

***Parecer do
Grupo Técnico de
Auditoria em Saúde
032010***

Belo Horizonte
Janeiro de 2010

Tema: *Cisplatina + Raltitrexede (Tomudex[®]) no Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno.*

Autores: Dra. Izabel Cristina Alves Mendonça

Dr. Christiane Guilherme Bretas

Dra. Lélia Maria de Almeida Carvalho

Dr. Marcus de Bastos

Dra. Silvana Márcia Bruschi Kelles

Bibliotecária: Rosana Velloso Montanari

Instituições parceiras:

Associação dos Hospitais de Minas Gerais – AHMG

Associação Médica de Minas Gerais – AMMG

Federação Interfederativa das Unimeds do Estado de Minas Gerais

Federação Nacional das Cooperativas Médicas – FENCOM

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais –
IPSEMG

Contato: gats@unimedbh.com.br

RESUMO

O Raltitrexede é um análogo do folato que pertence à família dos antimetabólitos e possui potente atividade inibitória contra a enzima timidilato sintase (TS). Comparado a outros antimetabólitos, tais como 5-fluorouracil ou metotrexato, o raltitrexede age como um inibidor direto e específico da TS. A TS é uma enzima básica na síntese de novo do trifosfato de timidina (TTP), um nucleotídeo necessário exclusivamente para a síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA).

Existe apenas um estudo fase III comparando raltitrexede+ cisplatina com cisplatina isolada para o tratamento do mesotelioma pleural maligno.

Esse ensaio clínico randomizado mostrou melhora de sobrevida, com significância borderline do ponto de vista estatístico, a favor do braço combinado de 72 dias. A repercussão clínica desse ganho deverá ser discutida individualmente.

Não houve melhora em tempo livre de progressão nem em qualidade de vida do paciente.

Trata-se de doença rara, com prognóstico muito reservado, para a qual as opções terapêuticas são bastante limitadas.

Em nosso estudo não encontramos ensaios com resultados definitivos sobre os possíveis benefícios da associação dessa droga no tratamento do mesotelioma.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Questão Clínica

O tratamento do mesotelioma pleural com cisplatina+raltitrexede (Tomudex®), melhora sobrevida, qualidade de vida, tempo livre de progressão da doença quando comparado ao tratamento com cisplatina isolada?

1.2. Aspectos Epidemiológicos e Clínicos

Mesotelioma é uma neoplasia de crescimento insidioso, tem sua origem em superfícies serosas da pleura, cavidade abdominal, túnica vaginalis ou pericárdio. Mesotelioma maligno pode ser induzido por inalação do asbesto. Estudos epidemiológicos e análises mineralógicas cuidadosos estabelecem diretas evidências de que a maioria dos mesoteliomas foi encontrada em indivíduos expostos ao amianto ou asbesto. Mesmo em casos de mesoteliomas nas mulheres, que são de duas a dez vezes menos comuns que nos homens, análise mineralógica dos tecidos para detecção de fibras minerais revela contagens de anfíbolios nos pulmões, maiores do que nos controles².

A incidência nos Estados Unidos é estimada em 3.300 casos por ano com tendência a redução considerando o controle que foi estabelecido no país para exposição ao asbesto³.

O desenvolvimento do tratamento sistêmico tem sido dificultado pela raridade da doença (número limitado de doentes), dificuldade em determinar qual paciente melhora com o tratamento e pelo prognóstico ruim com progressão rápida da doença.

1.3. Descrição do produto e alternativas terapêuticas

O raltitrexede é um análogo do folato que pertence à família dos antimetabólitos e possui potente atividade inibitória contra a enzima timidilato sintase (TS). Comparado a outros antimetabólitos, tais como 5-fluorouracil ou metotrexato, o raltitrexede age como um inibidor direto e específico da TS. A TS é uma enzima básica na síntese de novo do trifosfato de timidina (TTP), um nucleotídeo necessário exclusivamente para a síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA). A inibição da TS resulta na fragmentação do DNA e em morte celular. O raltitrexede é levado para dentro das células através de um transportador de folato reduzido. Em seguida, é poliglutamado extensivamente pela enzima folilpoliglutamato sintetase (FPGS) à formas de poliglutamato que são retidas nas células e são inibidores ainda mais potentes da TS. A poliglutamação do raltitrexede aumenta a potência inibitória sobre a TS e a duração da inibição de TS nas células, as quais podem melhorar a atividade antitumoral. A poliglutamação também pode contribuir para aumentar a toxicidade, em virtude da retenção da droga nos tecidos normais.

