PEMETREXED/CARBOPLATIN VS. GEMCITABIN/ CARBOPLATIN VED STADIUM IIIB/IV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

PEG-STUDIEN

En åpen, multisenter fase III studie i regi av Norsk Lungekreftgruppe

Hovedansvarlige:

Overlege Bjørn H. Grønberg
Overlege Stein Sundstrøm
Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital, 7006 Trondheim

Telefon: 73 86 78 30
E-mail: bjorn.gronberg@stolav.no
stein.sundstrom@stolav.no

Øvrige medlemmer i protokollkomitéen:

Overlege Paal Brunsvig, Onkologisk Avdeling, Radiumhospitalet
Overlege Mari Wang, Onkologisk Avdeling, Ullevål Universitetssykehus
Overlege Christian von Plessen, Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
Professor/overlege Roy Bremnes, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset i Nord-Norge
Professor/overlege Ulf Aasebø, Lungeseksjonen, Medisinsk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Innhold:

I Resumé in English 3
II Norsk resymé 5
III Bakgrunn 7
3.1 Generelt 7
3.2 Kjemoterapi, overlevelse og livskvalitet ved avansert NSCLC 7
3.3 Gemcitabin 7
3.4 Toksisitet gemcitabin 8
3.5 Hemolytisk uremisk syndrom (HUS) 8
IV Pemetrexed 9
4.1 Virkningsmekanisme 9
4.2 Fase I resultat - monoterapi 9
4.3 Fase II resultat - monoterapi som 1. linjes behandling ved NSCLC 10
4.4 Fase II resultat – kombinasjon med platinum som 1. linjes beh. ved NSCLC 10
4.5 Fase II resultat – monoterapi som 2. linjes behandling ved NSCLC 10
4.6 Fase III resultat – monoterapi som 2. linjes behandling ved NSCLC 10
4.7 Toksisitet – pemetrexed 11
4.8 Leukovorin ved alvorlig toksisitet av Alimta 11
4.10 Nyrefunksjon og behandling med pemetrexed - forsiktighetsregler 12
4.11 Behandling med non-steroidal NSAID's og ASA 12
V Kjemoterapi ved NSCLC 12
5.1 Carboplatin eller cisplatin 12
5.2 Varighet av behandlingen 13
5.3 Livskvalitet 13
VI Problemstilling, endepunkt og dimensjonering 13
VII Inklusjonskriterier 14
VIII Utredning før inklusjon 14
IX Studiedesign 15
X Substitusjon med Folsyre og Vitamin B12 16
XI Behandling 16
11.1 Dosering pemetrexed/carboplatin 16
11.2 Dosering gemcitabin/carboplatin 16
11.3 Utregning av Carboplatindosen etter Calvert's formel: 17
XII Modifisering av doser 17
XIII Vurdering av behandlingseffekt 18
XIV Gemcitabin og stråleterapi 19
XV Pemetrexed og stråleterapi 20
XVI Undersøkelser og studieplan 20
XVII Skjemaer 20
XVIII Behov for stråleterapi 21
XIX Behov for ytterligere kjemoterapi 21
XX Meldeplikt ved uønskede medisinske hendelser 21
XXI Ansvarsforhold 22
XXII Monitorering 22
XXIII Publisering og forfatterskap 22
XXIV Litteratur 23
Appendix A - Performance status (WHO) 26
Appendix B - Cytostatikaskjema 27
Appendix C – Response criteria according to the WHO 29

I Resumé in English

Title

An open randomized multicenter phase III trial of pemetrexed plus carboplatin versus gemcitabine plus carboplatin in the treatment of chemotherapy-naive patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer not eligible for radical chemo-/radiotherapy

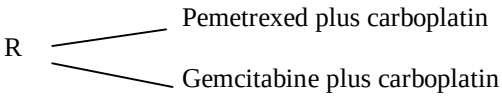
Endpoints

Primary: - Health related quality of life (HRQoL)

Secondary:
- Overall survival
- Drug related adverse event frequency and severity
- Need for palliative radiotherapy

Trial design

Open randomized multicenter phase III trial. Patients will be randomized between combination chemotherapy with pemetrexed/carboplatin or gemcitabine/carboplatin.



