



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

PEMETREXED - ALIMTA®

Indicazione in esame:

é 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.

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 13

data di redazione: marzo 2015

Documento approvato nella seduta del 21 maggio 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta**Membri (votanti)**

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	Alimta®
Principio Attivo	Pemetrexed
Ditta Produttrice	Eli Lilly
ATC	L01BA04
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1 fl 500 mg 1fl 100 mg
Categoria Terapeutica	Analoghi dell'acido folico
Indicazioni oggetto di valutazione	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.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H Ai fini delle prescrizioni a carico del S.S.N., i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito http://monitoraggiofarmaci.agenziafarmaco.it
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile elusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile. (OSP1).
Prezzo SSR	1 fl 100 mg = € 216,89* 1 fl 500 mg = € 1.084,47*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results al 4° ciclo
Registro AIFA	SI Il paziente deve avere: -età ≥ 18 anni; -performance status: 0-2. -adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule o carcinoma NOS (no carcinoma squamocellulare né adenosquamoso); -trattamenti precedenti per malattia non metastatica: il tempo intercorso tra la fine del trattamento adiuvante/neoadiuvante e la diagnosi di malattia metastatica ≥ 12 mesi; <u>se continuation maintenance:</u> -trattamenti precedenti per malattia metastatica: non deve aver ricevuto terapia sistemica per malattia metastatica eccetto i casi di positività test mutazione attivante di EGFR positivo oppure ALK+ e terapia effettuata con erlotinib, gefinitib, afatinib o crizotinib. <u>se switch maintenance:</u> -il paziente ha già ricevuto una linea di trattamento per malattia metastatica oppure due linee eccetto i casi di positività test mutazione attivante di EGFR positivo e una delle 2 linee precedenti per malattia metastatica abbia incluso erlotinib, definiti o afatinib oppure presenza di riarrangiamento e una delle 2 linee di trattamento precedente per malattia metastatica abbia incluso crizotinib.

*Prezzo SSN al netto dell'IVA 10%

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

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 4 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino (regimi con o senza pemetrexed), è raccomandabile l'utilizzo di pemetrexed come monoterapia?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: assenti

costo rispetto alle alternative: -

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 50% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti): 3 Raccomandato, 3 Moderatamente raccomandato, 6 Raccomandato in casi selezionati. Dopo discussione il Panel ha ritenuto di esprimere il giudizio "moderatamente raccomandato".

Commento: Le evidenze a supporto dell'impiego di pemetrexed per questo quesito provengono da due RCT di fase III, condotti in doppio cieco e controllati con placebo: PARAMOUNT (in cui pemetrexed è stato utilizzato sia nella fase di induzione che nella fase di mantenimento) e JMEN (in cui pemetrexed è stato utilizzato solo nella fase di mantenimento). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) che è stato ritenuto dal Panel come importante ed essenziale. In entrambi gli studi il medicinale ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo sia in termini di PFS (+1.6 mesi nello studio PARAMOUNT e +1.7 mesi nello studio JMEN) che in termini di OS (+2.9 mesi nello studio PARAMOUNT e +2.8 mesi nello studio JMEN).

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto entrambi gli studi sono stati condotti su una popolazione altamente selezionata e i pazienti con ECOG PS ≥ 2 non sono stati reclutati. Il Panel evidenzia che lo studio PARAMOUNT non era disegnato per confrontare l'efficacia della terapia immediata con pemetrexed vs la terapia ritardata e non è noto il vantaggio che si potrebbe avere con la risomministrazione del medicinale alla progressione.

Pemetrexed risulta essere in Italia l'unico farmaco rimborsato per tale indicazione e non esistono al momento valide alternative terapeutiche. Il costo della sola terapia di mantenimento può variare da circa € 10.000 (durata mediana di trattamento dello studio PARAMOUNT) a circa € 12.500 (durata mediana di trattamento dello studio JMEN). A questo costo va sommato il costo della terapia di induzione che può contenere (studio PARAMOUNT) o meno (studio JMEN) pemetrexed. Complessivamente, lo schema terapeutico del PARAMOUNT ha un costo superiore di circa 5.400-6.800 € rispetto allo schema JMEN (che comunque secondo i componenti del Panel rappresenta una buona terapia) con una differenza variabile a seconda del regime utilizzato come induzione.

Quesito clinico N. 2

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 6 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino (regimi con pemetrexed) è raccomandabile l'utilizzo di pemetrexed come monoterapia?

Raccomandazione: NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: sfavorevole

evidenze considerate di qualità: molto bassa

alternative terapeutiche: assenti

costo rispetto alle alternative: -

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo inferiore al 10% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti): 12 Non raccomandato.

