

Analisi di costo di pemetrexed vs docetaxel nel trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule

Roberto Ravasio*



ABSTRACT

OBJECTIVES: to compare costs of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy paying special attention to the adverse events.

MATERIALS AND METHODS: a cost analysis was carried out performing comparison between pemetrexed and docetaxel. Clinical data (overall survival) and resource consumption (chemotherapy drugs, G-CSF, and hospitalizations due to adverse events) were obtained from a randomized phase III trial. The economic evaluation was based on direct costs using local Italian unit costs (euro 2005). The perspective was the National Health Service's.

RESULTS: the study results showed that mean survival of pemetrexed (8,3 months; 0,69 years) was higher than mean survival of docetaxel (7,9 months; 0,66 years). The mean cost of treatment with pemetrexed was 8.684,26 euros and with docetaxel was 6.182,87 euros. This difference was nearly offset by the difference in the costs of adverse events: the mean cost of adverse events due to chemotherapy treatment with pemetrexed (493,93 euros) turned out to be lower than with docetaxel (2.394,34 euros).

CONCLUSION: the present cost-analysis could be a stable ground for a further cost-utility analysis, aimed at reaching a more cost-effectiveness management of the chemotherapy-related adverse effects in patients with NSCLC.

Keywords: pemetrexed, docetaxel, non-small cell lung cancer, cost analysis
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (2): 119-126

INTRODUZIONE

Il carcinoma polmonare (CP) è un tipo di tumore tra i più diffusi. Si stima che nel 2000 in tutto il mondo ci siano stati 1,2 milioni di nuovi casi e 1,1 milioni di decessi [1]. Più precisamente lo IARC (*International Agency for Research on Cancer*) ha calcolato in tutto il mondo per il 2000 337.115 nuovi casi tra le donne e 901.746 tra gli uomini. Con riferimento alla realtà italiana, sempre nel 2000, i nuovi casi sono stati poco meno di 30.000 tra gli uomini e circa 6.000 tra le donne [2]. Il CP rappresenta nel mondo occidentale la principale causa di morte per cancro e la seconda causa generale di morte dopo le malattie cardiovascolari. La mortalità associata al carcinoma polmonare, raddoppiata dal 1960 al 1980, è triplicata nel 1999 passando dal 10% al 30% e si è assestata sul rapporto di 95 casi per 100.000 individui. Muoiono per carcinoma polmonare più persone che per le tre più comuni neoplasie (colon-retto, mammella e prostata) considerate insieme [3].

La prognosi del CP è fra le più infauste, in media solo il 10-15% dei pazienti sopravvive dopo 5 anni dalla diagnosi. Tra i fattori di rischio noti, il fumo di sigaretta è il più importante; infatti circa l'80-90% dei pazienti affetti da CP è stato a lungo esposto al fumo.

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC-*Non Small Cell Lung Cancer*), un sottotipo del CP, rappresenta circa l'80% di tutti i casi di cancro ai polmoni ed è riconducibile a tre isotipi principali quali: carcinoma squamoso, carcinoma a grandi cellule e adenocarcinoma [4-6].

La fascia di età più colpita è quella compresa fra i 50 e i 60 anni.

Il trattamento del NSCLC comporta fondamentalmente tre opzioni terapeutiche usate singolarmente o in varie combinazioni temporali: 1) chirurgia, 2) radioterapia e 3) chemioterapia.

L'intervento chirurgico, ove possibile, è da considerarsi come il trattamento standard, seguito o meno da chemioterapia e/o radioterapia.