The two treatment groups will be stratified by:
- Performance status (PS 0-1 *vs.* 2)
- Clinical stage (stage IIIB *vs.* IV)
- Age - < 75 years vs. ≥ 75 years of age

Block randomization will be used to obtain treatment balance for the strata.

Patients

Chemonaive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) locally advanced Stage IIIB (not candidate for radical chemo-/radiotherapy) or stage IV.

Number of patients

440 (220 per arm) are required.

Trial treatment

All patients must take Folic acid 0.4 mg x 1 and Vitamin B12 1 ml IM at least 5 days before start of treatment and until 3 weeks after the last dose of chemotherapy. The Vitamin B12 injections are to be repeated every 9. week.

Arm A:

Pemetrexed 500 mg/m^2 IV and Carboplatin AUC = 5 (Calvert's formula) IV day 1

The patients will take dexamethason 4 mg orally twice daily (or equivalent dose of another corticosteroid) the day before, the day of and the day after each dose of pemetrexed. They will also receive premedication with intravenous/oral 5HT3 antagonist (e.g. ondansetron).

Arm B:

Gemcitabine 1000 mg/m^2 IV day 1 and 8, Carboplatin AUC = 5 (Calvert's formula) IV day 1

The patients will receive premedication with 5HT3 antagonist IV/PO (e.g. ondansetron) and dexamethasone 8 mg IV (or equivalent dose of another corticosteroid).

Duration of therapy

All patients wille receive a maximum of 4 courses.

Statistical considerations

The two combination regimens will be compared on an intention-to-treat basis with respect to HRQoL, overall survival, toxicity and need for palliative irradiation.

The goal of the final analysis is to have 80 % power for a 2-sided 5 % significance level test of differences in HRQoL and/or toxicity > 15 % or a difference in 1-year survival >11 %.

The target number of evaluable patients is 380 to achieve an overall significance level of 5 % with 80 % power. The primary and the secondary endpoints will require a minimum follow-up of 12 months. A 15 % loss to follow-up and inclusion of ineligible patients is expected. Consequently, a total of 444 patients (220 per arm) will be required for the final survival analysis.

Assuming a monthly recruitment of 35 patients, a total recruitment period of 1 year is expected. The trial will be monitored to assure data quality.

Study period

We plan to start inclusion in April 2005 and hope to include all patients in one year.

Trial plan

	Screen	**Treatment courses 1-4**		**Follow-up**					
Treatment cycle		**Day 1**	**Day 8**						
Week	**-1 - 0**	**0 – 9**		**12**	**20**	**28**	**36**	**44**	**52**
Start Folic acid and Vitamin B12	X								
Demography	X								
Informed consent	X								
Medical history	X								
Physical exam	X	X		X	X	X	X	X	X
Hematology*	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochemistry	X	X		X	X	X	X	X	X
CT thorax/upper abd	X								
Chest X-ray	X	X		X	X	X	X	X	X
QoL questionnaire	X	X		X	X	X	X	X	X
Admin. chemotherapy		X	X (Gemcitabin)						

* Haemoglobin, leucocytes, granulocytes and platelets are to be measured at day 8 and 15 in every cycle.

II Norsk resymé

Tittel

En åpen randomisert multisenter fase III studie av pemetrexed pluss carboplatin versus gemcitabin pluss carboplatin i behandlingen av kjemonaive pasienter med stadium IIIB/IV ikke-småcellet lungecancer som ikke er aktuelle for radikal kjemo-/radioterapi.

Endepunkt

Primært: - Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Sekundære:
- Total overlevelse
- Behandlingsrelaterte bivirkninger
- Behov for palliativ stråleterapi

Studie design

En åpen randomisert multisenter studie. Pasientene vil bli randomisert til enten pemetrexed/carboplatin eller gemcitabin/carboplatin.

R → Pemetrexed pluss carboplatin
R → Gemcitabin pluss carboplatin

Behandlingsgruppene vil bli stratifisert mht.:	- WHO Performance Status:	PS 0-1 *vs.* 2
	- Klinisk stadium:	IIIB *vs.* IV
	- Alder:	< 75 år *vs.* ≥ 75 år.