Commento: Questa tipologia di pazienti era scarsamente rappresentata negli studi registrativi per cui la qualità delle evidenze è molto bassa. Inoltre, in una recente metanalisi non è stato evidenziato alcun beneficio addizionale in termini di sopravvivenza globale dalla somministrazione di 6 cicli di chemioterapia di induzione a base di platino rispetto a 3-4 cicli. Va sottolineato, infine, che da accordi negoziali il rimborso della terapia in caso di fallimento terapeutico si applica solo se il paziente ha effettuato 4 cicli di prima linea seguiti da mantenimento con rivalutazione obbligatoria al 4° ciclo.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Pemetrexed è un agente antifolato antitumorale multi-target che esplica la sua azione interferendo sui principali processi metabolici folato-dipendenti essenziali per la replicazione cellulare. La dose raccomandata di pemetrexed è di 500 mg/m², da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. Per ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni cutanee, deve essere somministrato un corticosteroide (desametasone 4 mg os) il giorno precedente, il giorno stesso e il giorno successivo alla somministrazione di pemetrexed. Per ridurre la tossicità, i pazienti trattati con pemetrexed devono inoltre ricevere un'integrazione vitaminica.

L'efficacia e la sicurezza di pemetrexed per l'indicazione in esame sono supportate da due studi clinici: lo studio PARAMOUNT e lo studio JMEN. L'endpoint primario degli studi era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore, mentre gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposte obiettive, la qualità della vita e la sicurezza.

Lo studio PARAMOUNT è un RCT di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo che ha comparato l'efficacia e la sicurezza della terapia di mantenimento con pemetrexed vs placebo, entrambi in associazione a best supportive care (BSC), in 939 pazienti con NSCLC localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose che non erano progrediti dopo 4 cicli di terapia di prima linea con pemetrexed in combinazione con cisplatino.

Lo studio prevedeva una prima fase non randomizzata (induzione con pemetrexed + cisplatino) e una seconda fase randomizzata (mantenimento con pemetrexed o placebo) cui potevano accedere i pazienti con evidenza radiologica documentata di malattia stabile, risposta parziale o completa.

Nella fase di induzione sono stati inclusi pazienti adulti con ECOG compreso tra 0 e 1, che avevano una diagnosi istologica e/o citologica di carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIB o IV, non pre-trattato, almeno una localizzazione misurabile secondo i criteri RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), un'adeguata funzionalità d'organo e metastasi cerebrali stabili. Sono stati, invece, esclusi pazienti con confermata istologia a cellule squamose o mista.

Nella fase di mantenimento i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere pemetrexed (500 mg/m² ev) più BSC oppure placebo più BSC (al giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni) fino a progressione di malattia o sviluppo di tossicità inaccettabile. La randomizzazione era stratificata sulla base del performance status (0 vs 1), della risposta del tumore alla chemioterapia di induzione (malattia stabile vs risposta parziale o completa) e dello stadio del carcinoma prima della terapia di induzione (stadio IIIB vs IV).

La PFS mediana è risultata pari a 4.4 mesi nel braccio con pemetrexed e 2.8 mesi nel braccio con placebo (HR 0.60, IC 95%: 0.50-0.73; p<0.001). A un follow-up mediano di 24.3 mesi, l'OS mediana è risultata pari a 13.9 mesi nel braccio sperimentale e 11.0 mesi nel braccio di controllo (HR=0.78, IC 95%: 0.64 – 0.96; p = 0.0195). Relativamente al tasso di risposte obiettive, il risultato, pur non essendo statisticamente significativo, era a favore di pemetrexed rispetto al controllo: 3% vs 0.6% rispettivamente (p=0,18).

L'impatto della terapia sulla qualità di vita nello studio PARAMOUNT è stato valutato mediante la scala dimensionale EuroQol-5 (EQ-5D); lo studio non ha evidenziato alcun peggioramento nei pazienti che tolleravano la somministrazione di pemetrexed.

Gli eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati con una maggior incidenza nel gruppo pemetrexed rispetto al gruppo placebo. In particolare gli effetti avversi più comuni erano: anemia (6,4% gruppo pemetrexed vs 0,6% gruppo placebo), neutropenia (5,8% vs 0%) e astenia (4,7% vs 1,1%). L'interruzione del trattamento, potenzialmente riconducibile a eventi avversi correlati alla terapia, è stata riportata con analoga frequenza nei due bracci (5% vs 3%). Si sono verificati 3 decessi correlati al farmaco, di cui 1 nel gruppo pemetrexed (polmonite) e 2 nel gruppo placebo (morti improvvise, non ben specificate). Infine non sono state osservate differenze statisticamente significative nei pazienti che avevano ricevuto più di 6 cicli di terapia rispetto a quelli che ne avevano ricevuti 6 o meno. La maggiore esposizione a pemetrexed è stata associata a un aumento non significativo della tossicità ematologica, in particolare di neutropenia (9% vs 4%; p=ns).