Nos estudos clínicos, TOMUDEX®, administrado a intervalos de 3 semanas na dose de 3 mg/m², por via intravenosa, demonstrou atividade antitumoral clínica com um perfil de toxicidade aceitável em pacientes com câncer colo-retal avançado.

INDICAÇÃO DE BULA DO TOMUDEX®:

Tratamento paliativo do câncer colo-retal avançado.

CONTRA-INDICAÇÕES:

Não deve ser usado em gestantes ou em mulheres em período fértil ou em amamentação.

Está contra-indicado para pacientes com insuficiência renal grave e insuficiência hepática grave.

Os pacientes idosos são mais vulneráveis aos efeitos tóxicos de TOMUDEX®. Deve-se ter um extremo cuidado para assegurar a monitorização adequada das reações adversas, especialmente os sinais de toxicidade gastrointestinal (diarréia ou mucosite).

REAÇÕES ADVERSAS:

Como ocorre com outras drogas citotóxicas, TOMUDEX® pode estar associado com certas reações adversas. Entre elas, incluem-se principalmente efeitos reversíveis no sistema hematopoiético, nas enzimas hepáticas e no trato gastrointestinal.

Os efeitos listados abaixo foram descritos como possíveis reações adversas medicamentosas, ocorrendo com incidência de 2% ou mais em pacientes com câncer colo-retal tratados com TOMUDEX® nos estudos clínicos:

Sistema Gastrointestinal

Os efeitos mais freqüentes foram náuseas (57%), vômitos (35%), diarréia (36%) e anorexia (26%). Os menos freqüentes foram mucosite, estomatite, úlceras orais, dispepsia e constipação. Muito raramente foi observado sangramento gastrointestinal que pode estar associado com mucosite e/ou trombocitopenia.

A diarréia geralmente tem intensidade leve ou moderada (graus 1 e 2 da OMS) e ocorre a qualquer momento após a administração de TOMUDEX®. Entretanto, pode ocorrer diarréia grave (graus 3 e 4 da OMS) e esta pode estar associada à supressão hematológica concomitante, especialmente leucopenia (em particular neutropenia). Pode ser necessário suspender o tratamento ou reduzir a dose, de acordo com o grau de toxicidade.

Sistema Hematopoiético

Foram relatadas leucopenia (em particular neutropenia), anemia e trombocitopenia, isoladas ou associadas, como possíveis reações adversas nos estudos clínicos (21%, 16% e 5% dos pacientes, respectivamente). Essas reações geralmente são leves a moderadas e ocorrem na primeira ou segunda semana depois do tratamento, com recuperação na terceira semana.

Podem ocorrer leucopenia (em particular neutropenia) (graus 3 e 4 da OMS) e trombocitopenia (grau 4 da OMS) graves, com risco de vida ou fatais, especialmente se associadas a sinais de toxicidade gastrointestinal.

Não se recomenda aumentar a dose de 3 mg/m², visto que doses mais elevadas têm sido associadas ao aumento da incidência de toxicidade fatal ou com risco de vida para o paciente.

Idosos

Posologia e administração recomendadas para adultos. Entretanto, como ocorre com outros citotóxicos, TOMUDEX® deve ser usado com cautela em pacientes idosos.

2 MÉTODO

Buscou-se, em bases de dados científicas, estudos comparativos Raltitrexed + cisplatina e cisplatina isolado no tratamento do mesotelioma pleural.

Base de dados: Pubmed

Data da pesquisa: 25/01/2010

Estratégia de busca: raltitrexed mesothelioma AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])

3. RESULTADOS

Recuperados 10 estudos.

