



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Pemetrexed
Tumore del polmone
Non Small Cell Lung Cancer, non squamoso
(mantenimento dopo I° linea)

Raccomandazioni evidence-based

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 38
Aggiornamento dicembre 2014

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi, *Oncologia, Ausl Piacenza*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Frassoldati Antonio - *Oncologia, Arcispedale S. Anna - Cona Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Az. Ospedaliero-Universitaria Bologna*

Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

.....

© Regione Emilia-Romagna 2014

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Pemetrexed - Tumore del polmone, NonSmall Cell Lung Cancer (NSCLC), non squamoso, mantenimento dopo I° linea. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, ottobre 2014. Aggiornamento dicembre 2014*

*Grefo - raccomandazioni evidence based
Pemetrexed*

**Tumore del polmone, Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), non squamoso,
mantenimento dopo I° linea
dicembre 2014**

Indicazioni registrate EMA/AIFA

ALIMTA in associazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.

Alimta è indicato come **monoterapia** per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino.

ALIMTA è indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino (regimi con* o senza** pemetrexed), è raccomandabile l'utilizzo di pemetrexed come monoterapia?

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino (regimi con o senza pemetrexed), il pemetrexed in monoterapia **può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di pemetrexed in monoterapia **intorno al 50%** dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo 4 cicli di chemioterapia di induzione (con* o senza** pemetrexed).

* regimi di induzione con pemetrexed, vedi PARAMOUNT trial (cisplatino + pemetrexed)

** regimi di induzione senza pemetrexed, vedi JMEN trial (docetaxel+carboplatino; docetaxel+cisplatino; paclitaxel+carboplatino; paclitaxel+cisplatino; gemcitabina+carboplatino; gemcitabina+cisplatino).

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino (regimi con* o senza** pemetrexed), è raccomandabile l'utilizzo di pemetrexed come monoterapia?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Di seguito si riportano gli studi principali che hanno valutato la terapia di mantenimento con pemetrexed **dopo una terapia di induzione con cisplatino e pemetrexed** o dopo **una terapia di induzione non comprendente pemetrexed**.

Mantenimento con pemetrexed **dopo una terapia di induzione con cisplatino e pemetrexed** **Paz-Ares et al. 2013 (PARAMOUNT)**

Studio di fase III, in doppio cieco, multicentrico, randomizzato verso placebo, in cui 939 pazienti PS 0-1 affetti da NSCLC, non squamoso, localmente avanzato o metastatico, dopo 4 cicli di chemioterapia di induzione con cisplatino (75mg/mq gg 1 ogni 21) e pemetrexed (500 mg/mq gg1 ogni 21), qualora la malattia fosse risultata in risposta o stabile (539) venivano randomizzati (2:1) a pemetrexed (500 mg/mq gg1 ogni 21- 359) o placebo (180) come mantenimento. I due bracci erano ben bilanciati: età mediana 61 anni, il 59% di sesso maschile, il 94% di origine caucasica, il 32% con PS 0, il 91% con malattia in stadio IV, l'86% aveva un adenocarcinoma e il 43% aveva ottenuto una risposta completa o parziale (RC/RP) dopo la fase di induzione. Obiettivo principale dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS); secondari la sopravvivenza globale (OS) e la tossicità. Dopo un followup mediano di 24.3 mesi, i pazienti sottoposti a pemetrexed hanno avuto un allungamento significativo della PFS: 4.4 mesi vs 2.8 mesi (HR 0.60 P<.001) come anche della sopravvivenza globale 13.9 vs 11.0 mesi (HR 0.78, P=.0195). La sopravvivenza a un anno è stata del 58% con pemetrexed rispetto al 45% con placebo, e a due anni del 32% rispetto al 21%. La terapia con pemetrexed rispetto al placebo ha comportato un aumento significativo della tossicità di grado 3-4, in particolare anemia, neutropenia e "fatigue", che ha riguardato complessivamente meno del 7% della popolazione in studio. Ci sono stati 3 casi di decesso correlati al farmaco: 1 a pemetrexed (plomonite) e due a placebo (non ben descritte). L'aumento dei cicli di mantenimento con pemetrexed ha determinato un aumento di tossicità ematologica, in particolare di neutropenia.