Blokk-randomisering vil bli utført for å oppnå balansering av strata mellom behandlingsarmene.

Pasienter

Kjemonaive pasienter med NSCLC, lokalavansert stadum IIIB (ikke kandidater for radikal kjemo-/radioterapi) eller stadium IV.

Antall pasienter

444 (220 i hver arm) er nødvendig.

Behandling

Alle pasienter skal begynne å ta Folsyre 0.4 mg en gang til dagen og Vitamin B12 1 ml i.m. minst 5 dager før start av kjemoterapi og til minst 3 uker etter siste infusjon av cytostatika. Injeksjonene av Vitamin B12 repeteres hver 9. uke.

Arm A:

Pemetrexed 500 mg/m^2 i.v. og Carboplatin AUC = 5 (Calverts formel) i.v. dag 1

Pasientene skal ta dexamethasone 4 mg x 2 po (eller ekvivalent dose av et annet kortikosteroid) dagen før, under og etter hver kur. Som premedikasjon gis kvalmeprofylakse med 5HT3-antagonist i.v./p.o. (eks. ondansetron).

Arm B:

Gemcitabin 1000 mg/m^2 dag 1 og 8, Carboplatin AUC = 5 (Calverts formel) i.v. dag 1.

Som premedikasjon gis kvalmeprofylakse i form av 5HT3-antagonist i.v./p.o. (eks. ondansetron) og dexamethasone 8 mg i.v. (eller ekvivalent dose av et annet kortikosteroid).

Behandlingslengde

Det vil bli gitt maksimalt 4 kurer med 3 ukers intervaller i begge behandlingsarmene.

Statistiske vurderinger

Sammenlikning av behandlingsarmene vil bli gjort på en ”intention-to-treat” basis mht. vurdering av livskvalitet, total overlevelse, bivirkninger og behov for palliativ stråleterapi.

Målet for de endelige analyser er å ha en 80 % styrke for med 5 % signifikansnivå (2-sidet signifikans test) å kunne påvise forskjell på >15 % når det gjelder definerte HRQoL variable, toksisitet eller forskjell i 1-års overlevelse > 11 %. For multiple sammenligninger av HRQoL data vil vi benytte et signifikansnivå på 0,01.

For å kunne oppnå dette vil det nødvendige antall evaluerbare pasienter være 380. Både primært endepunkt og de sekundære endepunker forutsetter minimum oppfølgingstid på 12 måneder. Ved beregnet 15 % frafall av forskjellige grunner, vil det nødvendige antall inkluderte pasienter være 444 pasienter (220 per arm).

Med en rekrutteringsrate på 35 pasienter pr. måned vil den forventede rekrutteringsperiode være knapt 1 år. Studien vil bli monitorert for å sikre data kvaliteten.

Inklusjonstid

Vi regner med å inkludere pasienter fra april 2005 og et år fremover.

Studieplan

	Screen	**Kur no. 1-4**		**Kontroller**					
Behandlings syklus		**Day 1**	**Day 8**						
Uke	**-1 - 0**	**0 – 9**		**12**	**20**	**28**	**36**	**44**	**52**
Start med Folsyre og Vitamin B12	X								
Demografiske data	X								
Informert samtykke	X								
Anamnese	X								
Klinisk us.	X	X		X	X	X	X	X	X
Hematologi*	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Andre laboratorieus.	X	X		X	X	X	X	X	X
CT thorax/øvre buk	X								
Rtg. thorax	X	X		X	X	X	X	X	X
QoL spørreskjema	X	X		X	X	X	X	X	X
Kur gis		X	X (Gemcitabin)						

*Hemoglobin, leukocytter, granulocytter og trombocytter kontrolleres dag 8 og 15 i hver syklus.

III Bakgrunn

3.1 Generelt

Lungekreft er en av de vanligste maligne sykdommene i den vestlige verden med ca. 2100 nye tilfeller i Norge pr. år. Prognosen er dårlig, 5-års relativ overlevelse for hele gruppen er i Norge ca. 10-15 %. Dette betyr at lungekreft er den maligne sykdom som tar flest liv per år i Norge (ca. 1700 pr år). Omlag 80 % av pasientene har ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) - som inkluderer de histologiske typene plateepitelcarcinom, adenocarcinom, storcellet carcinom, adenoskvamøst carcinom og udifferensiert carcinom.