Estudos excluídos: 5 estudos fase I e II

1. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, Van Marck E, van de Vijver M, Monetti F, Smid-Geirnaerd MJ, van Zandwijk N, Debruyne C, Legrand C, Giaccone G; EORTC Lung Cancer Group The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). Eur J Cancer. 2003 Feb;39(3):353-7.
2. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, Robert L, Barthélemy P, Fandi A, Ruffié P. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is

- an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):349-54.
3. Maisano R, Caristi N, Toscano G, Aragona M, Spadaro P, Amadio P, Mare M, Zavettieri M, La Torre F. Oxaliplatin and raltitrexed in the treatment of inoperable malignant pleural mesothelioma: results of a pilot study. *Tumori.* 2001 Nov-Dec;87(6):391-3.
 4. Fizazi K, Ducreux M, Ruffié P, Bonnay M, Daniel C, Soria JC, Hill C, Fandi A, Poterre M, Smith M, Armand JP. Phase I, dose-finding, and pharmacokinetic study of raltitrexed combined with oxaliplatin in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(11):2293-300.
 5. Armand JP, Seymour L, Evans TR Raltitrexed (Tomudex) in combination with platinum-based agents and/or anthracyclines: preliminary results of phase I clinical trials. *Eur J Cancer.* 1999 Mar;35 Suppl 1:S14-8.

2 estudios comparando oxaliplatina + raltitrexed versus raltitrexed aislado

1. Porta C, Zimatore M, Bonomi L, Imarisio I, Paglino C, Sartore-Bianchi A, Mutti L. Raltitrexed-Oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer.* 2005 Jun;48(3):429-34. Epub 2005 Jan 24.
2. Schmid KE, Kornek GV, Schüll B, Raderer M, Lenauer A, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Second-line treatment of advanced gastric cancer with oxaliplatin plus raltitrexed. *Onkologie.* 2003 Jun;26(3):255-8.

Estudios incluidos: 3 estudios comparando raltitrexed + cisplatina e cisplatina aislada .

1. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of

Tipo de estudo: ensaio clínico multicêntrico (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] and the NCI Canada Clinical Trials Group, randomizado. Análise de qualidade de vida.

População incluída: pacientes com mesotelioma maligno pleural histologicamente comprovado, irressecável, que não tivessem sido previamente tratados com quimioterapia, performance status ≤ 2 , função renal e hepática preservada, hemoglobina $\geq 10\text{g/dl}$; leucócitos $\geq 4 \times 10^9/\text{l}$, neutrófilos $\geq 2 \times 10^9/\text{l}$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$, albumina 3g/dl , clearance de creatinina 65 ml/min . Mediana de idade 58 anos (19 a 80 anos), 80% sexo masculino, a maioria dos tumores era de componente epitelial e 79% apresentavam estágio III e IV (70,4% com classificação $\leq T3$, 42,8% N0 e 82,4% M0).

126 pacientes receberam raltitrexede (3 mg/m^2) + cisplatina 80 mg/m^2 1 vez ao dia, D1, repetidos a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade grave ou recusa do paciente.

124 receberam apenas cisplatina Dia 1 de cada ciclo, repetido a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade grave ou recusa do paciente.

Randomização: randomizados de acordo com os seguintes fatores: instituição, performance status, contagem de leucócitos.

Desfecho primário: sobrevida global

Desfechos secundários: toxicidade, sobrevida livre de progressão.

Análise estatística: Amostra com poder de 80% para detectar um crescimento de 50% na mediana de sobrevida global no braço de terapia combinada.

Após a segunda análise interina no grupo, verificou-se que seriam necessários 340 pacientes para detectar um crescimento de 40% na mediana de sobrevida, com o mesmo poder.

Não houve recurso financeiro suficiente para recrutamento de todos os pacientes necessários.

Resultados: Toxicidade e QOL

Toxicidade hematológica foi discreta (principalmente neutropenia) com dobro de frequência no braço combinado (cisplatina+ raltitrexede).

Neutropenia febril e infecção sem neutropenia → ocorrência baixa e semelhante nos dois braços

Suspensão do tratamento devido a toxicidade ocorreu em 23% do braço cisplatina e em 30% no braço combinado.

Análise de qualidade de vida → melhora nos dois grupos, sem diferença estatística ou clínica entre os grupos.