* *Wolters Kluwer Health, Adis International Ltd, Milano*

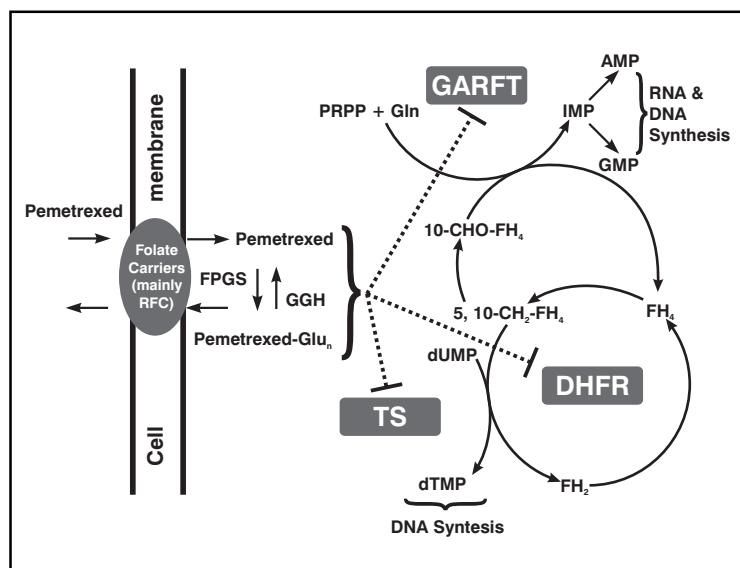


Figura 1
Pemetrexed: meccanismo d'azione

In generale però il tasso di sopravvivenza dei pazienti è strettamente correlato con lo stadio della malattia. Infatti il tasso di sopravvivenza a cinque anni nei pazienti con NSCLC di stadio I o II può variare tra un 40-70%, mentre se lo stadio della malattia è avanzato (stadio III o IV) tale tasso diminuisce scendendo a meno del 10%, soprattutto per quei pazienti per i quali non è più possibile intervenire chirurgicamente. In questo ultimo caso, recenti studi hanno dimostrato che alcune chemioterapie sistemiche (seguite o meno dalla radioterapia) possono migliorare la sopravvivenza [5, 7-10].

La chemioterapia si basa sull'impiego di farmaci antineoplastici in grado di bloccare la proliferazione delle cellule tumorali e di provocarne la morte. La scelta del trattamento chemioterapico deve tenere conto in particolar modo del profilo di eventi avversi. La finalità principale del trattamento deve essere l'allungamento della sopravvivenza complessiva e della sopravvivenza libera da malattia senza dar luogo a una tossicità eccessiva per il paziente.

Pemetrexed è un nuovo antimetabolita antitumorale dotato di un ampio spettro d'azione e di peculiari caratteristiche farmacologiche. Pemetrexed appartiene alla classe degli antifolati ed esplica la sua azione tramite interferenza con la sintesi purinica e pirimidinica mediante inibizione di diversi enzimi folato-dipendenti. Pemetrexed presenta rispetto altri farmaci della stessa categoria (methotrexate, raltitrexed) multipli target enzimatici d'azione; inibisce infatti, oltre alla GARFT, anche la

timidilato-sintetasi (TS) e la diidrofolicoreduzzasi (DHFR) (Figura 1) [11-15].

La spiccata attività antitumorale di pemetrexed si ritiene sia dovuta non solo all'originale e unico meccanismo d'azione ma anche ad altre peculiari caratteristiche farmacologiche come il tipo di trasporto intracellulare e la poligluttamazione.

Dal punto di vista farmacologico, pemetrexed viene trasportato attraverso la membrana cellulare mediante un sistema di trasporto attivo mediato da uno specifico recettore per i folati (*folate receptor*) per il quale possiede alta affinità e mediante un sistema di diffusione facilitata da un trasportatore specifico (*reduced folate carrier*) ad alta capacità.

A livello intracitoplasmatico pemetrexed subisce una poligluttamazione che lo trasforma in un metabolita attivo. Questo metabolita ha un'attività citotossica 100 volte superiore a pemetrexed stesso.

