

Documento PTR n. 153 relativo a:

RALTITREXED

Gennaio 2012

RALTRITEXED

Indicazioni già inclusa in PTR

Trattamento palliativo del carcinoma del colon retto in stadio avanzato.

Nuova indicazione

In associazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti “naïve” con mesotelioma pleurico maligno non operabile.¹

L03AX16 – Altri immunostimolanti

Classe H – OSP

Prezzo

261,60 € (1 flac. 2 mg - prezzo al pubblico, fonte FARMADATI, aggiornamento n. 80 del 1 febbraio 2012)

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia di riferimento del mesotelioma pleurico maligno non operabile e non pretrattato con chemioterapia è rappresentato dalla combinazione cisplatino/pemetrexed. Altri trattamenti sono prescrivibili ai sensi dell'Allegato 1 della legge 648/96 e includono il carboplatino, il cisplatino e le antracicline.²⁻⁴

Meccanismo d'azione

Il raltitrexed è un analogo dell'acido folico. Agisce determinando una potente attività di inibizione verso l'enzima timidilato sintetasi.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La indicazione al trattamento in associazione con cisplatino nel mesotelioma pleurico maligno in fase metastatica, non operabile e non pretrattato con chemioterapia si basa sui dati di uno studio dell'EORTC e dell'NCI canadese in cui 250 pazienti con mesotelioma pleurico maligno in fase metastatica non operabile e non pretrattato con chemioterapia sono stati randomizzati ad un trattamento con cisplatino 80 mg/m² in monochemioterapia, o cisplatino 80 mg/m² e raltitrexed 3 mg/m² ogni 3 settimane.⁵ Tutti i pazienti, al momento di essere arruolati nello studio, dovevano presentare una diagnosi di mesotelioma pleurico maligno in fase metastatica, non dovevano essere candidati ad un trattamento chirurgico, non dovevano essere stati pretrattati con chemioterapia, dovevano avere un'età superiore ai 18 anni, adeguata riserva midollare, funzionalità epatica e renale. Obiettivo principale dello studio era la sopravvivenza; obiettivi secondari l'intervallo libero da progressione, la *response rate*, la qualità della vita e la tollerabilità. Dei 250 pazienti arruolati nello studio, 126 sono stati arruolati nel braccio del trattamento di combinazione

cisplatino/raltitrexed e 124 nel braccio di trattamento con cisplatino in monochemioterapia. E' stato osservato un vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti trattati con la combinazione cisplatino/raltitrexed rispetto ai pazienti trattati con solo cisplatino [11,4 mesi vs 8,8 mesi, p=0,048, HR=0,76 (CI 95%=0,58 - 1,00)]. E' stata osservata una *response rate* maggiore per i pazienti trattati con il trattamento di combinazione rispetto alla monochemioterapia [23,6% (IC 95%: 15,7% - 31,6%) vs 13,6% (7,0% - 20,2%)], seppure statisticamente non significativa (p=0,056), con un tempo mediano alla progressione rispettivamente pari a 5,3 e 4,0 mesi [HR=0,78 (IC 95%: 0,61 - 1,01), p=0,058].

Entrambi i trattamenti hanno dimostrato un effetto palliativo della chemioterapia, in particolare nel trattamento del sintomo dispnea, anche se non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti né per quanto riguarda i singoli item di valutazione della qualità della vita, né la valutazione complessiva della stessa.⁶

Sia il raltitrexed associato al cisplatino, sia il pemetrexed associato al cisplatino (ad oggi considerato lo standard terapeutico) sono stati confrontati con il solo cisplatino negli studi che hanno portato alla registrazione della indicazione terapeutica. Conseguentemente, anche se lo standard terapeutico ad oggi può essere considerato la combinazione cisplatino/pemetrexed, e non esistono studi di confronto tra cisplatino/pemetrexed e cisplatino/raltitrexed, le condizioni che hanno portato alla registrazione delle 2 combinazioni possono essere considerate simili, anche per quanto riguarda i periodi di pubblicazione dei lavori o i risultati (specie il dato di sopravvivenza) che indirettamente possono essere confrontati tra loro.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Costo della terapia (elaborato con riferimento al prezzo *ex factory* indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a considerevoli riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto).

La confezione disponibile in commercio di raltitrexed è costituita da 1 fiala contenente 2 mg di principio attivo al prezzo *ex factory* (IVA esclusa) di 118,90 €. Alla posologia raccomandata di 3 mg/m² ogni 3 settimane, per un paziente adulto di sesso maschile di corporatura media¹, sono necessarie 3 confezioni per un costo totale di 356,70 €. Il trattamento di riferimento a base di pemetrexed prevede la somministrazione di 500 mg/m² ogni 21 giorni. La confezione disponibile in commercio costituita da 1 fiala contenente 500 mg ha un prezzo *ex factory* (IVA esclusa) di 1445,00 €.

Per lo stesso paziente di riferimento, una somministrazione richiede l'uso di 2 confezioni per un costo totale di 2890,00 €.

Sicurezza

L'aggiunta del raltitrexed alla chemioterapia con solo cisplatino ha determinato solo un modesto aumento della tossicità rispetto alla monochemioterapia, non significativo né da un punto di vista clinico, né da un punto di vista statistico.

CONCLUSIONI

I dati relativi alla combinazione cisplatino/raltitrexed - per quanto difficilmente trasferibili alla pratica clinica in ragione del mancato confronto con lo standard terapeutico attuale – dimostrano un ruolo positivo del farmaco in termini di sopravvivenza, tollerabilità e rapporto costo/efficacia. La CRF pertanto esprime parere favorevole all'estensione delle indicazioni del raltitrexed nel trattamento del mesotelioma pleurico maligno non pretrattato con chemioterapia e non candidato a chirurgia.

BIBLIOGRAFIA

1. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 27 luglio 2011 (G.U. n. 143 del 22-06-2011).
2. Farmaci off label. Allegato 1, legge 648 del 1996. Farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2012. http://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf
4. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Syrnanowsky 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: 2636-44.
5. Van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an Intergroup Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-89.
6. Bottomley A, Gaafa R, Manegold C, et al. 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; 24: 1435-42.

¹ 70 kg per 176 cm di altezza.