Kirurgi er den viktigste kurative behandling ved NSCLC. Dessverre er kun ca. 20 % av pasientene operable. Medisinsk inoperable pasienter med stadium I-II kan tilbys radikal strålebehandling. Enkelte pasienter med lokalavansert sykdom får en kombinasjon av cytostatika og strålebehandling med kurativ intensjon (jfr. "Oslo-studien"). Dette gjelder i første rekke de pasienter som har begrenset tumorvolum, er i god allmenntilstand og har beskjedent vekttap.

Ca. 70 % av pasienter med NSCLC kan ikke helbredes for sin sykdom. Kjemoterapi kan gi verdifull palliasjon, bedret livskvalitet og forlengelse av overlevelsen såfremt pasienten er i god allmenntilstand ved behandlingsstart [2,3,4,5,6].

3.2 Kjemoterapi, overlevelse og livskvalitet ved avansert NSCLC

I Norge har man tidligere vært tilbakeholden med bruk av kjemoterapi ved NSCLC, men de siste årene har flere pasienter fått behandling. Hovedårsaken er at man nå har tilgjengelig medikament med god effekt og gunstig bivirkningsprofil.

De fleste pasienter med avansert NSCLC vil på et eller annet tidspunkt få plagsomme symptomer pga. sykdommen. Disse kan være sykdomsspesifikke (hoste, hemoptyse, dyspné, smerter) eller uspesifikke (vekttap, uvelhet, redusert almenntilstand). Med "Best Supportive Care" er median overlevelse NSCLC 3-6 mnd og 1-års overlevelse om lag 10 % [1].

Metaanalyser av randomiserte studier [2,3,4] og studier publisert etter metaanalysene [5,6], viser at cisplatin-basert kjemoterapi forlenger pasientens overlevelse og bedrer livskvaliteten. I flere studier er det ved bruk av moderne kjemoterapi ved NSCLC vist god symptomlindring samtidig som man øker median overlevelse til 8-9 måneder og 1-års overlevelse til 30-35 % [7].

Best dokumentert er platinum-basert 2 stoff-kombinasjon med vinorelbine, docetaxel, paclitaxel, eller gemcitabin. Effekten av disse kombinasjonene er bedre enn behandling med enkelt-stoff og bedre enn eldre kombinasjoner med etoposid eller vindesin[8]. Kombinasjonene er relativt like mht responsrater og overlevelsesgevinst[8,23]. 3-stoff kombinasjoner gir mer toksisitet men ikke bedre effekt[8].

3.3 Gemcitabin

Det er gjort flere studier av effekten av Gemcitabin som enkeltstoffbehandling ved avansert NSCLC og man har funnet responsrater på rundt 20 % hos kjemoterapinaive pasienter[9].

Cisplatin og gemcitabin er en av de beste kombinasjoner ved avansert NSCLC[14]. Til tross for at gemcitabin/cisplatin i to fase III studier har vist seg like effektiv som paclitaxel/carboplatin[15], har gemcitabin kombinasjonen pga. toksisitet og omstendelig administrasjon av cisplatin (hydreringsregimer) ikke helt vunnet frem på det amerikanske marked.

I Europa er gemcitabin i kombinasjon med et platinumpreparat et av de mest brukte regimene ved NSCLC. Nedkorting av sykluslengde fra 4 til 3 uker med eliminering av gemcitabin dag 15 samt reduksjon av cisplatindosen har redusert toksisiteten[18]. Ved evaluering av gemcitabin/carboplatin gitt i 21-dagers vs. 28-dagers syklus fant man i åtte fase I-II studier en reduksjon av hematologisk grad IV toksisitet fra 20-21% til 11% samtidig som man opprettholdt effekt vurdert på grunnlag av responsrate (39%).

Det er gjennomført tre fase III undersøkelser med gemcitabin/carboplatin gitt i 21-dagers sykluser[19,20,21]. Gemcitabin 1200-1250 mg/m^2 ble administrert dag 1 og 8 og carboplatin ble gitt på dag 1, dosert ved AUC 5 (Calvert). I to av studiene er gemcitabin/carboplatin kontrollert mot tidligere platinumbaserte regimer. Sammenlignet med dette var den nye 2-stoff kombinasjonen overlegen. I studien av Rudd og medarbeidere[19] var livskvaliteten signifikant høyere i gemcitabin/carboplatin kombinasjonene.