Validità interna: niente da rilevare

Coerenza tra studi: unico studio di fase III disponibile

Trasferibilità nella pratica clinica: studio condotto su una popolazione altamente selezionata, in cui non è noto il vantaggio che si potrebbe avere con il rechallenge del farmaco in studio alla progressione.

Mantenimento con pemetrexed o dopo **una terapia di induzione non comprendente pemetrexed**.

Ciuleanu Lancet 2009 (Studio JMEN)

Lo studio principale di mantenimento con pemetrexed dopo chemioterapia di induzione (almeno 4 cicli) a base di platino non comprendente pemetrexed è un RCT in doppio cieco che ha incluso 663 pazienti con NSCLC metastatico, stadio III b o IV, randomizzati (2:1) a ricevere pemetrexed (500 mg/m²) +best supportive care (BSC) (441 pz) versus placebo +BSC (222 pz) in cicli

da 21 gg fino a progressione di malattia. Tutti i pazienti ricevevano Vit. B₁₂, acido folico e desametasone come terapia di supporto. La randomizzazione era stratificata rispetto ad alcuni fattori prognostici: stadio della malattia (IIIb vs IV), ECOG PS (0 vs 1), sesso (maschi vs femmine), migliore risposta verso la terapia di induzione (risposta completa o parziale vs malattia stabile), regimi non a base di platino nella terapia di induzione (gemcitabina vs paclitaxel vs docetaxel). Era previsto il mascheramento della sequenza di randomizzazione (allocation concealment) e la valutazione degli esiti è avvenuta sulla popolazione Intention to treat. I pazienti inclusi nello studio, da marzo 2005 a giugno 2007, erano ben bilanciati fra i due gruppi, prevalentemente maschi di etnia caucasica, per tre quinti con PS: 1, per un terzo di età superiore ai 65 anni, con istologia prevalentemente non squamosa e con storia di abitudine al fumo per circa il 70%. I regimi chemioterapici di induzione comprendevano: docetaxel+carboplatino (5-3%); docetaxel+cisplatino (2%); paclitaxel+carboplatino (30-27%); paclitaxel+cisplatino (6-9%); gemcitabina+carboplatino (24-22%); gemcitabina+cisplatino (33-38%). Il follow-up mediano è stato di 11,2 mesi per il gruppo pemetrexed e di 10,1 mesi per il gruppo placebo. L'esito principale dello studio, la **PFS** su tutta la popolazione è risultata significativamente più alta nel gruppo pemetrexed che nel gruppo placebo, rispettivamente 4.3 mesi vs 2.6 mesi (HR=0.50; IC95%: 0.45-0.61; p< 0.0001). Il dato della PFS è stato confermato anche dall'analisi del gruppo di revisione indipendente (4 mesi vs 2 mesi; HR=0.60; IC95%: 0.49-0.73; p< 0.0001). La mediana della **sopravvivenza globale**, sempre sulla popolazione complessiva, è risultata più alta nel gruppo pemetrexed, 13.4 mesi, vs 10.6 mesi nel gruppo placebo (HR=0.79; CI95%: 0.65-0.95, p=0.012). Il **tasso di risposta**, valutato dallo sperimentatore, è risultato più alto nel gruppo pemetrexed che in quello placebo (rispettivamente 6.8% vs 1.8%; p=0.005), la revisione indipendente delle immagini ha confermato tale risultato (rispettivamente 3.4% vs 0.5%; p=0.042). Per quanto riguarda **l'analisi per sottotipo istologico**, il miglioramento sia in termini di PFS che di OS è maggiore sulla popolazione selezionata per istologia non squamosa, **PFS** (valutata dallo sperimentatore): 4.5 mesi nel gruppo pemetrexed e 2.6 mesi nel gruppo placebo con HR=0.44 (0.36-0.55) e **OS** (valutata dallo sperimentatore): 15.5 mesi nel gruppo pemetrexed vs 10.3 mesi nel gruppo placebo con HR= 0.70 (0.56-0.88). Nella popolazione ad istologia squamosa la PFS nel gruppo pemetrexed è stata di 2.8 mesi vs 2.6 mesi del gruppo placebo con HR=0.69 (95% CI: 0.49-0.98), le differenze tra i due gruppi in termini di OS non sono state statisticamente significative (pemetrexed 9.9 mesi vs placebo 10.8 mesi, HR 1.07; 95%CI: 0.77-1.50). Per quanto riguarda il profilo di tossicità, gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati significativamente più alti nel gruppo pemetrexed che in quello placebo (16% vs 4%, p<0.0001), fra cui **"fatigue"** (rispettivamente 24% e 5%, p= 0.001) e **neutropenia** (pemetrexed 6% vs placebo 0, p=0.006), tre pazienti nel gruppo pemetrexed hanno avuto neutropia febbrile. **L'anemia**, di tutti i gradi, è stata riportata nel 15% per il gruppo pemetrexed e 5% nel gruppo placebo, un maggior numero di pazienti nel gruppo pemetrexed ha ricevuto trasfusioni (10% vs 3%, p= 0.003) e agenti stimolanti l'eritropoiesi (6% vs 2%, p=0.017). La **neuropatia sensoriale**, di tutti i gradi, è stata più frequentemente riportata nel gruppo pemetrexed. Il tasso di accesso ospedaliero per eventi avversi è stato più alto nel gruppo pemetrexed (4%) che nel gruppo placebo (0). L'incidenza di interruzione di terapia per eventi avversi è stata più alta nel gruppo pemetrexed 4.8% vs placebo (1.4%), p=0.027. Relativamente alla terapia di mantenimento a lungo termine, non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza nei pazienti che avevano ricevuto più di 6 cicli di terapia rispetto a quelli che ne avevano ricevuto 6 o meno.

