



Assessorato alla Sanità

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

TEMOZOLOMIDE

Settembre 2005

TEMOZOLOMIDE

Indicazioni terapeutiche registrate

Glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo terapia standard.

La temozolomide (TMZ) è un agente alchilante orale della famiglia delle triazine, chimicamente correlato alla dacarbazina.

Evidenze disponibili per il farmaco

Si possono suddividere in quelle riguardanti le indicazioni registrate (a, b) e altre, riguardanti una condizione attualmente in corso di esame da parte dell'EMeA (c), e quindi da considerare tra gli usi non autorizzati (*off-label*).

a) Glioma maligno in recidiva o progressione

L'efficacia clinica della Temozolomide nel glioblastoma multiforme alla prima ricaduta dopo intervento chirurgico e radioterapia è stata studiata in uno studio clinico randomizzato di fase II nel quale la temozolomide era confrontata con la procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea)¹. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico.

	Procarbazina	Temozolomide
PFS* 6 mesi	8%	21%
OS** 6 mesi	44%	60%

* *Progression-Free Survival*

** *Overall Survival*

In questo studio randomizzato, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per la temozolomide che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato $p = 0,008$) con una PFS rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank $p = 0,0063$). La sopravvivenza mediana per la temozolomide e la procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank $p = 0,33$). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio della temozolomide (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato $p = 0,019$). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS (*Karnofsky Performance Score*) di 80 o migliore. I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per la temozolomide rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (diminuzione di KPS a < 70 , o un calo di almeno 30 punti). I tempi medi di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per la temozolomide che per la procarbazina (test log rank $p = < 0,01$ a 0,03). La progressione di malattia è associata con un rapido deterioramento della QoL (*Quality of Life*). I pazienti trattati con TMZ che vanno in RC (*Complete Response*), RP (*Partial Response*) o SD (*Stable Disease*) hanno una QoL migliore che dura più a lungo rispetto ai pazienti trattati con procarbazina².

b) Astrocitoma anaplastico

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia della temozolomide nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la sopravvivenza libera dalla progressione a 6 mesi è stata pari al 46 %⁵. La sopravvivenza mediana libera dalla progressione è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda l'istologia della popolazione eleggibile, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

c) Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Il glioblastoma (GBM) è la forma più frequente di tumore cerebrale primitivo nell'adulto incidenza 7:100000 ed è associata ad una cattiva prognosi. La mediana di sopravvivenza è generalmente inferiore ad 1 anno dalla diagnosi. Fino ad oggi la terapia standard è stata la resezione chirurgica seguita da radioterapia (RT). La radioterapia postchirurgica ha dimostrato 30 anni fa di migliorare la sopravvivenza da 4 ad 8 mesi. Diversi trials hanno investigato la terapia sistemica adiuvante a base di nitrosurea, senza evidenziare un incremento di sopravvivenza statisticamente significativo rispetto alla sola RT. Una metanalisi che ha preso in considerazione 12 studi controllati randomizzati di terapia adiuvante nei tumori cerebrali di alto grado (63% GBM), ha dimostrato un aumento significativo del 5% di sopravvivenza a due anni rispetto alla sola radioterapia (20% vs 15%)³.

Più recentemente l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e il Brain Tumor and Radiotherapy Groups e il National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) hanno condotto uno studio randomizzato, multicentrico (85 centri) di fase III per confrontare questo nuovo regime concomitante versus la sola radioterapia in pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma.

Lo studio EORTC/NCIC ha randomizzato 573 pazienti di età media 56 anni di cui l'84 % era stato sottoposto a chirurgia debulking. Con un follow-up mediano di 28 mesi la sopravvivenza mediana era di 14,6 mesi nel braccio sperimentale versus 12,1 mesi nel braccio con solo radioterapia. La sopravvivenza a due anni era 26,5% nel braccio RT+TMZ versus 10 % nel braccio solo RT. Il trattamento concomitante è ben tollerato con solo il 7% di tossicità ematologica di grado 3-4.

	Solo radioterapia	Radioterapia + TMZ
Sopravvivenza Mediana	12,1 mesi	14,6 mesi
Sopravvivenza a 2 anni	10,4 %	26,5%

Questo trial prospettico randomizzato è il primo ad aver dimostrato un beneficio di sopravvivenza statisticamente significativo in pazienti con nuova diagnosi di GBM⁴.

Conclusioni

Nel glioblastoma e nell'astrocitoma anaplastico in recidiva o progressione, le evidenze della letteratura consistono in uno studio di fase II randomizzato (glioblastoma) e di uno studio di fase II multicentrico e prospettico (astrocitoma anaplastico).

Tali evidenze, benché limitate, dimostrano una superiorità di Temozolomide rispetto alla procarbazine nel glioblastoma multiforme e una sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi nel 46% dei casi trattati.

In considerazione della gravità e della cattiva prognosi di questa patologia e della assoluta mancanza di farmaci alternativi di pari attività o efficacia, i dati di letteratura disponibili ne giustificano l'inserimento nel Prontuario Terapeutico Regionale con le indicazioni registrate.

Ad oggi, non sono disponibili dati a sostegno dell'utilizzo della temozolomide nei tumori cerebrali secondari, nei quali l'uso della temozolomide non è giustificato.

Bibliografia

- 1) Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer 2000;83:588-93.
- 2) Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2000;18:1481-91.
- 3) Steward LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. Lancet 2002; 359:1011-1018.
- 4) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005; 352; 987-996.
- 5) Yung WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol. 1999; 17:2762-71