Gli studi clinici di fase I-II hanno confermato l'attività antineoplastica del farmaco in numerose neoplasie solide, quali carcinoma polmonare non microcitoma, mammario, coloretale, gastrico, pancreatico, vescicale, testa-collo e nei mesoteliomi, anche in pazienti estesamente pretrattati. La farmacocinetica di pemetrexed segue un modello a due compartimenti con una emivita di circa 2,7 ore e il 78% del farmaco viene escreto immodificato nelle urine. La tossicità dose limitante nei primi studi clinici è risultata la mielotossicità (neutropenia e piastrinopenia); altre tossicità osservate con minor frequenza sono state mucosite, diarrea, rash cutaneo ed edema. Un'analisi multivariata dei fattori clinici e biologici predittivi di questa tossicità, effettuata sull'intero database degli studi condotti con pemetrexed, ha fatto osservare che elevate concentrazioni pretrattamento di omocisteina serica erano associate ad un maggiore rischio di sviluppo di tossicità gravi. E poiché le concentrazioni plasmatiche di omocisteina sono inversamente correlate con le concentrazioni di vitamina B12 e folati, si è ipotizzato che la deplezione di tali vitamine fosse alla base della tossicità ematologica grave osservata in taluni pazienti, soprattutto negli studi europei. A conferma di tale ipotesi, è stato successivamente chiarito che l'associazione di vitamina B12 e folati era in grado di ridurre significativamente l'incidenza di tossicità ematologica e non-ematologica grave e di mortalità associata senza comprometterne l'efficacia (Figura 2).

Pemetrexed è oggi approvato dalla FDA (*Food & Drug Administration*) e dalla Agenzia Europea (EMA), oltre che per il trattamento di prima linea del Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM), anche per il trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). L'approvazione di pemetrexed nel NSCLC si basa sui risultati di un importante trial clinico di fase III [16].

OBIETTIVI

L'obiettivo del presente studio è di confrontare i costi di trattamento di pemetrexed rispetto a docetaxel, con particolare riferimento alla gestione degli effetti collaterali, nel trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

MATERIALI E METODI

Premessa

I dati clinici utilizzati per questa valutazione economica sono stati presi dai risultati di uno studio randomizzato di fase III [14].

Nello studio internazionale è stato somministrato ai pazienti reclutati uno dei due regimi di trattamento di seguito indicati: 1) pemetrexed 500 mg/m² somministrato per via endovenosa nel primo giorno di un ciclo di 21 giorni, e 2) docetaxel 75 mg/m² somministrato per via endovenosa nel primo giorno di un ciclo di 21 giorni.

La prospettiva della valutazione economica è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Sono stati considerati i costi diretti sanitari quali: 1) farmaci chemioterapici, 2) fattori di crescita e 3) ricoveri per gravi effetti collaterali indotti dal trattamento chemioterapico.

Dal trial clinico [14] sono stati ottenuti i dati d'efficacia clinica dei trattamenti e il consumo di risorse dei pazienti, mentre sono stati calcolati, con riferimento alla situazione italiana, i dati di costo delle due terapie a confronto. La stima dei costi è riferita al 2005.

Popolazione del trial clinico

Nello studio di fase III sono stati arruolati 571 pazienti divisi in due gruppi in base al trattamento chemioterapico somministrato, 283 trattati con pemetrexed e 288 trattati con docetaxel. I due gruppi sono risultati ben bilanciati in base alle caratteristiche sia demografiche sia anamnestiche (Tabella I e II).

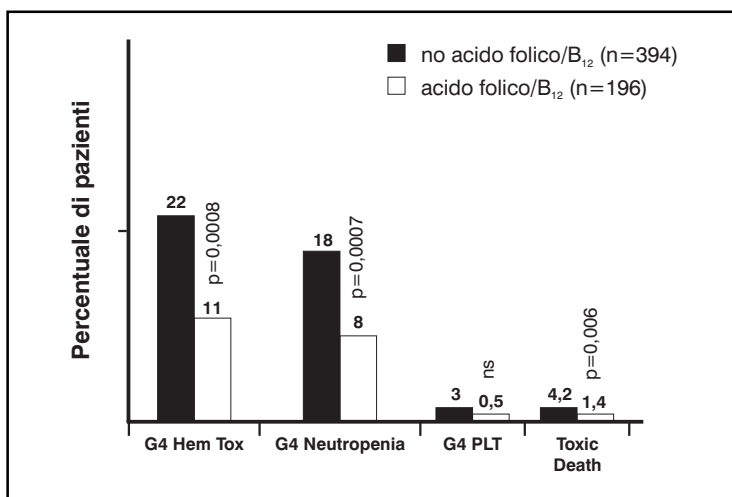


Figura 2

Tossicità ematologica (Hem Tox) e decessi correlati alla tossicità (Toxic Death) di pemetrexed come rilevati prima e dopo l'introduzione della integrazione vitaminica (acido folico e Vitamina B₁₂) nei trial clinici di fase III

