

Raccomandazioni d'uso

Tumore del polmone (Non Small Cell Lung Cancer)

Pemetrexed

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Arduzzi Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cau Roberto - *Medico di Medicina Generale, Ausl Bologna*
Cerioli Alessandra - *Rappresentante dei pazienti*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Govi Daniele - *Medico di Medicina Generale, Ausl Reggio Emilia*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maltoni Marco - *Medicina Palliativa, Ausl Forlì*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Polico Rolando - *Radioterapia, IRST Meldola (FC)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seragnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori GReFO (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Motola Domenico - *CRIVIF, Farmacologia, Università degli Studi di Bologna*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

Agenzia Sanitaria e Sociale regionale - Regione Emilia-Romagna

Rossana De Palma - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*
Alessandro Liberati - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *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*

Raccomandazioni d'uso n.1 - 1 Luglio 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009

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 del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici Emilia-Romagna. GReFO-ER. Pemetrexed. *Raccomandazioni sull'utilizzo nel tumore del polmone. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2009*

Premessa

Il presente documento sul pemetrexed nella terapia di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Indice

Abstract	pag. 5
Indicazioni registrate EMEA/AIFA	pag. 7
Metodologia seguita	pag. 7
1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili	
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del pemetrexed	
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del pemetrexed - Evidenze disponibili	
4. Valutazione della qualità delle evidenze	
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 11
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni	pag. 14
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 15
Considerazioni aggiuntive del panel	pag. 15
Implicazioni per la ricerca	pag. 16
Informazioni da fornire al paziente	pag. 16
Bibliografia	pag. 17

Tumore del polmone: pemetrexed (ALIMTA®)

Quesito clinico

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose è raccomandabile la chemioterapia di I° linea con pemetrexed associato a cisplatino?

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. pazienti NON anziani (età < 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
2. anziani (età ≥ 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
3. pazienti non in buone condizioni generali (PS ≥ 2)

Sottogruppo 1

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, non anziani (età < 70 aa), in buone condizioni generali, Performance Status 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, **il pemetrexed in associazione a cisplatino, in I° linea, può essere utilizzato.**

(Raccomandazione positiva debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto beneficio/rischio favorevole).

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente attorno ad un 30-50% dei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino.

La **qualità delle evidenze** è stata giudicata dal panel MODERATA per motivi di validità interna del principale studio disponibile (Scagliotti, JCO 2008), in quanto il dato di superiorità della sopravvivenza è stato ottenuto in un sottogruppo, la cui analisi non è stata pianificata a priori.

Qualità delle evidenze: **MODERATA**

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel FAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco). L'associazione pemetrexed-cisplatino ha dimostrato complessivamente la non inferiorità in termini di sopravvivenza globale rispetto al cisplatino-gemcitabina, e un guadagno di 1,4 mesi nell'istotipo adenocarcinoma, rispetto allo squamocellulare, su cui sembra invece agire sfavorevolmente. L'associazione pemetrexed-cisplatino è risultata meglio tollerata, con una riduzione del 2,4% di neutropenia febbrile, e più pratica e comoda all'uso, riducendo il numero di sedute di trattamento da due a una ogni 3 settimane.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 9

incerti 2

Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva
debole: 9

negativa
debole: 2

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Sottogruppo 2

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, anziani (età >70 aa), in buone condizioni generali, Performance Status 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, **il pemetrexed in associazione a cisplatino, in I° linea, NON dovrebbe essere utilizzato.**

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente attorno ad un 10-20% dei pazienti anziani candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino.

La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel BASSA per motivi di validità interna dello studio principale, in quanto il dato di superiorità della sopravvivenza è stato ottenuto in un sottogruppo, la cui analisi non è stata pianificata a priori, e per motivi di trasferibilità, dal momento che la popolazione studiata risulta più giovane (età mediana 61 anni) quindi poco rappresentativa di quella incontrata nella pratica clinica (nel 50% > a 70 aa).

Qualità delle evidenze: **BASSA**

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel complessivamente INCERTO, per la difficoltà a trasferire i risultati ottenuti su questa parte di popolazione che non appare adeguatamente rappresentata nello studio registrativo.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 1 incerti 10

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva debole 1 negativa debole: 10

Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE

Sottogruppo 3

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, NON in buone condizioni generali, performance status ≥ 2 , per i quali i dati disponibili suggeriscono di non utilizzare l'associazione di due farmaci ma di proporre la monoterapia, **il pemetrexed in associazione a cisplatino in I° linea, NON deve essere utilizzato.**

(Raccomandazione negativa forte basata sulla carenza di evidenze in questo setting di pazienti, con un rapporto beneficio/rischio incerto o sfavorevole).

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente inferiore al 5% dei pazienti con $PS \geq 2$.

Qualità delle evidenze: la valutazione NON è APPLICABILE, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere generalmente controindicata.

Qualità delle evidenze: **NON applicabile**

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel INCERTO/SFAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco) per l'assenza di dati sulla popolazione considerata a priori esclusa dallo studio principale per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

incerti 5 sfavorevoli 6

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO-SFAVOREVOLE**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA FORTE (votazione - vedi a fianco)

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE

Indicazioni registrate EMEA/AIFA

Mesotelioma Pleurico Maligno:

- ALIMTA in combinazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile.

Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule:

- ALIMTA 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.
- 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.

Metodologia seguita

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del pemetrexed
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del pemetrexed - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più comuni al mondo. L'istotipo non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85% e la sua sopravvivenza a 5 anni, considerati tutti gli stadi, varia dal 10 al 15%. Già alla diagnosi l'85-90% dei pazienti non può essere sottoposto a chirurgia potenzialmente curativa ed è destinato a terapia palliativa. I dati sulla sola terapia di supporto mostrano una sopravvivenza mediana di 4 mesi. I regimi a base di cisplatino (uno degli agenti, anche singolarmente, più studiato nel NSCLC) hanno aggiunto, nei pazienti con buon PS (0-1), 1,5-2 mesi di sopravvivenza mediana. Le associazioni e un miglioramento nella gestione e selezione dei pazienti hanno portato a una sopravvivenza mediana attorno ai 10 mesi. Anche il carboplatino, un derivato del platino, ha ottenuto

analoghi risultati. La meta-analisi di Ardizzoni et Al. ha dimostrato, però, migliori RR ed OS, senza aggravio di tossicità, per i regimi contenenti cisplatino. Pertanto, nei pazienti con buon PS, lo standard terapeutico è la doppietta con sali di platino, che, per lo meno in Europa, è rappresentato dal cisplatino. La discreta variabilità della sopravvivenza mediana del braccio di controllo nei diversi studi è attribuibile più alle caratteristiche della popolazione inclusa (differente per PS ed età) che non ai farmaci utilizzati. Le associazioni più recenti con farmaci di nuova generazione tra cui il pemetrexed ed il bevacizumab, farmaco a bersaglio molecolare anti-VEGF, hanno aggiunto al PS un altro criterio di selezione del paziente: l'istotipo.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul NSCLC più aggiornate al momento sono quelle NCCN (aggiornate mensilmente) ed ESMO (2008).

Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO sono aggiornate al 2003 per cui prendono in considerazione in prima linea solo le doppiette chemioterapiche con derivati del platino ed in seconda linea il Docetaxel, senza alcun riferimento a Pemetrexed ed ai farmaci a bersaglio molecolare.

Le linee-guida NCCN ed ESMO relative alla prima linea riassumono senza particolari commenti i risultati di tutti gli studi registrativi effettuati per i nuovi farmaci, non confrontando i risultati ottenuti e non ipotizzando strategie terapeutiche preferibili.

2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del pemetrexed

Il panel ha definito come rilevanti, da considerare in generale e in particolare in quanto espresso dagli studi, i seguenti outcomes:

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcome rilevanti la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la vali-

dazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità dei farmaci (acuta, tardiva e rischi mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., *Lancet Oncology* 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione l'outcome qualità della vita, ritenendola potenzialmente informativa, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

3. Sintesi dei benefici e dei rischi del pemetrexed - Evidenze disponibili

Per il pemetrexed è disponibile uno studio registrativo, di ampie dimensioni, in pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV, in prima linea (Scagliotti GV et Al. "Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. *JCO*, July 2008, Vol. 26 No. 21).

Lo studio di Scagliotti è un RCT con una ipotesi di non inferiorità; il delta di non inferiorità intorno al 15% in termini di sopravvivenza globale (OS), (limite di HR di mortalità = 1,176 quindi pari al 18% circa), è stato considerato, anche dal panel, accettabile per dimostrare la sovrapposibilità tra i due regimi terapeutici cisplatino-pemetrexed (CP) vs cisplatino-gemcitabina (CG).

Lo studio ha randomizzato 1.725 pazienti a pemetrexed+cisplatino verso cisplatino + gemcitabina, che rappresenta un numero di pazienti confrontabile a quello di alcune metanalisi pubblicate sulla stessa popolazione di pazienti, ad esempio:

1. Metanalisi che ha incluso **9 RCT** con **2.186** pazienti, confronto tra 2 doppiette chemioterapiche contenenti cisplatino: cisplatino-gemcitabina e cisplatino-vinorelbina. Gao G et al. "A meta-analysis of platinum plus

gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non small cell lung cancer": *Lung Cancer* 2009; doi: 10.1016/j.lungcan.2008.11.019

2. Metanalisi che ha incluso **7 RCT** con **1.559** pazienti, confronto tra schedule chemioterapiche differenti per durata. Lima JP et al. "Optimal duration of first line chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis": *Eur J Cancer* 2009; 45: 601-7
3. Metanalisi che ha incluso **48 trials** con **3.000** pazienti, confronto tra monoterapia con un farmaco a bersaglio molecolare (Gefitinib) e doppiette chemioterapiche contenenti cisplatino nella popolazione asiatica.

Chang CH et al. The safety and efficacy of gefitinib vs platinum-based doublets chemotherapy as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients in East Asia: a meta-analysis". *Lung Cancer* 2008; 62:242-52

4. Metanalisi che ha incluso **9 RCT** con **2.968** pazienti, confronto tra differenti doppiette chemioterapiche contenenti un derivato del platino: carboplatino o cisplatino Ardizzoni A et al. "Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis". *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 :847-857

Lo studio raggiunge l'obiettivo principale di dimostrare la non inferiorità in termini di sopravvivenza globale nella popolazione complessiva quando sottoposta a cisplatino-gemcitabina vs cisplatino-pemetrexed.

Lo studio evidenzia in una popolazione prevalentemente NON anziana (età<70) e in buone condizioni generali una sopravvivenza mediana (OS) di 10,3 mesi.

L'analisi per sottogruppi ha evidenziato un guadagno in sopravvivenza di 1,4 mesi (6 settimane) nei pazienti con istotipo non squamocellulare trattati con cisplatino-pemetrexed. Nell'ambito del miglior beneficio, il guadagno maggiore si è evidenziato nell'istotipo a grandi cellule (10,4 vs 6,7 mesi) che rappresenta una piccola quota (circa l' 8-9%) della popolazione generale affetta da NSCLC. Nell'istotipo squamocellulare si è mostrata una perdita di sopravvivenza della stessa entità che, pur non

Tabella 1. Studi disponibili

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Scagliotti et al. <i>JCO</i> 2008	pemetrexed + cisplatino	gemcitabina + cisplatino	Sopravvivenza globale	Sopravvivenza libera da progressione
Grønberg BH et al <i>JCO</i> 2009	pemetrexed + cisplatino	gemcitabina + cisplatino	Health related QoL	Sopravvivenza globale

Per i risultati, consultare tabelle 2-3 e 4-5

essendo statisticamente significativa, è stata alla base della mancata registrazione del farmaco per tutti i pazienti.

I pazienti che hanno terminato il trattamento sono stati 610 su 1.725 (33,3%). Le morti tossiche sono state poche in entrambi i bracci di trattamento (1,0% per CP e 0,7% per CG).

La tossicità più riscontrata è stata quella ematologica, per la quale la doppietta con il farmaco sperimentale pemetrexed è risultata più tollerabile rispetto al braccio con cisplatino-gemcitabina con una riduzione dell'11,6% della neutropenia, del 4,3% dell'anemia e dell'8,6% della trombocitemia. Tali differenze sono ascrivibili principalmente a dati di laboratorio, che sembrano non inficiare il proseguimento della chemioterapia che risulta somministrata in entrambi i bracci con un numero mediano di 5 cicli, con il mantenimento di una buona intensità di dose.

Il dato più rilevante dal punto di vista clinico è stata la riduzione del 2,4% della neutropenia febbrile, oltre alla minor necessità di ricorrere a trasfusioni ed ad utilizzo di fattori di crescita. L'incidenza della tossicità renale acuta, invece, è stata rilevata in circa l'1% dei pazienti in più nel gruppo pemetrexed rispetto al gruppo cisplatino-gemcitabina, differenza statisticamente significativa anche se di frequenza piuttosto bassa (0,7% vs 0,0%).

Per quanto attiene alla praticità e comodità d'uso, lo schema a base di pemetrexed risulta più vantaggioso in quanto somministrato in un unico giorno ogni 3 settimane, mentre lo schema a base di gemcitabina richiede due sedute di terapia ogni 3 settimane. D'altra parte la chemioterapia con gemcitabina non richiede la premedicazione con vit. B 12 e folati, necessaria invece in associazione a pemetrexed.

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato di fase III (Grønberg BH *et al.* Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO 2009) che ha confrontato lo schema terapeutico a base di pemetrexed + carboplatino vs gemcitabina + carboplatino, in prima linea in pazienti con NSCLC in stadio IIIB o IV, che ha valutato come esito principale la qualità della vita e come secondario la sopravvivenza globale.

Lo studio, condotto su 436 pazienti, non ha dimostrato differenze significative fra i due schemi terapeutici sull'esito della qualità della vita, né in termini di sopravvivenza globale. Anche questo studio ha analizzato la sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti con istotipo non squamoso (adenocarcinoma e grandi cellule) ma senza rilevare differenze significative fra i due gruppi di trattamento (per i dati analitici e la valutazione della qualità delle evidenze vedi tabelle 2-5 a pag. 8 e 9).

Il panel ha inoltre considerato molto positivo il dato presentato recentemente all'ASCO 2009 (abstract CRA8000) in cui il mantenimento con pemetrexed vs placebo dopo chemioterapia di prima linea a base di platino ha dimostrato una OS significativamente migliore (13,4 vs 10,6 mesi; HR 0,79; $p=0,012$) e un miglioramento nella PFS ($p<0,00001$). Anche in questo studio l'analisi predefinita per istotipo ha confermato nei non-squamosi una differenza a favore di pemetrexed sia per la PFS che per la sopravvivenza (di circa 5 mesi), mentre il risultato è negativo con pemetrexed nei pazienti con istotipo squamoso per entrambi gli end-points.

4. Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE.

- Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Riguardo alla validità interna dello studio principale (Scagliotti *et al.* JCO 2008) è opportuno effettuare alcune considerazioni su:

1. *studio di non inferiorità*: il margine di HR=1,176 è considerato accettabile da un punto di vista clinico per accettare la sovrapponibilità fra i due regimi terapeutici;

2. *analisi per sottogruppi*: da quanto si evince dallo studio pubblicato, l'analisi relativa al sottogruppo istologico (squamoso vs non squamoso) è riportato come definito a priori (prespecified), sebbene non rientri fra i fattori di stratificazione della randomizzazione su cui viene detto che si basa l'analisi per sottogruppi.

Nel paragrafo statistical analyses infatti viene detto che "Prespecified analysis of overall survival by random assignment factors included age, group, race, smoking status, and histology".

Mentre la randomizzazione (study design and treatment plan) stratificata viene definita "according to disease stage (IIIB-IV), performance status (0-1), history of brain metastases (yes - no), sex (m-f), pathologic diagnosis (histologic - cytologic), and investigative center. Vi è quindi una qualche differenza nei sottogruppi individuati che potrebbe essere dovuta al modo di riportare il lavoro svolto (reporting) e non essere un difetto metodologico.

Il fatto che l'istotipo non fosse incluso tra i fattori di stratificazione indica che, al momento in cui è stato disegnato lo studio, non vi era consapevolezza sul possibile impatto prognostico/predittivo di questo dato. Pertanto è presumibile che l'analisi in base all'istotipo sia stata pianificata a studio già iniziato in seguito alla presentazione dei primi dati sulla diversa espressione della TS nei vari istotipi. Non sono comunque state trovate evidenze documentali

che attestino con certezza la pianificazione a priori dell'analisi per sottogruppo istologico. Gli Autori stessi concludono la discussione dell'articolo evidenziando comunque i limiti dei risultati per sottogruppi istologici: "*These results are hypothesis generating and warrant a prospective study that is specifically designed to evaluate histology findings...*" (Scagliotti, JCO, 2008)

Altre considerazioni sulla qualità delle evidenze

Trasferibilità nella pratica clinica: la popolazione studiata è caratterizzata da una età mediana di **61** anni, con una percentuale di pazienti di età ≥ 65 del 37-32% (nei due bracci), nel 64% dei casi con PS 1 e 36% PS = 0.

Le informazioni provenienti dal registro tumori di Modena (dati al 2006) indicano che l'età mediana alla diagnosi è di **72 e 74** anni rispettivamente negli uomini e nelle donne. Il periodo di maggior incidenza è tra i 65 e gli 84 aa, con il tasso più alto di 157,75/100.000 ab tra i 75-79 aa.

Questo comporta una certa difficoltà a trasferire nella pratica clinica i dati dello studio in cui la popolazione maggiormente studiata risulta più giovane e con un PS diverso.

Il panel mette in evidenza che i dati riportati nel Registro Tumori di Modena si riferiscono a tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC, sia quelli candidabili alla doppietta chemioterapica che non. La popolazione della provincia di Modena affetta da tumore polmonare è caratterizzata da un'età mediana alla diagnosi di 72-74 anni che appare pertanto più alta di quella riportata nello studio (61 anni), dove sono rappresentati solo i pazienti con PS 0-1 e quindi per definizione in grado di sopportare una doppietta chemioterapica contenente un derivato del platino. I pazienti che non soddisfano i criteri di inclusione specificati dallo studio sono pazienti trattabili con monochemioterapia o con la migliore terapia di supporto.

Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, il Performance Status (PS) è usato per stimare la prognosi, così come il potenziale beneficio di un trattamento e la sua tollerabilità. Pertanto i pazienti candidabili alla doppietta sono identificabili come i pazienti in buone condizioni generali (performance status 0-1), con ridotte comorbidità (senza problemi cardiovascolari, diabete ...) e buona funzionalità renale (valori di creatinina accettabili), senza riferimenti all'età. L'età, in particolare quella anziana, non è un fattore prognostico o predittivo di risposta; però con l'aumentare dell'età aumenta la possibilità di comorbidità e con queste la maggior suscettibilità agli effetti tossici farmaco-indotti. Nei pazienti con $PS \geq 2$ il beneficio della chemioterapia è incerto e sono solitamente candidati ad una monochemioterapia o alla solo terapia di supporto.

Poiché l'età mediana riportata nel Registro Tumori e quella dei pazienti in studio, per le

motivazioni su spiegate, non sono direttamente confrontabili, emerge la problematica della trasferibilità del dato per il setting di pazienti anziani (oltre i 70 anni) in buone condizioni generali (PS 0-1) per i quali il trattamento standard continua ad essere la monochemioterapia.

Coerenza tra studi: è disponibile un ulteriore studio nello stesso setting di pazienti di minori dimensioni che valuta la qualità della vita come endpoint principale, che non ha mostrato un vantaggio di sopravvivenza globale nel sottogruppo istologico non squamoso. I dati di sopravvivenza libera da progressione non sono disponibili. Il panel non ha ritenuto di ridurre la qualità dell'evidenza per l'eterogeneità fra i due studi.

Analisi per sottogruppi prespecificata ma che non rappresenta un fattore di stratificazione della randomizzazione