Referanse	*Regime*	*Ant pas*	*RR %*	*MST mnd*	*1-års overl %*
Rudd 2002 (31)	GEM/CB MIP	212 210	41 40	10,2 6,9	38 28
Grigorescu 2002 (32)	GEM/CB CIS/VBL	99 99	27 15	11,5 7,9	36 12
Sederholm 2002 (33)	GEM/CB GEM	140 148	30 12	10 9	41 32

MST=median overlevelse; MIP=mitomycin/ifosfamid/cisplatin; CIS/VBL=cisplatin/vinblastin; GEM=gemcitabin; CB=carboplatin

I en randomisert fase III studie, hvor man sammenlikner gemcitabin/carboplatin med gemcitabin/cisplatin, viser foreløpige data at responsrate, tid til progresjon (TTP) og median overlevelse er lik[24]. Benmargs-toksisitet var mer uttalt i gemcitabin/carboplatin armen, mens ikke-hematologisk toksisitet var mer dominerende i gemcitabin/cisplatin armen.

I en større studie hvor man sammenlignet de vanligste cytostatika kombinasjonene som er i bruk i dag ved NSCLC var effekten av gemcitabin i kombinasjon med cisplatin like effektiv som kombinasjonen paclitaxel/cisplatin, docetaxel/cisplatin og carboplatin/paclitaxel[23]. I en metaanalyse finner LeChevalier et al at kombinasjonen gemcitabin/platinum er den kombinasjon som er mest effektiv i behandling av NSCLC[14].

Carboplatin/vinorelbine har vært et av de mest brukte regimene i Norge ved NSCLC. Inntil resultatene fra VING-studien foreligger vet vi ikke om denne kombinasjonen er bedre/mindre toksisk enn carboplatin/ gemcitabin.Vi har derfor valgt kombinasjonen gemcitabin/carboplatin som kontrollarm i denne studien.

3.4 Toksisitet gemcitabin

Masotti et al[37] rapporterte WHO grad 3-4 toksisitet i form av neutropeni, trombocytopeni og anemi hos 32%, 56% og 28%, respektivt, ved behandling med gemcitabin (1250 mg/m^2) og carboplatin AUC=5.

Gemcitabin i kombinasjon med carboplatin gir klart mer hematologisk toksisitet enn i kombinasjon med cisplatin. I en pilotstudie har vi observert uakseptabel stor grad av hematologisk toksisitet ved gemcitabin 1200 mg/m^2 og carboplatin AUC = 4 (Chatelut). Dette har resultert i reduserte doser og utsatte kurer. I en nylig publisert fase II studie av Kortsik og medarbeidere[38] fikk pasientene gemcitabin 1000 mg/m^2 og carboplatin AUC = 5 (Calvert's formel). Denne studien hadde heller ingen øvre aldersgrense mht. inklusjon. Ved de aktuelle doser av gemcitabin og carboplatin observerte man 35% grad 3-4 leukopeni, 18% grad 3-4 trombocytopeni og 12% grad 3 anemi. Til sammen ble det gitt 75% av det planlagte antall cycler. I 16% av tilfellene var tidlig stopp i behandlingen relatert til toksisitet. Om lag halvparten av de 108 kjemoterapi dosene som måtte reduseres var betinget i hematologisk toksisitet.

På bakrunn av våre piloter og ovennevnte studie har vi – i likhet med i VING-studien - valgt gemcitabindose 1000 mg/m^2 for denne studien.

3.5 Hemolytisk uremisk syndrom (HUS)

Man bør ha utvikling av HUS i tankene dersom en pasient utvikler anemi med tegn på mikroangiopatisk hemolyse. Typiske funn er forhøydet bilirubin og/eller LD, reticulocytose, alvorlig trombocytopeni og/eller tegn til nyresvikt (stigende kreatinin). Behandling med gemcitabin skal da umiddelbart avsluttes. Nyresvikten kan være irreversibel til tross for behandlingsstopp og dialyse kan bli nødvendig.