Sobrevida

Houve duas respostas completas entre os 213 pacientes com mensuração da doença, ambos no braço combinado.

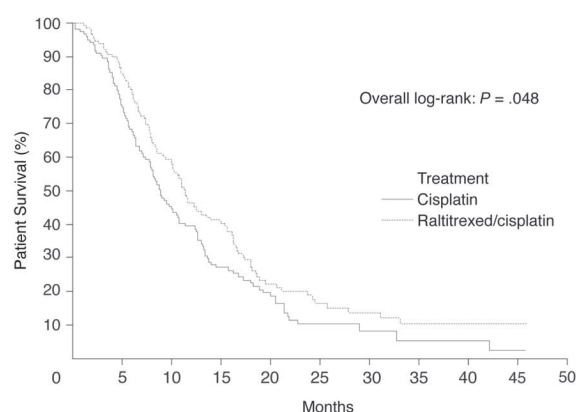
Taxa de resposta objetiva foi 14% no braço cisplatina e 24% no braço combinado ($p=0,06$).

Doença estável ocorreu em 54% no braço cisplatina e 53% no braço combinado.

Descontinuidade e deterioração dos sintomas ocorreu em 7% do braço cisplatina e 4% no braço combinado.

92% do pacientes morreram por progressão da doença no braço cisplatina e 90% no braço combinado.

Mediana de sobrevida foi de 8,8 (CI 95% 7,8 a 10,8) meses no braço cisplatina e 11,4 (CI 95% 10,1 a 15,0) meses no braço combinado. Ganho de 2,6 meses (78 dias)



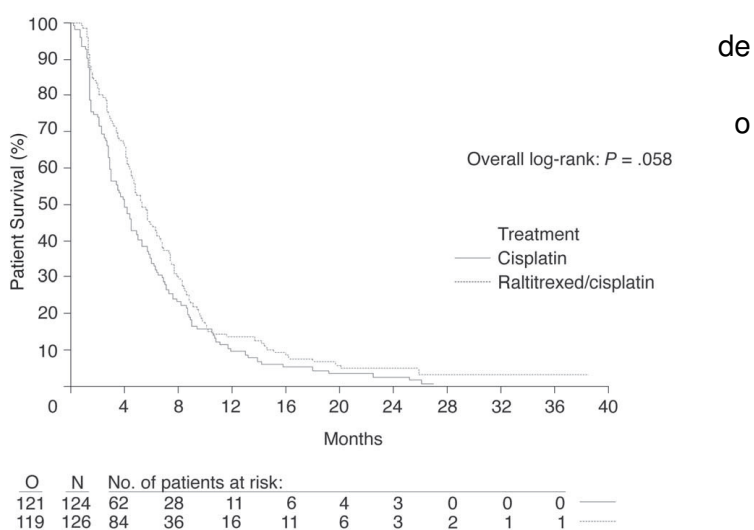
O	N	No. of patients at risk:									
108	124	92	54	31	19	6	3	2	2	1	—
102	126	107	71	46	21	13	9	4	3	1	—

Sobrevida de um ano 39,6% (CI 95% 30,9 a 48,3%) no braço cisplatina e 46,2% (CI 37,4 a 55,0%) no braço combinado HR 0,76, CI95% 0,58 a 1,00; p=0,48.

Figura 1- Kaplan Meier estima o tempo de sobrevida global para todos os pacientes conforme o braço de tratamento.

O tempo livre de progressão foi semelhante nos dois braços, com p= 0,058; mediana de tempo livre de progressão 4 (CI95% 3,0 a 5,0) meses para o braço cisplatina e 5,3 (CI 95% 4,6 a 6,6) meses para o braço combinado.

Figura 2. Kaplan-Meier estimando o tempo livre de progressão para todos os pacientes de acordo com braço de tratamento.



Na análise multivariada, estavam associados com pior prognóstico: baixo *performance status*, alta contagem de leucócitos, alta contagem de plaquetas, baixo nível de hemoglobina, subtipo tumoral não epitelial, fosfatase alcalina alterada e menor intervalo desde o diagnóstico.

Análise de subgrupo: A sobrevida global foi diferente, com significância estatística, entre os grupos com prognóstico bom e o prognóstico pior (independente do tratamento feito).

