcinoma escamoso y ese mismo esquema o platino/pemetrexed en el carcinoma no escamoso (adenocarcinoma o de células grandes). Pemetrexed se usa también en mantenimiento.

### **PROPUESTA DE INCLUSIÓN**

#### **Pemetrexed (Alimta®) en primera línea de CPNM avanzado o metastático.**

**Indicación formalmente aprobada:** Pemetrexed está indicado para el tratamiento de adultos con CPNM avanzado o metastático de células no escamosas en primera línea en combinación con cisplatino. En ese mismo tipo de pacientes en monoterapia de mantenimiento si su enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. Igualmente en ese tipo de pacientes en el tratamiento de segunda línea en monoterapia. Fecha de última autorización: 04/2008.

#### **Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):**

##### Primera línea:

Se dispone de un estudio pivotal en fase III, en primera línea de CPNM (Scagliotti) en el que se compara cisplatino+pemetrexed frente a cisplatino+gemcitabina de forma abierta (no ciega) y con un diseño de no inferioridad. El parámetro primario de valoración del estudio fue la supervivencia global.

Los pacientes incluidos tenían CPNM confirmado por histología o citología, en estadio IIIB o IV, con ECOG 0-1. Se permitía radioterapia previa en determinadas condiciones establecidas.

Se incluyeron 1.725 pacientes, la duración de tratamiento establecida fue de 6 ciclos, el resultado fue el mismo en los dos grupos (supervivencia global de 10,3 meses) con lo que se confirma la no inferioridad de cisplatino+pemetrexed frente a cisplatino+gemcitabina. Se hicieron varios análisis de subgrupos. En el análisis de subgrupos por histología, la supervivencia global en el CPNM escamoso (n=473 pacientes) fue menor en el grupo de pemetrexed que en el de gemcitabina, es por esto que pemetrexed solo tiene indicación en CPNM no escamoso. En el análisis de subgrupos por fumador o no fumador, la supervivencia no varió en función del tratamiento, pero sí fue mayor en el subgrupo de no fumadores que en el de fumadores.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PEMETREXED EN PRIMERA LÍNEA DE CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO O METASTÁSICO**

Los efectos adversos hematológicos fueron más frecuentes en el grupo cisplatino-gemcitabina, la neutropenia febril ocurrió en el 3,7% de los pacientes de este grupo frente al 1,3% del grupo cisplatino-pemetrexed. Las muertes atribuibles a toxicidad fueron bajas y similares en las dos ramas: 1% (n = 9 pacientes) con cisplatino-pemetrexed y 0,7% (n = 6 pacientes) en el caso de cisplatino-gemcitabina.

Se trata de un estudio diseñado para determinar no inferioridad, por tanto del resultado del estudio solo se puede concluir que cisplatino+pemetrexed no es inferior cisplatino+gemcitabina en tratamiento de primera línea de CPNM. Los resultados de los análisis de subgrupos generan hipótesis que precisan ser demostradas por estudios posteriores diseñados al efecto.

En otro Ensayo Clínico fase III en primera línea de CPNM (Gronberg) se evaluó la calidad de vida vinculada al tratamiento con carboplatino+pemetrexed frente al tratamiento con carboplatino+gemcitabina. Se incluyeron 446 pacientes con ECOG 0-2, el parámetro primario de valoración fue la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario HRQoL), los resultados fueron similares en ambos grupos. Hubo menor toxicidad hematológica y menor necesidad de tratamiento de apoyo en el grupo del pemetrexed.

Mantenimiento:

El uso de pemetrexed en tratamiento de mantenimiento no es objeto de esta evaluación

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia:**

Tanto en el estudio pivotal que valora supervivencia global como en un estudio en el que se valora calidad de vida los resultados son similares para platino+pemetrexed y para el comparador: platino+gemcitabina, en primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico.

- Criterio primario de **seguridad:**

La toxicidad hematológica (incluida la de grado 3 y 4) fue más baja para la combinación cisplatino-pemetrexed que para la combinación cisplatino-gemcitabina, según datos del estudio de Scagliotti. Pemetrexed es un fármaco antineoplásico antifolato, lo que provoca mielotoxicidad. Esta suele ser la toxicidad limitante de la dosis, para reducirla debe administrarse ácido fólico y vitamina B12 y hacer los ajustes de dosis necesarios.

- Criterio secundario de **conveniencia:**

Pemetrexed es un quimioterápico que precisa de la premedicación adecuada para reducir sus efectos adversos: Un corticosteroide para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas. Ácido fólico al menos cinco dosis durante los siete días previos al inicio de pemetrexed, que debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis. Vitamina B12 intramuscular (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PEMETREXED EN PRIMERA LÍNEA DE CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO O METASTÁSICO**

Se debe realizar una valoración de la función renal y hepática antes cada administración del medicamento. No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 mL/min. En caso de insuficiencia renal leve o moderada deben evitar tomar AINEs desde dos días antes a dos después de la administración de pemetrexed. Pemetrexed se administra el día 1 de cada ciclo mientras que gemcitabina tiene que administrarse los días 1 y 8.

- Criterio secundario de **coste**:

El cálculo del coste se hace empleando precios de concurso y sobre una media de 6 ciclos. El coste por ciclo de pemetrexed+cisplatino es superior a 1.900 € y el de gemcitabina+cisplatino es inferior a 50 €. El coste de 6 ciclos (pauta establecida en el EC de Scagloitti) es de 11.475 € frente a 262 € con gemcitabina, para una eficacia similar: supervivencia no inferior de pemetrexed frente a gemcitabina.

**DECISIÓN ADOPTADA:**

**PEMETREXED (ALIMTA®) EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO O METASTÁSICO**

**Categoría C-1:** El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. No aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto **NO SE INCLUYE en la Guía Farmacoterapéutica**.

*Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:*

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M<sup>a</sup> Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocés.

**Basado en el Informe:**

PEMETREXED: Rigueira García AI, Lozano Blázquez A. Cáncer de pulmón no microcítico, primera línea (informe para la CEMA). Fecha: Noviembre 2014.