IV Pemetrexed

4.1 Virkningsmekanisme

Pemetrexed er et nytt cytostatikum. Legemiddelet er en folat antimetabolitt som hemmer tre enzymsystem som er sentrale i cellereplikasjon og dermed utvikling av maligne sykdommer[46].

Medikamentet hemmer det folat-avhengige enzymet thymidylat synthase (TS). TS katalyserer transformasjonen av deoxyuridin monofosfat (dUMP) til deoxythymidin monofosfat (dTMP). Hemming av TS resulterer i et lavere nivå av thymidin, et pyrimidin som er nødvendig for DNA-syntese. Videre hemmes dihydrofolat reduktase (DHFR) og glycinamid ribonucleotid formyl transferase (GARFT), et folat-avhengig enzyme som er involvert i purin-syntesen.

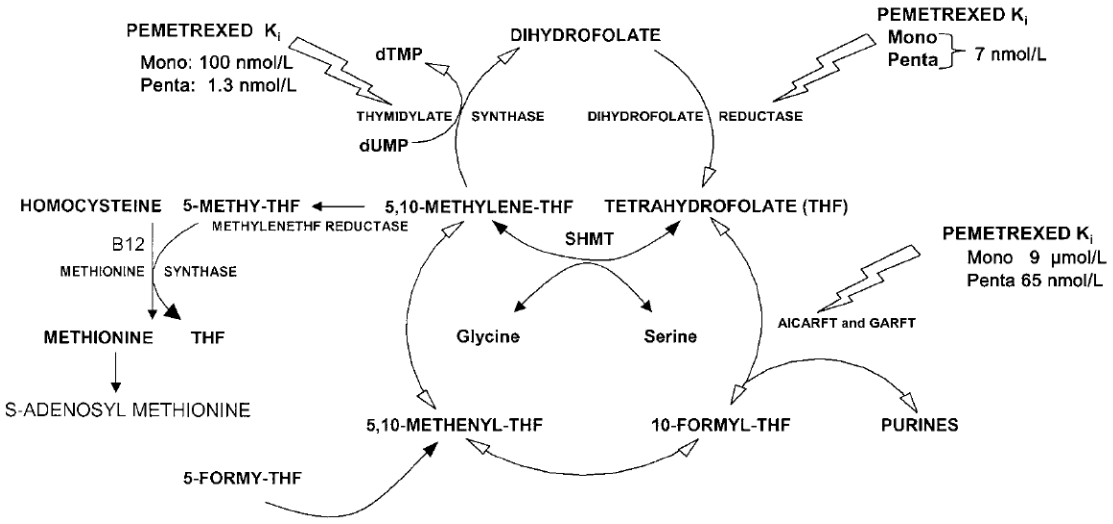


Fig 1. Interconversions of folate cofactors and their utilization in folate-dependent biosynthetic processes. dUMP, deoxyuridylate; dTMP, deoxythymidylate; SHMT, serinehydroxymethyltransferase, AICARFT, 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase; GARFT, glycinamide ribonucleotide transformylase; mono and penta refer to the state of glutamylation of pemetrexate.

Pemetrexed elimineres primært renalt. > 80 % av dosen utskilles i urin de første 24 timer etter administrasjon. Medikamentet akkumuleres ikke. Utskillelsen kan hemmes kompetetivt av aspirin eller andre NSAID. Bruk av slike medikament kan senke clearance av pemetrexed. Dette må man ta hensyn – *se punkt 4.11*.

4.2 Fase I resultat - monoterapi

I de første fase I studiene av pemetrexed fant man at dosebegrensende toksisitet først og fremst var neutropeni, trombocytopeni og fatigue[47]. Den dosen man valgte for fase II studier var i utgangspunktet 600 mg/m^2 hver 3. uke. Pga toksisitet i en av fase II studiene ble anbefalt dose redusert til 500 mg/m^2 [48].