Comentários do revisor:

A diferença de sobrevida global encontrada nesse estudo foi de 2,6 meses. A significância estatística para essa achado foi *borderline*. Os intervalos de confiança de sobrevida global entre os grupos se sobrepõem. A relevância clínica de 79 dias de ganho de sobrevida deve ser discutida.

Tanto o tempo livre de progressão quanto a qualidade de vida avaliados foram semelhantes para os dois grupos.

2. Bottomley A, Gaafar R, Manegold C, Burgers S, Coens C, Legrand C, Vincent M, Giaccone G, Van Meerbeeck J; EORTC Lung-Cancer Group; National Cancer Institute, Canada. Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup Study. J Clin Oncol. 2006 Mar 20;24(9):1435-42. Epub 2006 Jan 30.

Tipo de estudo: ensaio clínico multicêntrico (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] and the NCI Canada Clinical Trials Group, randomizado. Análise de qualidade de vida.

População incluída: mesma população do estudo anterior, mesmo esquema de tratamento

Randomização: randomizados de acordo com os seguintes fatores: instituição, performance status, contagem de leucócitos.

Desfecho primário: melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQOL).

Resultados: O estudo sugere que não há diferença estatisticamente significativa na HRQOL global entre os braços do estudo. Em análise de sintomas específicos, houve melhora da dispnéia durante o tratamento no braço combinado.

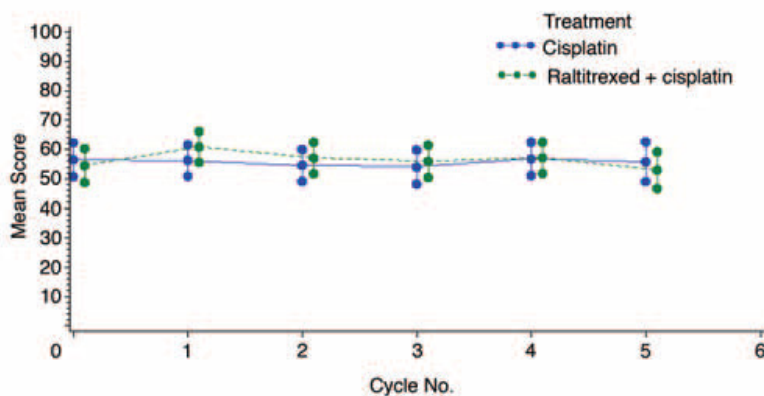


Figura 3. Qualidade de vida relacionada (estado global de saúde)

vida

3. Bottomley A, Coens C, Efficace F, Gaafar R, Manegold C, Burgers S, Vincent M, Legrand C, van Meerbeeck JP; EORTC-NCIC. Symptoms and patient-reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2007 Dec 20;25(36):5770-6.

Tipo de estudo: ensaio clínico multicêntrico (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] and the NCI Canada Clinical Trials Group, randomizado. Análise de fatores prognósticos.

População incluída: mesma população do estudo anterior, mesmo esquema de tratamento

Randomização: randomizados de acordo com os seguintes fatores: instituição, performance status, contagem de leucócitos.

Desfecho primário: Análise de fatores prognósticos para sobrevida.

Resultados: Foram avaliados 13 diferentes variáveis como possíveis preditores de prognóstico no mesotelioma. Na análise multivariada, apenas dor e perda de apetite entraram para o modelo final como preditores independentes de mal prognóstico.

Considerações finais:

Existe apenas um ensaio clínico randomizado comparando o tratamento com cisplatina isolada e cisplatina associada a raltitrexede. Esse estudo mostrou melhora de sobrevida com significância borderline a favor do braço combinado, do ponto de vista estatístico. A repercussão clínica desse ganho deverá ser discutida individualmente.

Não houve melhora em tempo livre de progressão nem em qualidade de vida do paciente.

Trata-se de doença rara, com prognóstico muito reservado, para a qual as opções terapêuticas são bastante limitadas.

Em nosso estudo não encontramos ensaios com resultados definitivos sobre os possíveis benefícios da associação dessa droga no tratamento do mesotelioma.