L'età media è risultata leggermente superiore per i soggetti trattati con pemetrexed (59 anni) rispetto a quelli con docetaxel (57 anni). In entrambi i casi si è riscontrata una maggiore presenza di soggetti maschi (pemetrexed 68,6%; docetaxel 75,3%) (Tabella I).

In tutti e due i gruppi circa il 75% dei pazienti ha un tumore in fase avanzata (stadio IV) (Tabella II), con prevalenza del sottotipo adenocarcinoma (pemetrexed 54,4%; docetaxel 49,3%) e il tempo trascorso dalla ultima chemioterapia precedente l'arruolamento è inferiore ai tre mesi nel 50% circa dei casi. Anche i tassi di risposta ai trattamenti somministrati in precedenza allo studio sono sovrapponibili.

Efficacia

La sopravvivenza media associata al trattamento con pemetrexed, per il cui calcolo si è fatto riferimento a quanto evidenziato dal trial clinico di fase III [14], è risultata leggermente migliore (8,3 mesi; 0,69 anni) rispetto a quella correlata al gruppo trattato con docetaxel (7,9 mesi; 0,66 anni).

Caratteristiche	Pemetrexed (n = 283)	Docetaxel (n = 288)
Età, anni		
media	59	57
range	22 - 81	28 - 87
Sesso %		
maschi	68,6	75,3

Tabella I

Caratteristiche demografiche

Caratteristiche	Pemetrexed (n = 283)	Docetaxel (n = 288)
Stadio IV (%)	74,9	74,7
Risposta al precedente trattamento*		
CR/PR	35,7	36,5
SD	37,5	32,3
PD	26,9	31,3
Tempo dalla ultima chemioterapia		
< 3 mesi (%)	50,4	48,1
Istologia		
adenocarcinoma (%)	54,4	49,3
carcinoma a cellule squamose (%)	27,6	32,3
Livello omocisteina		
< 12µmol/L (%)	71,4	68,9
Precedente radioterapia (%)	44,2	45,5

Tabella II

Caratteristiche anamnestiche

* CR = risposta completa; PR = risposta parziale;

SD = malattia stabile; PD = peggioramento della malattia

Risorse consumate

I consumi di risorse associati ai pazienti del trial clinico riguardano la somministrazione della chemioterapia (pemetrexed o docetaxel), dei fattori di crescita, e il ricovero per effetti collaterali (neutropenia febbrile e altri gravi effetti collaterali) (Tabella III).

Il numero medio di cicli somministrato è stato di quattro per ciascun gruppo, con un range di 1-20 per pemetrexed e di 1-14 per docetaxel.

Il dosaggio totale per ciclo di terapia di pemetrexed è pari a 850 mg calcolato moltiplicando il dosaggio di 500 mg/m² per 1,7/m² (indice di superficie corporea). Nello stesso modo è stato calcolato il dosaggio complessivo per ciclo per docetaxel pari a 127,5 mg (75 mg/m² moltiplicato per 1,7/m²).

Tabella III

Risorse consumate

Risorse consumate per paziente	Pemetrexed (n = 283)	Docetaxel (n = 288)
Cicli di chemioterapia		
numero di infusioni (o cicli di trattamento)	4,00	4,00
Somministrazione per ciclo		
dosaggio totale per paziente di docetaxel (mg/m ²)	0	127,5
dosaggio totale per paziente di pemetrexed (mg/m ²)	850	0
Farmaci concomitanti per ciclo		
fattori di crescita (% paz.)	2,6%	19,2%
Ospedalizzazioni per effetti collaterali		
neutropenia di 3/4 grado (% paz.)	1,5%	13,4%
altri effetti indesiderati (% paz.)	6,4%	10,5%

Ad alcuni pazienti in entrambi i gruppi (pemetrexed 2,6%; docetaxel 19,2%) sono stati somministrati i fattori di crescita, come terapia preventiva e/o di cura per la neutropenia febbrile. La somministrazione dei fattori di crescita è avvenuta con un dosaggio di 300 mcg/die per la durata di 11 giorni.