Under uttesting fant man at tilførsel av Folsyre daglig (350-1000 µg) og Vitamin B12 (1000 µg im hver 9.uke) reduserte frekvensen av både hematologisk og non-hematologisk toksisitet[49]. Tolerabel dose er derfor høyere enn 500 mg/m^2. Det er gjort nye fase I studier med tilskudd av Folsyre/Vit. B12 og man har funnet at maksimal tolerabel dose er i størrelsesorden 1000-1200 mg/m^2 hver 3. uke[50,51].

På bakgrunn av disse data er det startet en fase III studie av pemetrexed monoterapi som 2. linjes behandling av pasienter med NSCLC hvor man randomiserer mellom hhv. 500 mg/m^2 og 900 mg/m^2 hver 3. uke. NLCG vil også starte en fase II studie på effekten av pemetrexed monoterapi 900 mg/m^2 hver 3. uke, maksimalt 4 kurer som 2. linjes behandling ved småcellet lungecancer.

4.3 Fase II resultat - monoterapi som 1. linjes behandling ved NSCLC

Pemetrexed har vist aktivitet mot NSCLC i tre fase II studier, både i første og andre linjes behandling. I de to studiene av 1. linjes behandling fant man 14 partielle responser blant 72 evaluerbare pasienter[48,52].

Referanse	*Regime*	*Ant pas*	*RR %*	*MST mnd*	*1-års overl %*
Rusthoven '99	Alimta 5-600 mg/m^2 hver 3. uke	33	23	9.2	25
Clarke '97	Alimta 600 mg/m^2 hver 3. uke	59	16	7.2	32

4.4 Fase II resultat – kombinasjon med platinum som 1. linjes beh. ved NSCLC

Det er gjennomført flere studier på effekten av pemetrexed i kombinasjon med et platiunm på NSCLC. To studier i kombinasjon med cisplatin[53,54]:

Referanse	*Regime*	*Ant pas*	*RR %*	*MST mnd*	*1-års overl %*
Mannegold '99	Alimta 500 mg/m^2 + Cisplatin 75 mg/m^2	36	39	10.9	50
Shepherd '01	Alimta 500 mg/m^2 + Cis 75 mg/m^2 hver 3. uke	31	42	8.9	49

Det er også gjort to studier av kombinasjon med Carboplatin. Foreløpig presentert som abstract[55,56]:

Referanse	*Regime*	*Ant pas*	*RR %*	*MST mnd*	*1-års overl %*
Zinner '03	Alimta 500 mg/m^2 + Carboplatin AUC=6 hver 3. uke	50	28		
Scagliotti '03	Alimta 500 mg/m^2 + Carboplatin AUC=6 *eller* Oxaliplatin 120	80	31 27	9.9 8.3	

4.5 Fase II resultat – monoterapi som 2. linjes behandling ved NSCLC

Det er gjort en studie[57]:

Referanse	*Regime*	*Ant pas*	*RR %*	*MST Mnd*	*6 mnd overl %*
Smit '03	Alimta 500 mg/m^2 hver 3. uke	79	8.9	5.7	48

4.6 Fase III resultat – monoterapi som 2. linjes behandling ved NSCLC

Det er gjennomført en større fase III studie på effekten av pemetrexed som monoterapi i 2. linjes behandling av avansert NSCLC[58]. Docetaxel er det eneste cytostatikum som er registrert med indikasjon 2. linjes behandling ved NSCLC.

Referanse	*Regime*	*Ant pas*	*RR %*	*MST mnd*	*1-års overl %*
Hanna '04	Alimta 500 mg/m^2 hver 3. uke Taxotere 75 mg/m^2 hver 3. uke	283 288	9.1 8.8	8.3 7.9	29.7 29.7

Dosebegrensende toksisitet er først og fremst neutropeni, trombocytopeni og fatigue.

4.7 Toksisitet – pemetrexed

I to fase II studier av kombinasjonen pemetrexed og cisplatin, fant man grad 3-4 neutropeni 33-59 %, trombocytopeni 10-17 % og anemi 14-20 %[53,54]. Non-hematologisk toksisitet er oppgitt til å være fatigue 6-26 %, anorexi 3 %, kvalme 3-6 %, oppkast 3-6 % og diare 6-10 %. Noen pasienter kan også få utslett, for en stor del unngås dette ved å gi steroider i samband med kur. Det er et viktig poeng at begge studiene er gjort uten at pasientene fikk tilskudd av Folsyre og Vitamin B12 og at toksisiteten dermed er mer uttalt enn man kan forvente med substitusjon.