Lo studio JMEN è un RCT di fase III in doppio cieco che ha comparato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con pemetrexed in mantenimento più BSC rispetto a placebo più BSC in 663 pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, che non erano progrediti dopo 4 cicli di un regime chemioterapico a base di platino non comprendente pemetrexed.

Erano eleggibili alla fase di mantenimento pazienti adulti con ECOG compreso tra 0 e 1, con un'aspettativa di vita di almeno 3 mesi e con un'adeguata funzionalità d'organo, non progrediti dopo 4 cicli di un regime chemioterapico contenente cisplatino o carboplatino in associazione a gemcitabina, paclitaxel o docetaxel. Sono stati, invece, esclusi pazienti con malattia cardiaca non controllata e metastasi cerebrali in progressione.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere pemetrexed (500 mg/m²) + BSC oppure placebo + BSC al giorno 1 in cicli da 21 giorni fino a progressione di malattia. La randomizzazione era stratificata rispetto ai seguenti fattori: 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), componente non platino nella terapia di induzione (gemcitabina vs paclitaxel vs docetaxel) e storia di metastasi cerebrali (sì vs no).

A un follow-up mediano di 11.2 mesi, la PFS è risultata aumentata di 1.7 mesi con pemetrexed rispetto al placebo (4.3 mesi rispetto a 2.6 mesi, HR=0,50, 95% IC: 0,42-0,61; p<0,0001). Questi risultati sono stati confermati dal comitato di revisione indipendente (4.0 mesi nel gruppo pemetrexed verso 2.0 mesi nel gruppo placebo; HR=0,60; 95% IC: 0,49-0,73; p<0,0001).

La OS mediana è risultata pari a 13.4 mesi nel gruppo pemetrexed e 10.6 mesi nel gruppo placebo (HR=0.79; CI95%: 0.65-0.95, p=0.012).

Relativamente alla percentuale di risposte obiettive, il risultato era statisticamente significativo a favore di pemetrexed rispetto al controllo: 6.8% vs 1.8% rispettivamente (p=0,005).

La qualità di vita nello studio JMEN, valutata tramite la Scala dei sintomi del carcinoma polmonare (LCSS), è risultata simile nei due bracci considerati, eccetto per un aumento della perdita di appetito (maggiore nel braccio sperimentale).

Gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati significativamente più alti nel gruppo pemetrexed che in quello di confronto (16% vs 4%). In particolare si sono manifestati più frequentemente: stanchezza (5% nel gruppo pemetrexed e <1% nel gruppo placebo), neutropenia (3% vs 0) e anemia (3% vs <1%); 3 pazienti nel gruppo pemetrexed hanno avuto neutropenia febbrile. Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è stato più alto nel gruppo pemetrexed rispetto al gruppo placebo (4.8% vs 1.4%). Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 , non sono state osservate differenze statisticamente significative nei pazienti che avevano ricevuto più di 6 cicli di terapia rispetto a quelli che ne avevano ricevuti 6 o meno.

Il trattamento con pemetrexed richiede un attento monitoraggio del paziente. Prima di ogni somministrazione i pazienti devono essere sottoposti ad un controllo con un esame ematologico completo, comprendente la conta leucocitaria con formula (WCC) e la conta piastrinica. Prima di ogni chemioterapia devono essere effettuati gli esami chimici ematologici per valutare la funzionalità renale ed epatica. Se viene deciso di trattare il paziente con anticoagulanti orali, l'elevata variabilità intraindividuale della coagulazione nel corso delle malattie e la possibilità di interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale richiede una maggior frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

La **qualità delle evidenze** è stata ritenuta di grado moderato in quanto entrambi gli studi sono stati condotti su una popolazione altamente selezionata e i pazienti con ECOG PS ≥ 2 non sono stati reclutati. Il Panel evidenzia che lo studio PARAMOUNT non era disegnato per confrontare il beneficio di una terapia immediata con pemetrexed vs la terapia ritardata in caso di progressione nei pazienti che hanno risposto alla terapia di prima linea. Le evidenze sono molto basse nei pazienti in cui la malattia non ha progredito immediatamente dopo 6 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino in quanto scarsamente rappresentati negli studi registrativi.