Nel gruppo con pemetrexed l'1,5% dei pazienti ha avuto almeno un episodio di neutropenia febbrile di gravità tale da richiedere un ricovero ospedaliero. Nel gruppo docetaxel tale percentuale sale al 13,4%.

Inoltre una percentuale maggiore di pazienti trattati con docetaxel (10,5%) è stata ricoverata a causa di altri gravi effetti collaterali correlati al trattamento rispetto ai pazienti con pemetrexed (6,4%).

Costi Unitari

Nella Tabella IV sono riportati i costi unitari considerati nella valutazione economica, con le rispettive fonti. Il contributo originale del presente studio è rappresentato dall'adattamento dei costi alla situazione italiana.

Il costo dei materiali e quello orario del personale sanitario (medici e infermieri) impiegati per la somministrazione (infusione) del trattamento chemioterapico è stato calcolato alla luce dei risultati di uno studio condotto da Bondonio et al. 1995 [17] e rivalutato tramite l'indice generale dei prezzi ISTAT 2005. La componente "costo del personale sanitario" è stata calcolata in base all'effettivo tempo di somministrazione per ogni ciclo chemioterapico (10 minuti per pemetrexed e 60 minuti per docetaxel).

Il consumo dei fattori di crescita è stato valorizzato sulla base del prezzo (uso ospedaliero) riportato sull'Informatore Farmaceutico 2005, mentre per pemetrexed e docetaxel sono stati applicati i prezzi scontati, concordati con il Ministero della Sanità.

Costi Unitari	Valori in euro	Fonte
Somministrazione della chemioterapia		
costo singola infusione (materiali e pers. san.)	45,50	Bondonio et al 1995
costo per mg di docetaxel	7,07	Prezzo osp da tabella CIPE, sconto 61% con integrazione del 7% dei vecchi tagli
costo per mg di pemetrexed	2,40	Prezzo informatore farmaceutico 2005
Somministrazione farmaci concomitanti		
costo per mcg fattori di crescita	0,47	Prezzo informatore farmaceutico 2005
Ospedalizzazioni per effetti collaterali		
costo neutropenia febbrile (DRG 398)	5.964,00	Tariffario Nazionale
costo altri effetti indesiderati (DRG 394)	3.785,63	Tariffario Nazionale

Tabella IV
Costi unitari delle risorse consumate

Per valorizzare il ricovero ospedaliero per neutropenia febbrile è stata considerata come *proxy* la tariffa rimborsata a livello nazionale prevista per il DRG 398 (disturbi del sistema reticoloendoteliale e immunitario con complicazioni) in quanto, in base ai risultati di uno studio di Lucioni et al. 2005 [18], questo DRG è risultato essere quello maggiormente associato ai ricoveri per neutropenia febbrile.

La stessa metodologia è stata impiegata per valorizzare i ricoveri ospedalieri dovuti ad altri gravi effetti collaterali correlati al trattamento chemioterapico. In questo caso si è adottata come *proxy* la tariffa nazionale rimborsata per il DRG 394 (altri interventi sugli organi emopoietici).

docetaxel: 8.684,26 euro vs 6.182,87 euro rispettivamente (Tabella V - Figura 3),

Il differenziale fra i due costi medi di trattamento, pari a 2.501,39 euro, è generato dal maggior costo di somministrazione (farmaco + infusione) di pemetrexed (8.190,33 euro) rispetto a quello di docetaxel (3.788,53 euro). Questa differenza (4.401,80 euro) viene in parte controbilanciata dal costo medio associato alla gestione degli effetti collaterali, quali prevenzione e/o trattamento della neutropenia febbrile (fattori di crescita e ricoveri ospedalieri) e altri gravi effetti collaterali correlati al trattamento chemioterapico somministrato, che risulta pari a 493,93 euro per pemetrexed e a 2.394,34 euro per docetaxel: il gruppo docetaxel spende circa 5 volte in più rispetto a pemetrexed per la gestione degli effetti collaterali (Figura 4).

