

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

PEMETREXED

Aprile 2008
Luglio 2009

Pemetrexed

Indicazioni registrate

Pemetrexed in combinazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pretrattato con chemioterapia; pemetrexed in monochemioterapia è inoltre indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti con neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzata o metastatica, già trattata con una precedente linea chemioterapica.

Nuova indicazione terapeutica: in combinazione 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.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

1) Trattamento del mesotelioma pleurico o peritoneale non operabile

I trattamenti alternativi alla combinazione cisplatino/pemetrexed ad oggi disponibili sono trattamenti in monochemioterapia con cisplatino, carboplatino, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ciclofosfamide o ifosfamide. Il tasso di risposta descritto per tutti i trattamenti in monochemioterapia varia tra un 10% ed un 20%, con un tempo mediano alla progressione di 3-6 mesi, ed una sopravvivenza mediana di 8-10 mesi¹.

2) Trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad un trattamento di I linea

Il trattamento chemioterapico di riferimento è il docetaxel in monochemioterapia, somministrato nella sua schedula ogni 21 giorni (trattamento di riferimento in letteratura), o nelle schedule di somministrazione settimanale. Il tasso di risposta riportato in letteratura per questi trattamenti è pari al 6%-9%, con un tempo mediano alla progressione pari a 2-4 mesi ed una sopravvivenza mediana variabile tra 6 e 10 mesi²⁻⁶.

Ulteriore strategia di trattamento è rappresentata da un trattamento in monoterapia con erlotinib, inibitore dell'Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR), per il quale è stato riportato un tasso di risposta del 9%, un tempo mediano alla progressione di 2 mesi ed una sopravvivenza mediana di 7 mesi⁷.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

1) Trattamento del mesotelioma pleurico o peritoneale non operabile

In uno studio di fase III⁸ sono stati valutati efficacia e tollerabilità di un trattamento di associazione con cisplatino 75mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² rispetto al solo cisplatino 75mg/m². 448 pazienti sono stati arruolati nello studio e randomizzati tra le 2 strategie di trattamento (226 pazienti trattati con cisplatino-pemetrexed e 222 pazienti trattati con solo cisplatino). La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con cisplatino e pemetrexed è stata pari a 12,1 mesi rispetto a 9,3 mesi dei pazienti trattati con solo cisplatino (p=0,02 al Log-Rank test). Il tasso di risposta dei pazienti trattati con cisplatino e pemetrexed è stata pari a 41,3% rispetto a 16,7% dei pazienti trattati con solo cisplatino (p<0,0001 al test esatto di Fisher), con un tempo mediano alla progressione rispettivamente pari a 5,7 mesi e 3,9 mesi (p=0,001 al Log-Rank test). Il trattamento di combinazione nel complesso è risultato più tossico rispetto alla monochemioterapia, secondo quanto illustrato in tabella, anche se la tossicità clinicamente significativa (neutropenie febbrili in particolare) è stata nel complesso non differentemente significativa tra i 2 bracci di trattamento (vedi tabella).

Tossicità di grado III-IV maggiore	Cisplatino-Pemetrexed (%)	Cisplatino (%)	Significatività statistica (Test esatto di Fisher)
Leucopenia	17.7	0.9	p<0,001
Neutropenia	27.9	2.3	p<0,001
Piastrinopenia	5.8	0	p<0,001
Nausea/Vomito	14.6	6.3	p=0,005
Neutropenia febbrile	1.8	0	p=0,123
Infezioni con neutropenia G3-4	1.3	0	p=0,248

2)Trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad un trattamento di I linea.

In uno studio di fase III disegnato secondo il modello di non-inferiorità, sono state valutate efficacia e tollerabilità di un trattamento con pemetrexed 500 mg/m² ogni 21 giorni rispetto ad un trattamento con docetaxel 75 mg/m² ogni 21 giorni⁹. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti per quanto riguarda la sopravvivenza mediana (8,3 mesi vs 7,9 mesi rispettivamente per pemetrexed e docetaxel), tasso di risposta (9,1% vs 8,8% rispettivamente per pemetrexed e docetaxel) e tempo mediano alla progressione (2,9 mesi per entrambi i bracci di trattamento). La tossicità tra i 2 bracci di trattamento è stata significativamente differente, secondo quanto illustrato in tabella.