Il **costo** della sola terapia di mantenimento può variare da circa € 10.000 (durata mediana di trattamento dello studio PARAMOUNT) a circa € 12.500 (durata mediana di trattamento dello studio JMEN). La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio che prevede un payment by results del 100% per i pazienti non responder al 4° ciclo di mantenimento, purché il paziente non abbia effettuato più di 4 cicli di terapia di induzione (in linea con gli schemi degli studi PARAMOUNT e JMEN). Considerando che la percentuale di pazienti non responder al 4° ciclo di mantenimento è circa il 40%, il costo della terapia di mantenimento si riduce a € 6.500-8.200 (**Tabella 1**). A questo costo va sommato il costo della terapia di induzione che può contenere (studio PARAMOUNT) o meno (studio JMEN) pemetrexed (**Table 2 e 3**). Complessivamente lo schema terapeutico PARAMOUNT ha un costo superiore di circa € 5.400-6.800 rispetto allo schema JMEN (che comunque rappresenta una buona terapia) con una differenza variabile a seconda del regime utilizzato come induzione.

Tabella 1. Costo terapia di mantenimento secondo gli schemi degli studi registrativi.

Schedula	Durata terapia	Costo totale al lordo degli accordi negoziali* ^Ω	Costo totale al netto degli accordi negoziali* ^Ω
500 mg/m ² ogni 21 giorni	4 cicli di mantenimento (PARAMOUNT)	€ 9.960	€ 6.500 #
	5 cicli di mantenimento (JMEN)	€ 12.450	€ 8.200 #

*Costo incluso di IVA 10%;

^Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

Payment by results per pazienti non responder al 4° ciclo di mantenimento.

Tabella 2. Costo di regimi terapeutici alternativi in 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 oppure 6 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino e pemetrexed (secondo lo schema dello studio PARAMOUNT).

Schedula	Durata terapia	Costo totale al lordo degli accordi negoziali* ^Ω	Costo totale al netto degli accordi negoziali* ^Ω
Induzione con platino e pemetrexed + mantenimento con pemetrexed	4 cicli di induzione	€ 10.020	€ 10.020
	4 cicli di mantenimento	€ 9.960	€ 6.500 #
Totale terapia induzione e mantenimento			€ 16.520
Induzione con platino e pemetrexed + mantenimento con pemetrexed	6 cicli di induzione	€ 15.030	€ 15.030
	4 cicli di mantenimento	€ 9.960	€ 9.960 Non applicabile il PBR
Totale terapia induzione e mantenimento			€ 24.990

*Costo incluso di IVA 10%;

^Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

Payment by results per pazienti non responder al 4° ciclo di mantenimento.

Tabella 3. Costo di regimi terapeutici alternativi in 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 oppure 6 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino senza pemetrexed (secondo lo schema dello studio JMEN).

Schedula	Durata terapia	Costo totale al lordo degli accordi negoziali* ^Ω	Costo totale al netto degli accordi negoziali* ^Ω
Induzione a base di platino ¥ + mantenimento con pemetrexed	4 cicli di induzione	€ 1.500 – € 2.880	€ 1.500 – € 880
	5 cicli di mantenimento	€ 12.450	€ 8.200 #
Totale terapia induzione e mantenimento			€ 9.700 – 11.080
Induzione a base di platino ¥ + mantenimento con pemetrexed	6 cicli di induzione	€ 2.240 - € 4.320	€ 2.240 - € 320
	5 cicli di mantenimento	€ 12.450	€ 12.450 Non applicabile il PBR
Totale terapia induzione e mantenimento			€ 14.690 – €16.770

*Costo incluso di IVA 10%;

^Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

Payment by results per pazienti non responder al 4° ciclo di mantenimento.

¥ I regimi di induzione impiegati nello studio JMEN erano: docetaxel + carboplatino; docetaxel + cisplatino; paclitaxel + carboplatino; paclitaxel + cisplatino; gemcitabina + carboplatino; gemcitabina + cisplatino.

BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n. 114 del 24 giugno 2014.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto ALIMTA®
- Assesment Report ALIMTA, Procedure No. EMEA/H/C/000564 www.ema.eu
- Linee Guida AIOM. Neoplasie del polmone. Edizione 2014.
- Paz-Ares et al Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2012; 13: 247–55.
- Paz-Ares 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. *Journal of Clinical Oncology* 2013
- Ciuleanu 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.
- Rossi et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 2014; 15: 1254–62.
- Gridelli et al Safety, 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. *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 7, Number 11, November 2012.
- Belani et al Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncology* 2012; 13: 292–99.
- www.has-france.fr. Avis 5 Maggio 2010
- www.scottishmedicines.org.uk SMC (770/12)
- www.nice.org.uk (accesso marzo 2015)
- I numeri del cancro in Italia 2014, a cura di AIRTUM e AIOM.

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA

- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.