RISULTATI

Costi totali di trattamento

Il costo medio di trattamento di pemetrexed è risultato maggiore rispetto a quello di

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La presente valutazione economica ha calcolato dal punto di vista del Servizio Sanitario

Descrizione	Costo Totale		Δ Costi (euro)
	Pemetrexed	Docetaxel	
Somministrazione chemioterapia	8.190,33	3.788,53	4.401,80
costo infusioni	30,33	182,00	
costo docetaxel	0,00	3.606,53	
costo pemetrexed	8.160,00	0,00	
Somministrazione farmaci concomitanti	162,18	1.197,67	-1.035,49
costo fattore di crescita	162,18	1.197,67	
Ospedalizzazioni per effetti collaterali	331,74	1.196,67	-864,93
costo neutropenia febbrile (DRG 398)	89,46	799,18	
costo altri effetti indesiderati (DRG 394)	242,28	397,49	
Costo Medio Totale per paziente	8.684,26	6.182,87	2.501,39

Tabella V
Costo medio per paziente

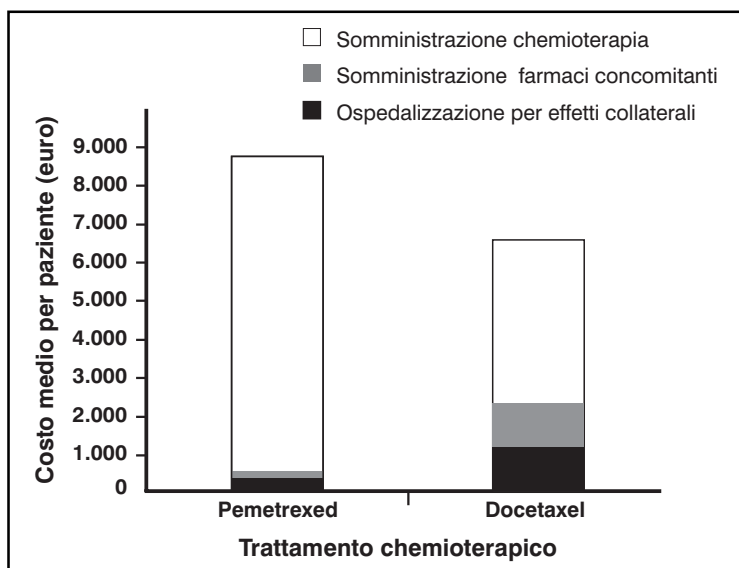


Figura 3
Costo medio per paziente

Nazionale i costi di trattamento associati a pemetrexed e a docetaxel nel trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule con particolare riferimento alla gestione degli effetti collaterali.

I dati di efficacia (sopravvivenza media) e di consumo delle risorse sono stati tratti da un trial clinico randomizzato di fase III [14]. La sopravvivenza media di pemetrexed (8,3 mesi - 0,69 anni) è risultata superiore a quella di docetaxel (7,9 mesi - 0,66 anni).

Sebbene ci sia quasi una sostanziale equivalenza di efficacia tra i due trattamenti, in quanto la differenza di sopravvivenza media è minima, si è riscontrata però la presenza di importanti

differenze cliniche nel profilo degli effetti collaterali. Nel gruppo trattato con docetaxel c'è un maggior numero di episodi di neutropenia febbrile e un maggior ricorso alla somministrazione dei fattori di crescita rispetto al gruppo trattato con pemetrexed. In particolare docetaxel ha fatto registrare una maggior presenza di ricoveri per neutropenia febbrile (pemetrexed 1,5%; docetaxel 13,4%) e per altri gravi effetti collaterali (pemetrexed 6,4%; docetaxel 10,5%) e un maggior consumo di fattori di crescita (pemetrexed 2,6%; docetaxel 19,2%).