QUALITA' DELLE EVIDENZE

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel MODERATA.**

Il Panel non ha votato separatamente i due setting di mantenimento, dopo chemioterapia a base di platino comprendenti pemetrexed o meno, ma ha valutato le evidenze disponibili per entrambi i setting formulando una raccomandazione unica.

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

*Bilancio
Benefici rischi*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**. (votazione: 10 favorevole).

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**. (votazione: 9 positiva debole, 1 positiva forte).

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino (regimi con* o senza** pemetrexed), il pemetrexed in monoterapia **può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di pemetrexed in monoterapia **intorno al 50%** dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo 4 cicli di chemioterapia di induzione (con* o senza** pemetrexed).

* regimi di induzione con pemetrexed, vedi paramount trial (cisplatino + pemetrexed)

** regimi di induzione senza pemetrexed, vedi JMEN trial (docetaxel+carboplatino; docetaxel+cisplatino; paclitaxel+carboplatino; paclitaxel+cisplatino; gemcitabina+carboplatino; gemcitabina+cisplatino).

Bibliografia

EMA. EPAR Assessment Report : ALIMTA.
Procedure No.: EMEA/H/C/000564/II/0033.
22 September 2011 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000564/WC500118770.pdf)

Paz-Ares LG et Al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2895-2902.

Gridelli C. Paz-Ares LG. The PARAMOUNT study and the re-challenge chemotherapy issue in advanced non-small cell lung cancer. Letter to the Editor. *European Journal of Cancer* (2013) Article in press
Gridelli et Al. Resource Use, and Quality of Life in PARAMOUNT A Phase III Study of Maintenance

Pemetrexed Versus Placebo after Induction Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Thorac Oncol.* 2012;7: 1713-1721

Ciuleanu T. et Al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta ★★★★★
moderata ★★★★★
bassa ★★★★★
Molto bassa ★★★★★

Valutazione benefici/rischi:

☺ favorevole
☹ incerto
☹ sfavorevole

● **PS:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].
● As published in *Am. J. Clin. Oncol.*: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di pemetrexed in monoterapia per il mantenimento
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione