



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA DEI TUMORI DEL POLMONE E DELLA PLEURA

RACCOMANDAZIONE sull'impiego della chemioterapia nel mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pre-trattato

Prima edizione
ottobre 2007

Conferma

Revisione e aggiornamento

Membri del panel e del Gruppo di coordinamento

pag. 2

Raccomandazione

pag. 3

Bibliografia

pag. 8

Membri del panel

Regione Emilia-Romagna: Andrea Ardizzoni, Giancarlo Bisagni, Maurizio Boaron, Davide Bruschi, Luciano Busutti, Cesare Calandri, Quinto Cuzzoni, Franco Falcone, Angelo Gambi, Iva Manghi, Maurizio Marangolo, Alceste Masina, Piero Mazzetti Gaito, Martina Minguzzi, Enzo Pasquini, Venerino Poletti, Rolando Polico, Alfredo Potena, Giulio Rossi, Carlo Vanzo

Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta: Sergio Bretti

Gruppo di coordinamento metodologico

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

Ringraziamenti

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

Redazione a cura di

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

e-mail rdepalma@regione.emilia-romagna.it

Impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.



PROGRAMMA PRI E-R – Progetto Appropriately Farmaci Oncologici

La chemioterapia nel mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pre-trattato

Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pre-trattato è indicata la chemioterapia con pemetrexed associato a cisplatino/carboplatino?

Raccomandazione

Nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pre-trattato, candidabili a una chemioterapia, un trattamento con pemetrexed e cisplatino (o carboplatino, nei pazienti con controindicazioni all'uso del cisplatino) **dovrebbe essere considerato**.

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

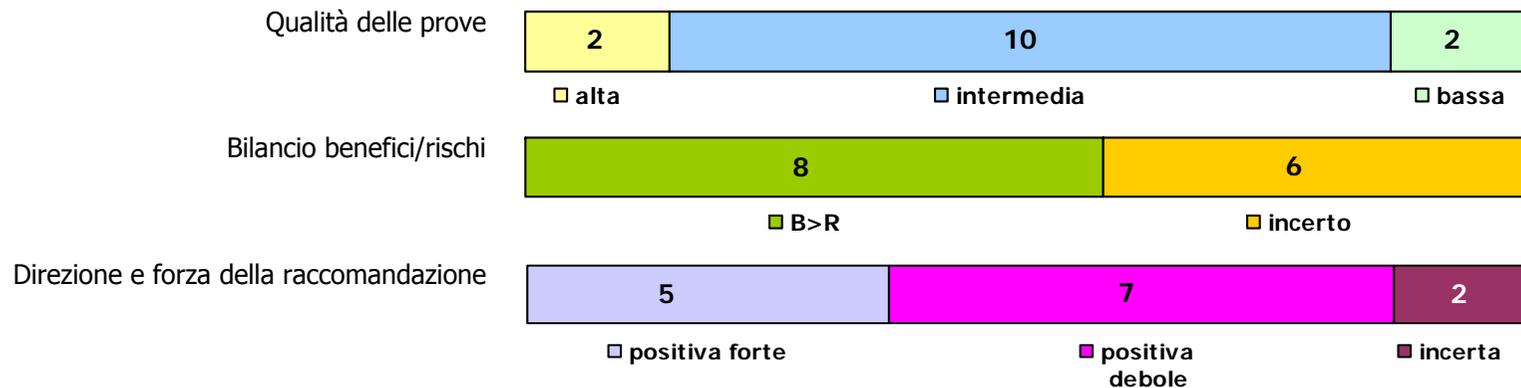
Motivazioni principali

- Le prove a favore dell'efficacia di una chemioterapia con pemetrexed associato a cisplatino rispetto alla monochemioterapia con cisplatino derivano da un unico RCT (Vogelzang et al., 2003) in cui i pazienti trattati con l'associazione hanno avuto un beneficio in termini di sopravvivenza, di intervallo libero da progressione di malattia e risposta obiettiva rispetto ai pazienti assegnati alla monochemioterapia.
- Le prove a favore dell'efficacia di una chemioterapia con pemetrexed associato a carboplatino derivano da un unico ampio studio di fase II (Ceresoli et al., 2006) che indica un livello di efficacia (come sopravvivenza globale e libera da progressione) e tossicità simile a quello dell'associazione cisplatino-pemetrexed.

Studi disponibili

- Una revisione sistematica recente (Green et al., 2007) ha condotto una ricerca bibliografica di tutti gli studi sul mesotelioma maligno non trattabile chirurgicamente e non pre-trattato, nei quali una chemioterapia con pemetrexed + cisplatino è stata confrontata con altre chemioterapie o BSC, identificando un unico *trial* randomizzato.
- Questo RCT (Vogelzang et al., 2003; n. pazienti arruolati = 456) ha confrontato una monochemioterapia con cisplatino (75 mg/m² ogni 3 settimane) con un'associazione di pemetrexed (500 mg/m² ogni 3 settimane + acido folico, vitamina B12 e desametasone) e cisplatino (75 mg/m²) in pazienti con mesotelioma maligno non pre-trattato e non resecabile.
- L'associazione pemetrexed + carboplatino è stata studiata in un solo *trial* di fase 2 (n. pazienti arruolati = 102) che ha incluso pazienti con diagnosi istologica di mesotelioma maligno non trattabile chirurgicamente.

Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro



Elementi da considerare nell'applicazione delle raccomandazioni

- In pazienti con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pre-trattato, un trattamento di chemioterapia dovrebbe essere proposto dopo approfondita valutazione delle condizioni oncologiche e generali del paziente, ponendo attenzione al PS (selezionando preferibilmente pazienti con KPS ≥ 70) alle riserve funzionali (in particolare identificando pazienti fragili) e all'aspettativa di vita, dopo avere adeguatamente provveduto ad informare sui vantaggi e sui rischi dei trattamenti rispetto a una monochemioterapia o alla BSC.
- Il supplemento di acido folico, vitamina B12 e desametasone deve essere parte integrante dello schema terapeutico, in quanto garantisce un migliore controllo della tossicità legata al trattamento, una minore probabilità di sospensione dello schema di terapia e una riduzione del rischio di mortalità legato al trattamento.
- In questi pazienti l'obiettivo del trattamento deve essere considerato di tipo palliativo (la mediana di sopravvivenza dei pazienti trattati nel trial è intorno all'anno e la sopravvivenza a 24 mesi è intorno al 10-15%); i benefici dimostrati sono relativamente modesti in termini di prolungamento della sopravvivenza (aumento della mediana di 2-3 mesi), a costo di un significativo incremento della tossicità ematologica e gastroenterologica anche nei pazienti che hanno ricevuto un adeguato supplemento con vitamine (folati e B12) e cortisone.
- Indipendentemente dal tipo di trattamento scelto, attraverso il coordinamento tra le strutture ospedaliere e quelle territoriali al paziente deve essere garantita una completa ed efficace terapia di supporto e palliativa, in grado di controllare al meglio il dolore e i sintomi legati alla progressione della malattia e per consentire una accettabile qualità di vita.

Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

- Il paziente dovrebbe ricevere adeguate informazioni sulla sua malattia, sulla prognosi e, se richiesto, una valutazione ponderata dell'aspettativa e della qualità di vita, tenendo conto del livello di comprensione del paziente e dell'impatto psicologico.
- La proposta di una linea di chemioterapia rispetto alla sola BSC deve essere accompagnata da una chiara e completa informazione sull'entità dei possibili benefici, sul rischio e sulla gravità degli eventi avversi, e sulle implicazioni che tutto ciò potrà avere sulla qualità di vita del paziente.
- Indipendentemente dalla scelta terapeutica, al paziente e ai familiari devono essere fornite assicurazioni sulla continuità assistenziale e garanzie sui trattamenti palliativi e di supporto, e tutte le informazioni utili alla gestione della malattia (tipo di servizi disponibili a livello territoriale e modalità di accesso).

Ulteriori considerazioni proposte dal panel multidisciplinare

- Il mesotelioma pleurico maligno, non trattabile chirurgicamente, ha un'evoluzione rapidamente sfavorevole ed è scarsamente sensibile a trattamenti con monochemioterapie, che sono risultate in una larga serie di studi di fase II e in pochi studi di fase III inferiori rispetto a trattamenti con combinazioni di farmaci (Ellis et al., 2006).
- Attualmente esiste un unico trial di fase III che ha confrontato un trattamento combinato di pemetrexed + cisplatino vs solo cisplatino, documentandone la superiorità (Vogelzang et al., 2003).
- Un altro studio di fase III ha confrontato una combinazione di raltitrexed + cisplatino vs solo cisplatino, confermando la superiorità del trattamento combinato (van Meerbeek et al., 2005).
- L'impiego di pemetrexed e carboplatino, essendo stata valutata solo in uno studio di fase II, dovrebbe essere riservata solo a pazienti con importanti controindicazioni al cisplatino.
- L'elevato costo per QALY (circa 60.000 sterline) stimato nel rapporto di HTA inglese (Dundar et al., 2007) dovrebbe essere tenuto presente nella valutazione del rapporto tra benefici e rischi del singolo paziente.
- Non esistendo al momento studi randomizzati di confronto tra due diversi regimi di combinazione, il panel ritiene che il trattamento pemetrexed + cisplatino sia da raccomandare come trattamento di prima scelta nei pazienti candidabili a una chemioterapia; tuttavia ipotizza che risultati analoghi potrebbero essere ottenuti anche con altre combinazioni contenenti cisplatino. A fronte di un elevato interesse per uno studio di questo tipo, il panel riconosce che la relativa rarità della malattia rende difficile il raggiungimento della numerosità necessaria, che richiederebbe un largo coinvolgimento di centri, almeno a livello nazionale.

Tabella Sintesi degli studi randomizzati sull'efficacia della chemioterapia con pemetrexed associato a cisplatino/carboplatino

Autore (rivista, anno)	a) Trattam. sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Sopravvivenza N. ev/tot HR (IC 95%)	PFS HR (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) e durata risposta	Qualità della vita, controllo del dolore	Tossicità (grado III-V) Interruzione tratt. Mortalità x tratt.
Vogelzang <i>et al.</i> JCO, 2003	<p>a) Pemetrexed 500 mg/m² x IV (in 10 minuti) + cisplatino 75mg/m² x IV in due ore ogni 21 gg</p> <p>b) Placebo (infusione salina) + cisplatino 75mg/m² x IV in due ore ogni 21 gg</p> <p>Supplementi (x entrambi i bracci): + acido folico (350-1.000 µg x OS, a partire da 1-2 settimane prima della CT) + vitamina B12 (1.000 µg x IM, 1-3 settimane prima della CT e ogni 9 settimane durante il trattamento) + desametasone (4 mg x 2 al gg x OS nei 3 gg intorno alla terapia)</p>	<p>Età mediana (anni) 61 (range: 19-85)</p> <p>Maschi: 81.5%</p> <p>KPS 70 (15%) 80 (31%) 90-100 (54%)</p> <p>Stadio I (7%) II (16%) III (31%) IV (46%)</p> <p>Istologia epiteliale: 68.5%</p>	<p><i>Endpoint primario</i> sopravvivenza globale</p> <p><i>Endpoint secondari</i> sopravvivenza libera da progressione tempo alla progressione tempo al fallimento del trattamento risposta globale durata risposta tossicità La qualità della vita, misurata nello studio, non è riportata nell'articolo principale</p> <p><i>Analisi principali</i> presentate per ITT</p> <p><i>Analisi secondarie x sottogruppo</i> secondo supplementi ricevuti</p>	<p><i>Analisi ITT</i> a) 226 pazienti b) 222 pazienti</p> <p>Mediana sopravvivenza: a) 12.1 mesi b) 9.3 mesi</p> <p>Sopravvivenza a 1 anno: a) 50.3% b) 38.0%</p> <p>HR = 0.77 (p = 0.02)</p> <p><i>Analisi di sottogruppo (FS+PS)</i> a) 194 pazienti b) 184 pazienti</p> <p>Mediana sopravvivenza: a) 13.2 mesi b) 9.4 mesi</p> <p>Sopravvivenza a 1 anno: a) 54.13% b) 40.9%</p> <p>HR = 0.71 (p = 0.02)</p>	<p><i>Analisi ITT</i> Mediana: a) 5.7 mesi b) 3.9 mesi</p> <p>HR = 0.68 (p = 0.001)</p> <p><i>Analisi di sottogruppo (FS+PS)</i> Mediana: a) 6.1 mesi b) 4.3 mesi</p> <p>HR = 0.70 (p = 0.003)</p>	<p><i>Analisi ITT</i> Risposta globale: a) 41.3% b) 16.7% p<0.001</p> <p><i>Analisi di sottogruppo (FS+PS):</i> Risposta globale: a) 45.6% b) 19.0% p<0.001</p> <p>Non riportati dati sulla durata della risposta (ma presenti dati sulla PFS)</p>	Dati non disponibili	<p>Tossicità renale: a) 5 casi con riduzione <i>clearance</i> creatinina b) 0 casi</p> <p>Tossic. neurologica: non menzionata</p> <p>Neutropenia febbrile: a) 1.8% (0.5% in FS + PS) b) 0.0% p = 0.123</p> <p>Interruzione trattamento (% che ha completato almeno 6 cicli): a) 53.1% (FS = 57.7%) b) 40.1% (FS = 40.5%)</p> <p>Mortalità x trattam.: a) n = 3 (FS + PS = 0) b) n = 0</p>

Legenda

- HR: Hazard Ratio
- FS: fully supplemented
- ITT: Intention To Treat
- PFS: sopravvivenza libera da malattia
- PS: partially supplemented

Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Descrizione analitica dei principali studi considerati

- Una **revisione sistematica** della letteratura, condotta nell'ambito del Cancer Care program dell'Ontario, ha incluso 111 studi di fase II e 8 studi di fase III sull'efficacia di diverse chemioterapie nel mesotelioma maligno avanzato. Le conclusioni di questa revisione sono state che chemioterapie di combinazione hanno una risposta superiore a monochemioterapie e che la combinazione di pemetrexed + cisplatino dovrebbe essere considerata la terapia raccomandata (Ellis *et al.*, 2006).
- Una **recente revisione sistematica** pubblicata nella Cochrane Library (Green *et al.*, 2007) ha condotto una ricerca bibliografica di tutti gli studi sul mesotelioma maligno non trattabile chirurgicamente e non pre-trattato, nei quali una chemioterapia con pemetrexed + cisplatino è stata confrontata con altre chemioterapie o BSC, identificando un unico *trial*.
- Un **rapporto di HTA** inglese, pubblicato a gennaio 2007, ha condotto una valutazione di costo/efficacia sull'uso di pemetrexed + cisplatino nel mesotelioma maligno della pleura non trattabile chirurgicamente. Sulla base dell'unico *trial* disponibile (Vogelzang *et al.*, 2003), ha stimato che il rapporto costo/efficacia della terapia combinata con pemetrexed è di 59.600 sterline per ogni QUALY guadagnato (Dundar *et al.*, 2007).
- Un solo **studio di confronto** tra pemetrexed e cisplatino rispetto al solo cisplatino è stato identificato (Vogelzang *et al.*, 2003) da queste revisioni. In questo RCT sono stati arruolati 456 pazienti con mesotelioma pleurico maligno (con conferma istologica), non candidabili a intervento chirurgico e non precedentemente sottoposti a chemioterapia. Il tempo di sopravvivenza mediano è stato di 12 mesi nel braccio pemetrexed e cisplatino *versus* 9 mesi nel braccio di controllo. Si è evidenziato un vantaggio di sopravvivenza (HR = 0.77; p = 0.02), di sopravvivenza libera da progressione (HR = 0.68; p = 0.001) e risposta globale nel braccio trattato con pemetrexed. Dopo l'arruolamento di 117 pazienti, acido folico e vitamina B12 sono stati introdotti per ridurre la tossicità.
- Un altro **studio di fase III** ha studiato una combinazione tra raltitrexed (3 mg/m²) + cisplatino (80 mg/m²) *vs* cisplatino (80 mg/m²). In questo RCT, che ha randomizzato 250 pazienti non pre-trattati, si è documentato un vantaggio del braccio con trattamento combinato, sia nella risposta (23.6% *vs* 13.6%) sia nella sopravvivenza mediana (10,1 *vs* 8,8 mesi) e a 1 anno (46% *vs* 40%), ma nessuna differenza sulla qualità di vita (van Meerbeek *et al.*, 2005).
- L'associazione pemetrexed (500 mg/m² ogni 3 settimane + acido folico, vitamina B12 e desametasone) e carboplatino (AUC di 5 mg/ml/min) è stata valutata in uno studio multicentrico italiano di fase II (Ceresoli *et al.*, 2006) che ha incluso 102 pazienti con diagnosi istologica di mesotelioma maligno non trattabile chirurgicamente (o in progressione dopo chirurgia) non precedentemente sottoposti a chemioterapia e con malattia misurabile su una o due dimensioni. Principali criteri di esclusione erano: precedenti trattamenti di chemioterapia, PS >2, aspettativa di vita inferiore a 3 mesi, metastasi cerebrali, inadeguata riserva funzionale renale, epatica e midollare, comorbidità importanti. I risultati di questo studio hanno mostrato curve di sopravvivenza globale (mediana = 12,7 mesi) e di tempo alla progressione (mediana = 6,5 mesi), sovrapponibili a quelli ottenuti nel trial di Vogelzang e un profilo di tossicità accettabile.

Bibliografia

- Ceresoli G.L., Zucali P.A., Favaretto A.G., Grossi F., Bidoli P., Del Conte G., Ceribelli A., Bearz A., Morengi E., Cavina R., Marangolo M., Parra H.J., Santoro A. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 24: 1443-1448, 2006.
- Dundar Y., Bagust A., Dickson R., Dodd S., Green J., Haycox A., Hill R., McLeod C., Walley T. Pemetrexed disodium for the treatment of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 11: 1-90, 2007.
- Ellis P., Davies A.M., Evans W.K., Haynes A.E., Lloyd N.S. and the Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. The Use of Chemotherapy in Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma: A Systematic Review and Practice Guideline. *J Thorac Oncol*, 1: 591-601, 2006.
- Green J., Dundar Y., Dodd S., Dickson R., Walley T. Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007-1.
- van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C., Van Klaveren R.J., Van Marck E.A., Vincent M., Legrand C., Bottomley A., Debruyne C., Giaccone G.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*, 23: 6881-6889, 2005.
- Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E., Ruffie P., Gatzemeier U., Boyer M., Emri S., Manegold C., Niyikiza C., Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 21: 2636-2644, 2003.