Queste sostanziali differenze cliniche di tollerabilità trovano ulteriore conferma nell'analisi della sopravvivenza libera da tossicità [19] (Figura 5) dove si dimostra il superiore rapporto di rischio beneficio di pemetrexed nei confronti di docetaxel nel trattamento di seconda linea del NSCLC.

Il costo medio per paziente è di 8.684,26 euro per pemetrexed e di 6.182,87 euro per docetaxel. La differenza di costo fra i due regimi sistemici è da imputarsi principalmente al diverso costo della somministrazione della chemioterapia (farmaco e infusione) con pemetrexed (8.190,33 euro) rispetto a quella con docetaxel (3.788,53 euro), che è in parte controbilanciato dal minor costo correlato agli effetti collaterali (pemetrexed 493,93 euro; docetaxel 2.394,34 euro). In particolare il costo medio per paziente per la somministrazione di farmaci concomitanti (fattori di crescita) di docetaxel (1.197,67 euro) è risultato di circa sette volte superiore a quello di pemetrexed (162,18 euro). Anche la gestione delle ospedalizzazioni causate dalla neutropenia febbrile evidenzia un differenziale significativo tra i due trattamenti con un costo medio per pemetrexed (89,46 euro) di circa nove volte inferiore a quello di docetaxel (799,18 euro). Infine i ricoveri ospedalieri causati da altri effetti indesiderati correlati al trattamento chemioterapico somministrato mostrano un maggior costo medio per docetaxel (397,49 euro) rispetto a pemetrexed (242,28 euro).

La presente analisi di costo può rappresentare una solida base per successive analisi di costo-utilità per una migliore gestione degli effetti collaterali associati al trattamento chemioterapico somministrato per questa tipologia di pazienti. In questa prospettiva meriterebbero maggiori approfondimenti gli aspetti relativi alla qualità della vita correlata alla presenza o meno degli effetti collaterali.

Si ringrazia per la collaborazione il dottor Andrea Ardizzoni

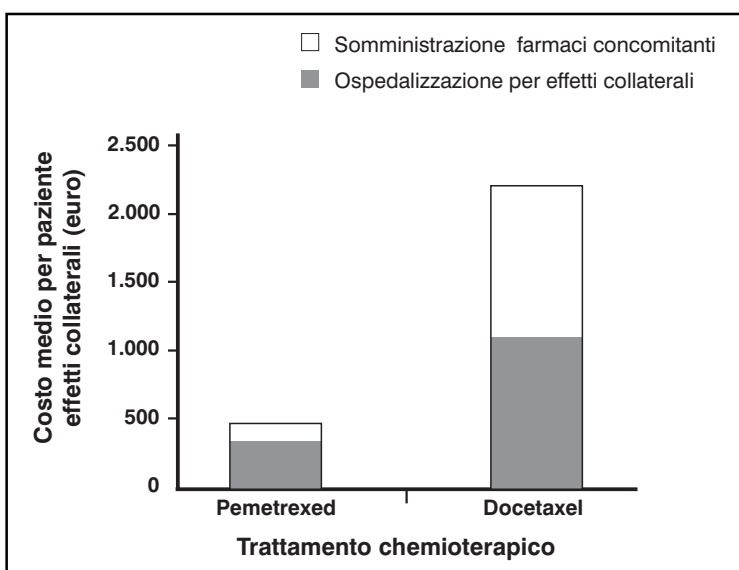
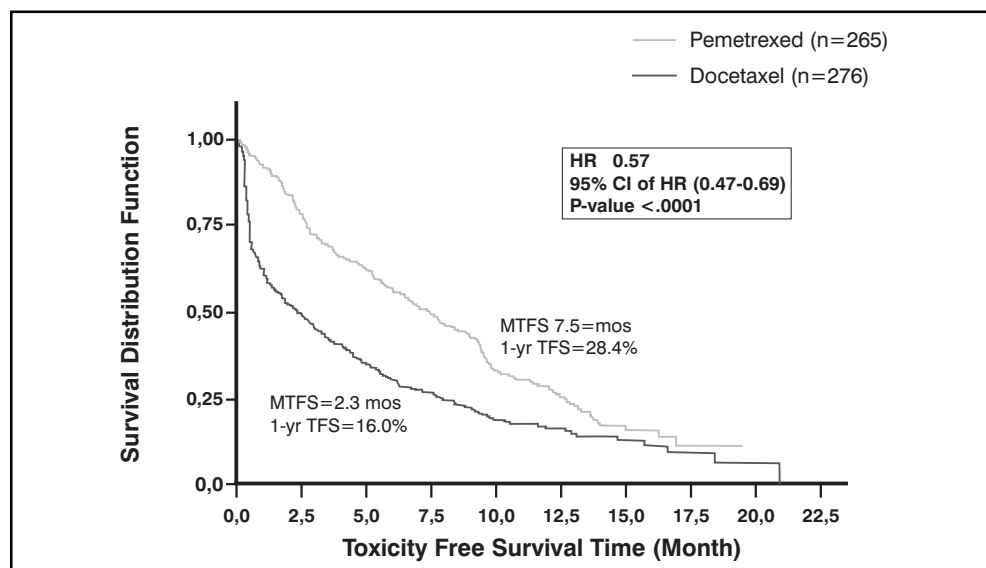


Figura 4
Costo medio per paziente effetti collaterali

**Figura 5**

Sopravvivenza libera da tossicità di grado 4

RT=received treatment

HR=hazard ratio

CI=confidence interval

MTFS=median toxicity-free survival

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. *Cancer burden for the year 2000: the global picture*. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 8): S4-S66.
2. <http://www.iarc.fr>
3. <http://www.cesil.com/maggio01/italiano/5todita.htm>
4. Stephens R, Fairlamb D, Gower N, et al. *The Big Lung Trial (BLT): Determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results in the supportive care setting*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 219a.
5. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials*. BMJ 1995; 311: 899-909.
6. Grilli R, Oxyman A, Julian J. *Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: How much benefit is enough?* J Clin Oncol 1993; 11: 1866-1872.
7. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. *Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial*. Lung Cancer 1999; 47: 7-14.
8. Roth J, Atkinson EN, Fossella F, et al. *Long-term follow-up of patients enrolled in a randomised trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer*. Lung Cancer 1998; 21: 1-6.
9. Langer CJ. *Induction or neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer*. Semin Oncol 1999; 26: 34-9.
10. Eberhardt W, Bildat S, Korfee S. *Combined modality therapy in NSCLC*. Ann Oncol 2000; 11: 85-95.
11. Clarke S, Boyer M, Millward M, et al. *Phase II study of LY231514, a multi-targeted antifolate, in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Proc Am Soc Clin Oncol 1997 (abstr 1670); 16: 465a.
12. Rusthoven J, Eisenhauer E, Butts C, et al. *Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II study* - National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1999; 17: 1194-1199.
13. Smit E, Mattson K, von Pawel J, et al. *ALIMTA (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small cell lung cancer: a phase II study*. Ann Oncol 2003; 14: 455-460.

Analisi di costo di pemetrexed vs docetaxel nel trattamento di seconda linea del NSCLC

14. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma*. Journal of Clinical Oncology 2003; 21 (14): 2636-2644.
15. Hanauske, AR, Chen V, Paoletti, et al. *Pemetrexed disodium: A novel antifolate clinically active against multiple solid tumors*. The Oncologist 2001; 6:363-373.
16. Hanna NH et al. *Randomized phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97
17. Bondonio P, Eandi M. *Tempi e costi di lavoro associate al trattamento farmacologico: analisi di alcune opportunità di risparmio*. Farmaeconomia 1995; 2 (3): 36-45.
18. Lucioni C, Crippa L, Leoncini O, et al. *Il costo di una neutropenia febbrile*. Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6(1): 21-24
19. Pujol JL, et al. *Risk-Benefit of Pemetrexed Compared with Docetaxel in patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy: an analysis of toxicity-free survival*. European Society for Medical Oncology, Vienna, Austria, Oct 29-Nov 2, 2004. Poster Presentation