L'analisi per istotipi eseguita post hoc ha mostrato un aumento significativo di sopravvivenza nei pazienti affetti da adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule, con una tendenza ad un peggiore risultato nei carcinomi a prevalenza squamocellulare. Questo dato è coerente con quello riscontrato in altri 6 studi randomizzati con pemetrexed (4 di fase III e 2 di fase II, rispettivamente 2 in pz naive e 4 in pz pretrattati). Analisi di sottogruppo retrospettive condotte nell'ambito di questi studi indicano, nei pazienti trattati con pemetrexed, una prognosi migliore dei pazienti con istotipo non squamoso almeno in 5 studi su 6. Questa differenza di prognosi non è osservabile invece nei bracci di controllo sottoposti a diverso trattamento o in altri studi ove la chemioterapia utilizzata non era a base di pemetrexed. Questa affermazione trova una plausibilità biologica nel dato che i tumori a cellule non squamose possiedono livelli di TS, principale target di azione del pemetrexed, meno elevati. Questi studi hanno correlato la miglior sopravvivenza degli adenocarcinoma al tipo di farmaco impiegato, il pemetrexed appunto, che agisce inibendo la TS, enzima meno overespresso nell'istotipo adenocarcinoma, che si mostra pertanto più sensibile al farmaco. La doppietta CDDP-GEM ed il Docetaxel al contrario mostrano eguale efficacia nei diversi istotipi. Questo risultato attribuirebbe all'istotipo non squamocellulare un carattere predittivo favorevole per l'utilizzo di pemetrexed, escludendone la positività prognostica. Il ruolo prognostico è normalmente attribuito a caratteristiche cliniche quali lo stadio all'esordio, l'eventuale perdita di peso, il sesso ed il PS. Per esempio il sesso femminile e la razza asiatica sono caratteristiche che in più studi vengono associate e correlate ad un ruolo prognostico favorevole; questi gruppi di popolazione sembrano essere maggiormente interessati da tumore ad istotipo adenocarcinoma.

Analogo risultato in termini di miglior sopravvivenza nei pz affetti da NSCLC non squamosi lo ha ottenuto la doppietta CDDP-NVB (GLOB3 Annals of Oncology Marzo, 2009) : vinorelbina + cisplatino vs docetaxel + cisplatino hanno mostrato una sopravvivenza negli squamosi rispettivamente di 8,9 e 9,8 mesi, mentre nell'adenocarcinoma di 11,7 e 11,6 mesi. In questo studio, in cui il numero di pazienti arruolati è 390, il diverso istotipo risponde comunque meglio, assumendo un ruolo prognostico favorevole.

Uno studio norvegese di recente pubblicazione (Grønberg BH et Al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. JCO, may 2009) ha confrontato su 436 pazienti affetti da NSCLC avanzato, PS 0-2, pemetrexed-carboplatino con gemcitabina-carboplatino. I due trattamenti sono risultati di efficacia sovrapponibile come sopravvivenza e qualità di vita, con una riduzione di tossicità ematologica e della necessità di ricorrere a terapie di supporto per lo schema con pemetrexed. L'analisi retrospettiva non pianificata non ha mostrato vantaggi in sopravvivenza o PFS a favore dell'istotipo adenocarcinoma quando trattato con pemetrexed, a differenza di ciò che era emerso dallo studio di Scagliotti.

Stime imprecise: non applicabile, anche se lo studio sul pemetrexed pur se di ampie dimensioni non chiarisce se a fronte dei benefici nel sottogruppo non squamoso vi è un'ipotesi peggiorativa nello squamoso.

Scelta dello schema terapeutico nel braccio di controllo: nulla da rilevare.

Rischio di mancata pubblicazione: nulla da rilevare.

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata (secondo il GRADE) classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio rando-

mizzato, la qualità si può abbassare per i fattori sopra elencati (bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo).

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. Pazienti NON anziani età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
2. Pazienti anziani (età ≥70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
3. Pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status ≥2)

La qualità delle evidenze disponibili per i diversi sottogruppi è la seguente:

1. Nei pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1) -> qualità dell'evidenze MODERATA -> il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio principale, tale giudizio è stato abbassato (di un punto) per motivi di validità interna della studio (il dato di superiorità della sopravvivenza globale è stato infatti ottenuto in un sottogruppo - tale dato è utile per generare ipotesi ma non dovrebbe essere ritenuto conclusivo).

2. Nei pazienti anziani (età ≥70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1) -> qualità dell'evidenze BASSA -> il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio principale, tale giudizio è stato abbassato (di due punti):

- per motivi di validità interna della studio (il dato di superiorità della sopravvivenza globale è stato ottenuto in un sottogruppo, il dato è utile per generare ipotesi ma non dovrebbe essere ritenuto conclusivo);
- per motivi di trasferibilità, i pazienti studiati risultano poco rappresentativi (più giovani) di quelli incontrati nella pratica clinica.

3. Nei pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status ≥2) -> Non applicabile, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere chiaramente controindicata.

ECOG PERFORMANCE STATUS*

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

GRADE	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982

Tabella 2. Benefici del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Scagliotti et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51)