Tossicità di grado III-IV maggiore	Pemetrexed (%)	Docetaxel (%)	Significatività statistica
Neutropenia	5,3	40,2	p<0,001
Piastrinopenia	1,9	0,4	p=0,116
Neutropenia febbrile	1,9	12,7	p<0,001
Infezioni con neutropenia G3-4	0	3,3	p=0,004

3) Trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.

La nuova indicazione terapeutica è stata valutata dal Panel GREFO, che ha suddiviso i pazienti potenzialmente candidabili al trattamento in 3 sottogruppi. Per ognuno di essi è stata formulata una raccomandazione che qui si riporta in maniera sintetica. Per ulteriori dettagli si rimanda al documento finale GREFO sul pemetrexed in prima linea nel NSCLC10. **Sottogruppo 1:** pazienti NON anziani (età < 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1): il pemetrexed in associazione a cisplatino, in prima linea, può essere utilizzato (rapporto beneficio/rischio favorevole e forza delle raccomandazioni positiva debole). **Sottogruppo 2:** anziani (età ≥ 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1): il pemetrexed in associazione a cisplatino, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato (rapporto beneficio/rischio incerto e forza delle raccomandazioni negativa debole). **Sottogruppo 3:** pazienti non in buone condizioni generali (PS ≥ 2): il pemetrexed in associazione a cisplatino in I° linea, NON deve essere utilizzato (rapporto beneficio/rischio incerto/sfavorevole e forza delle raccomandazioni negativa forte)

Conclusioni

I dati di efficacia e tollerabilità di pemetrexed (in associazione a cisplatino nel mesotelioma, ed in monochimioterapia nel trattamento di II linea del NSCLC) sono sufficienti a favorire l'inserimento della molecola unicamente con la indicazione al trattamento del mesotelioma pleurico, mentre permangono perplessità riguardo ad un suo inserimento con la indicazione al trattamento di II linea delle neoplasie polmonari NSCLC. Nello specifico, nel trattamento del mesotelioma, la maggiore efficacia del trattamento di combinazione espressa in termini di sopravvivenza mediana, tasso di risposta e tempo mediano alla progressione è sufficiente a giustificare l'aumento della tossicità del trattamento di combinazione ed i costi significativamente superiori per il trattamento di combinazione rispetto alla monochimioterapia. Per quanto riguarda il trattamento di II linea del NSCLC, l'aumento significativo dei costi, in ragione di una attività/efficacia comparabili, non giustifica un impiego della molecola se non nei pazienti con PS 0-1 candidabili a una seconda linea di chemioterapia, non candidati al trattamento con docetaxel. In sintesi, la nuova indicazione terapeutica nel trattamento di prima linea nel NSCLC è da intendersi inclusa nel PTR alle condizioni previste dalla scheda GREFO e sinteticamente riportate nella sezione delle evidenze disponibili (punto 3) della presente scheda. Nei casi in cui il clinico ritenga di ricorrere al pemetrexed in un paziente con le caratteristiche del sottogruppo 3, la richiesta va corredata da una relazione clinica circostanziata che funge da RMP (richiesta motivata personalizzata).

Bibliografia

1. Steele JPC, Klabatsa A. Chemotherapy options and new advances in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2005; 16: 345-351.
2. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. J Clin Oncol 2004; 22: 330-353.
3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf
4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

5. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
6. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (11): 1377-1382.
7. Shepherd FA, Rodriguez Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2005; 353-123-132.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Syrmanowsky J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesotelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-2644.
9. Hanna N, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
10. Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO). Pemetrexed (ALIMTA®). Scheda di raccomandazioni sull'utilizzo di farmaci oncologici. Luglio 2009.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 aprile 2008
Revisione approvata nella seduta del 16 luglio 2009