Ref. Scagliotti et Al. J Clin Oncol 26:3543-3551- EPAR studio JMDB					Criteria GRADE (valutazione qualitativa): <input checked="" type="checkbox"/> problemi di validità: analisi per sottogruppi (vedi qualità delle evidenze) <input checked="" type="checkbox"/> problemi di trasferibilità: ad una popolazione anziana e unfit (vedi qualità delle evidenze) <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento	Controllo	
RCT di fase III Ipotesi di non inferiorità per la OS (margine del 15%, limite HR= 1.176)	1725 pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV (PS 0 -1) naive alla chemioterapia Età >= 65 aa : 37%-32% Età mediana: 61 aa PS status: 1 → 64% Stadio IV → 76% Istologia Adenocarcinoma → 51-47% Grandi cellule → 9% Squamosi → 28-26% Altro → 12-17%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	Pemetrexed (500 mg/m²) + cisplatino (75 mg/m²) al gg 1, ogni 21 gg	Cisplatino (75 mg/m²) + gemcitabina (1250 mg/m²) gg1 e 8, ogni 21 gg	
BENEFICI					
OS - Sopravvivenza globale (esito principale)					
		OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		effetto	
Tutti i pazienti		10.3 mesi (9.8-11.2)	10.3 mesi (9.6-10.9)	relativo	assoluto
		n. eventi		0	
		72.3%	75.0%	HR 0.94 (0.84 to 1.05)	
		Tasso di sopravvivenza a 12 mesi			
		43.5 % (40.1- 46.9)*	41.9% (38.5 - 45.4)*		
		Tasso di sopravvivenza a 24 mesi			
		18.9% (15.7- 22.2)*	14.0% (10.9 - 17.1)*		
PFS- Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
Tutti i pazienti		PFS - Mediana (95%CI)		relativo	assoluto
		5.1 mesi (4.6-5.5)	4.8 mesi (4.6-5.3)	HR = 1.04 (0.94- 1.15)	0.3 mesi
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)		%			
Tutti i pazienti		30.6	28.2	N.S.	N.S.
Durata della risposta (esito secondario)		mesi			
Tutti i pazienti		4.5	5.1	N.S.	N.S.
Sopravvivenza globale					
<i>sottogruppi</i>	Sottogruppo istologico non squamoso (a grandi cellule e adenocarcinoma n. pz 512 vs 488)	OS -Sopravvivenza mediana (in mesi)		relativo	Assoluto (in mesi)
		11.8 (10.4-13.2)	10.4 (9.6-11.2)	HR = 0.81 (0.70-0.94)	+1.4 mesi
	Sottogruppo istologico squamoso (n. pz 244 vs 229)	9.4 (8.4-10.2)	10.8 (9.5-12.1)	HR=1.23 (1.00-1.51)	N.S.
Sopravvivenza libera da progressione					
<i>sottogruppi</i>	Sottogruppo istologico non squamoso (a grandi cellule e adenocarcinoma)	PFS -Sopravvivenza mediana (in mesi)		relativo	Assoluto (in mesi)
		5.3 (4.8-5.7)	4.7 (4.4-5.4)	HR= 0.90 (0.79-1.02)	0.6 mesi
	Sottogruppo istologico squamoso	4.4 (4.1-4.9)	5.5 (4.6-5.9)	HR= 1.36 (1.12-1.65)	-1.1 mesi (a sfavore del pemetrexed)

Tabella 3. Rischi del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Scagliotti et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51)

	Popolazione di sicurezza N° pazienti (1722)	Intervento	Controllo	
		n. pz 839	n. pz 830	
		Pemetrexed+ cisplatino	Cisplatino+ gemcitabina	
Rischi/Eventi avversi				
	Eventi di grado 3-4	Incidenza %		p value
Ematologici	Neutropenia	15.1%	26.7%	<0.001
	anemia	5.6%	9.9%	0.001
	trombocitopenia	4.1%	12.7%	<0.001
	leucopenia	4.8%	7.6%	0.019
	Neutropenia febbrile	1.3%	3.7%	0.002
Non ematologici	Alopecia (qualsiasi grado)	11.9%	21.4%	<0.001
	nausea	7.2%	3.9%	0.004
	Anoressia*	1.3%	0.1%	0.006
	insufficienza renale acuta*	0.7%	0%	0.03
	Piressia*	0.1 %	1.2%	0.006
Altro	trasfusioni	16.4%	28.9%	<0.001
	trasfusioni di globuli rossi	16.1%	27.3%	<0.001
	trasfusioni di piastrine	1.8%	4.5%	0.002
	Somministrazione di fattori stimolanti l'eritropoiesi	10.4%	18.1%	<0.001
	Somministrazione di fattori stimolanti le colonie di granulociti	3.1%	6.1%	0.004
	Mortalità per tossicità del farmaco	1.1%	0.7%	N.S.
Interruzione in assenza di progressione di malattia		n. paz. 862	n. paz 863	
Per eventi avversi		11.5	13.6	
Mortalità per tossicità del farmaco		1.0	0.7	
Mortalità per altre cause		3.8	3.8	
Per decisione del paziente e Ritiro del consenso		2.2	2.0	
Violazione del protocollo		0.2	0.7	
Altro		0.3	0.1	
Numero mediano di cicli di terapia effettuata:		5	5	

Tabella 4. Benefici del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Grønberg BH et al. J Clin Oncol Maggio 2009)

Ref. Grønberg BH et al. J Clin Oncol Maggio 2009		Intervento		Controllo		Criteri GRADE (valutazione qualitativa):
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio 436 pazienti con NSCLC, stadio IIb o IV (PS 0-2) naive alla chemioterapia	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz 219	n. pz 217		
RCT di fase III Fattori di stratificazione della randomizzazione: - sesso (m vs f) - età (< vs >=75 aa) - PS status (0-1 vs 2) - Stadio (IIb vs IV)	Età >= 75 aa : 18% Età mediana: 64 e 66 aa PS status: 0-1 → 79% e 77% PS status > 2 → 22% e 23% Stadio IV → 71 e 72% istologia Adenocarcinoma → 50% Grandi cellule → 8-6% Squamosi → 26-23% Altro → 16-21%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	Pemetrexed (500 mg/m²) al gg 1+ carboplatino (AUC 5) al gg 1, ogni 21 gg	gemcitabina (1000 mg/m²) gg 1 e 8, + Carboplatino (AUC 5) al gg 1, ogni 21 gg		
BENEFICI						
Health related QoL (esito principale): completamento del questionario HRQoL (87% - 2.017/2.310) nelle prime 20 settimane						
Compliance nella risposta al questionario			Da 98% a 80%	Da 99% a 78%		
			Punteggio HRQoL (differenza media)		p value	
QoL globale			ND	ND	NS (p=0.72)*	
Nausea e vomito			ND	ND	NS (p=0.55)*	
Astenia			ND	ND	NS (p=0.55)*	
dispnea			ND	ND	NS (p=0.48)*	
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)						
Tutti i pazienti (n. 436)			OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		p value	
			7,3 mesi (6,1-8,6)	7 mesi (5,8-8,2)	P=0,63	
Sopravvivenza globale						
sottogruppi	Non squamosi (adenocarcinoma e grandi cellule) n. pazienti 248		7,8 mesi (5,4 - 10,1)	7,5 mesi (6,0 - 9,4)	P=0,77	
	femmine n. pazienti 185		11 mesi (8,1 -14,0)	7,5 mesi (6,1 - 9,0)	P=0,022	
	Maschi n. pazienti 251		6,1 mesi (5,3 - 7,0)	6,6 mesi (4,8 - 8,5)	P=0,16	
	PS 0-1 n. pazienti 340		8,7 mesi (7,1 -10,3)	7,7 mesi (6,2 - 9,3)	P=0,51	
	PS 2 n. pazienti 96		4,3mesi (3,3 - 5,4)	5,1 mesi (3,3 - 7,0)	P=0,54	
Sopravvivenza globale						
Sottogruppi (fattori di stratificazione)	età		Anziani (>= 75 aa): 7,1 mesi	Non Anziani (< 75 aa): 7,3 mesi	P=0,96	
	PS status		PS 0-1	PS 2	HR: 0,59 (0,46- 0,75)	
	Stadio della malattia		III b	IV	HR: 0,78 (0,62 - 0,995)	
	sesso		femmine	maschi	HR: 0,77 (0,77- 0,95)	

Tabella 5. Rischi del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Grønberg BH et al. J Clin Oncol Maggio 2009)

	Popolazione di sicurezza		Intervento		Controllo	
	N° pazienti 436		n. pz 219	n. pz 217	436	
			Pemetrexed+ carboplatino	gemcitabina +Carboplatino		
Rischi/Eventi avversi						
Ematologici	Eventi di grado 3-4		Incidenza %		p value	
	Neutropenia		40%	51%	<0.024	
	anemia		13%	13%	0.85	
	trombocitopenia		24%	56%	<0.001	
	leucopenia		23%	46%	<0.001	
	Sanguinamenti da trombocitopenia		2%	4%	0.27	
Non ematologici	Infezioni da neutropenia		8%	9%	0.85	
	Alopecia (qualsiasi grado)		Non riportato			
	nausea		3%	4%	0.43	
	TVP		0%	1%	0.12	
	Embolia polmonare		0%	2%	0.06	
	Infarto miocardico acuto		1%	1%	0.62	
Altro	mucosite		1%	0%	0.50	
	Trasfusioni di piastrine		3%	9%	0.007	
	trasfusioni di globuli rossi		29%	43%	0.003	
	Somministrazione di fattori stimolanti l'eritropoiesi		1%	1%	ND	
	Somministrazione di fattori stimolanti le colonie di granulociti		1%	0%	ND	
	Mortalità per infezioni neutropeniche		2%	1%	0.67	
% di paz con più di un evento avverso di grado 3-4		28%	19%	0.037		
			Intervento	Controllo	P value	
Numero mediano di cicli di terapia effettuata			3,3	3,1	(p=0,037)	

5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra benefici e rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo del pemetrexed in associazione a cisplatino nei tre sottogruppi di pazienti individuati.

1. Pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (performance status 0-1)

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel FAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco). L'associazione pemetrexed-cisplatino ha dimostrato complessivamente la non inferiorità in termini di sopravvivenza globale rispetto al cisplatino-gemcitabina, e un guadagno di 1,4 mesi nell'istotipo adenocarcinoma, rispetto allo squamocellulare, su cui sembra invece agire sfavorevolmente.

L'associazione pemetrexed-cisplatino è risultata meglio tollerata, con una riduzione del 2,4% di neutropenia febbrile, e più pratica e comoda all'uso, riducendo il numero di sedute di trattamento da due a una ogni 3 settimane.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 9	incerti 2
--------------	-----------

Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco: 9/2).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva debole: 9	negativa debole: 2
--------------------	--------------------

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

2. Pazienti anziani (età ≥70aa) in buone condizioni generali (performance status 0-1)

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel complessivamente INCERTO, per la difficoltà a trasferire i risultati ottenuti su questa parte di popolazione che non appare adeguatamente rappresentata nello studio registrativo.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 1	incerti 10
--------------	------------

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (risultato votazione: 10/1).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva debole 1	negativa debole: 10
-------------------	---------------------

Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE

3. Pazienti non in buone condizioni generali (Performance Status ≥ 2)

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel INCERTO/SFAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco) per l'assenza di dati sulla popolazione considerata a priori esclusa dallo studio per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

sfavorevoli 6	incerti 5
---------------	-----------

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO-SFAVOREVOLE**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA FORTE (votazione - vedi a fianco: 11/11)

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Il panel ha individuato degli indicatori di monitoraggio per le raccomandazioni formulate, in particolare in questo caso sono stati identificati i range di possibile impiego del pemetrexed che corrispondono alle raccomandazioni positiva debole, negativa debole e negativa forte.

La **raccomandazione positiva debole** sottintende la necessità di considerare come prima opzione la strategia terapeutica analizzata, consapevoli però di avere a disposizione alternative che a seconda dei casi potrebbero offrire analoghi e più idonei benefici. Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: 30-50% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica con derivati del platino

La **raccomandazione negativa debole** non esclude il trattamento in oggetto, ma ne limita con forza l'utilizzo in casi selezionati, comportamento clinico che deve essere accompagnato da un'informazione approfondita data al paziente per coinvolgerlo consapevolmente nel proprio percorso terapeutico.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: 10-20% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica con derivati del platino

La **raccomandazione negativa forte** può interessare anche farmaci non inseriti in prontuario, seppur in indicazione per la patologia in esame. La raccomandazione dovrebbe porre in discussione l'operato del medico che secondo scienza e coscienza dovrebbe comunque sen-

tirsi libero di utilizzare ugualmente il farmaco in un minimo numero di pazienti, supportando la sua condotta con l'impossibilità di offrire ulteriori alternative terapeutiche al singolo paziente in questione.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: <5% dei pazienti con PS ≥ 2 .

Considerazioni aggiuntive del panel

Il panel ha voluto inoltre esemplificare meglio come le raccomandazioni espresse, accompagnate da definiti indicatori di monitoraggio, possano essere applicate alla pratica clinica quotidiana. Finora, in generale, la maggior parte dei pazienti affetti da NSCLC in stadio III°B-IV°, giovani ed in buone condizioni generali e perciò candidabili a chemioterapia di I° linea con una doppietta contenente un derivato del platino, veniva trattato con CDDP-GEM. Sulla base di questi nuovi studi, l'orientamento terapeutico potrebbe prevedere un trattamento con pemetrexed-cisplatino in un 30-50% della suddetta popolazione, riservando la tripletta con bevacizumab-CDDP-GEM ad un 10-20% molto motivato e consapevole dei maggiori effetti collaterali a cui può essere sottoposto, mantenendo per i restanti pazienti lo standard terapeutico con CDDP-GEM.

Il giudizio più favorevole verso la doppietta con pemetrexed è ulteriormente supportato da un nuovo studio che ha dimostrato come il mantenimento con pemetrexed vs placebo dopo 4-6 cicli di chemioterapia con cisplatino-gemcitabina, nei pazienti non in progressione,

migliori sia la PFS (4 vs 2 mesi, $p < 0.00001$) che la OS (13,4 vs 10 mesi; HR=0,79; $p = 0.012$). Anche in questo studio l'analisi pre-pianificata per istotipo ha confermato nei non squamosi una significativa differenza a favore del pemetrexed sia per il PFS (4,4 vs 1,8 mesi; $p = 0.00001$) che per l'OS (15,5 vs 10,3; $p = 0,002$).

Implicazioni per la ricerca

Gli anziani appaiono chiaramente sottorappresentati negli studi clinici, anche se costituiscono la popolazione maggiormente colpita dal tumore polmonare. Sarebbe opportuno disegnare studi in cui il pemetrexed venisse valutato in una popolazione di età superiore ai 70 anni.

Mancano attualmente (e probabilmente mancheranno anche in futuro) studi prospettici di conferma che valutino l'efficacia nel sottogruppo con istotipo non squamocellulare, identificato come maggiormente responsivo alla chemioterapia con pemetrexed.

Sarebbero, inoltre, rilevanti e utili studi sulla strategia di impiego dei diversi farmaci nel tumore del polmone.

Informazioni da fornire al paziente

Il paziente dovrebbe sempre essere ben informato sui reali benefici e potenziali effetti collaterali di un trattamento a cui sta per essere sottoposto, a maggior ragione quando la prognosi non è comunque favorevole e la sopravvivenza mediana difficilmente supera l'anno. Il clinico deve fornire al paziente degli strumenti chiari per scegliere autonomamente se accettare o meno un trattamento chemioterapico che potrebbe aggiungere solo pochi giorni di sopravvivenza a fronte di effetti collaterali, anche non pesanti, pur sempre presenti.

BIBLIOGRAFIA

Ardizzoni A et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 11:828-9

Stinchcombe TE et al. Current Treatment for advanced stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 233-241

Lima JP et al. Optimal duration of first line chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 601-7

Gao G et al. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non small cell lung cancer: Lung Cancer 2009; doi:10.1016/j.lungcan.2008.11.019

Chang CH et al. The safety and efficacy of gefitinib vs platinum-based doublets chemotherapy as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients in East Asia: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2008; 62:242-52

D'Addario G et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2009; 20: iv68–iv70.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. V.2.2009. Disponibile on-line: www.nccn.org. (Ultimo accesso il 24/09/2009)

Trotti A et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncology* 2007; 7:613-24

EMA. Alimta® . EPAR Scientific discussion. Disponibile on-line all'indirizzo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>

Scagliotti GV et al. Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. *JCO*, July 2008, Vol. 26 No. 21

Grønberg BH et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell. *Lung Cancer*. JCO 2009

Tan EH et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2009 Sep;20(9):1608-9.

Bologna, 1 luglio 2009