Det er gjort en større fase III studie på pasienter med malignt mesoteliom[59]. I den studien startet man å behandle pasientene uten tilskudd av Folsyre/Vit B12. Underveis begynte man å gi tilskudd. Man har derfor data på effekt/toksisitet med og uten tilskudd. Man ser klart at toksisiteten går ned og at man også får bedre effekt av behandlingen (RR). Pasientgruppen med mesoteliom er nok for det meste lik gruppen som er aktuell for denne studien.

Table 5. Summary of Maximum Common Toxicity Criteria Grade 3/4 Toxicities From Pemetrexed/Cisplatin-Treated Patients

	Full Supplementation (n = 168)		Partial Supplementation + Never Supplemented (n = 58)			Full Supplementation + Partial Supplementation (n = 194)		Never Supplemented (n = 32)		
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	P*	No. of Patients	%	No. of Patients	%	P*
Hematologic Laboratory Toxicity										
Hemoglobin	7	4.2	4	6.9	.479	8	4.1	3	9.4	.192
Leukocytes	25	14.9	15	25.9	.072	29	14.9	11	34.4	.012
Neutrophils	39	23.2	24	41.4	.011	51	26.3	12	37.5	.205
Platelets	9	5.4	4	6.9	.744	10	5.2	3	9.4	.403
Nonlaboratory Toxicity										
Nausea	20	11.9	13	22.4	.082	23	11.9	10	31.3	.012
Fatigue	17	10.1	6	10.3	.999	18	9.3	5	15.6	.338
Vomiting	18	10.7	12	20.7	.071	20	10.3	10	31.3	.003
Diarrhea	6	3.6	4	6.9	.284	7	3.6	3	9.4	.154
Dehydration	7	4.2	2	3.4	.999	7	3.6	2	6.3	.619
Stomatitis	5	3.0	4	6.9	.240	8	4.1	1	3.1	.999
Anorexia	2	1.2	3	5.2	.108	3	1.5	2	6.3	.148
Febrile neutropenia	1	0.6	3	5.2	.053	1	0.5	3	9.4	.009
Infection with G3 or G4 neutropenia	0	0	3	5.2	.016	1	0.5	2	6.3	.053
Rash	1	0.6	2	3.4	.163	3	1.5	0	0.0	.999

*Fisher's exact *P* value for within–pemetrexed/cisplatin arm comparisons for the full supplementation versus partial supplementation plus never supplemented subgroups and for the full supplementation plus partial supplementation versus never supplemented subgroups.

Man ser her at den pasientgruppen som fikk fullt tilskudd av Folsyre og Vitamin B12 har lavere hematologisk toksisitet enn det som er rapportert ved behandling med gemcitabine.

Det er gjort to fase II studier på kombinasjonen pemetrexed og carboplatin[55]. Zinner har rapportert 30 % grad 3-4 neutropeni, 10 % grad 3-4 non-hematologisk toksisitet. 34 % opplevde grad 1 neuropati og 24 % alopeci. Pasienten fikk både Folsyre og Vitamin B12. Men det er verdt å merke seg at man i denne studien ga en høyere carboplatin-dose enn det vi legger opp til i denne studien – AUC = 6 (Calvert's formel).

Scagliotti[56] har rapportert 26 % grad 3-4 neutropeni, 3 % febrile neutropenier, 18 % grad 3-4 trombocytopeni og 8 % grad 3-4 anemi. I denne studien fikk pasientene Folsyre. Også her ga man Carboplatin til AUC = 6. Man må derfor forvente at toksisiteten blir lavere med den carboplatin-dosen som gis i vår studie.

I tillegg til de nevnte toksisitetsdata vil vi i denne studien få pasientrapporterte data fra livskvalitetsundersøkelsene. Dette foreligger ikke fra de studier som er gjort.

4.8 Leukovorin ved alvorlig toksisitet av Alimta

I dyreforsøk har man sett at tilførsel av thymidine eller leukovorin reduserer både klinisk og hematologisk toksisitet. Fordi tilskudd av Folsyre og Vitamin B12 har redusert toksisiteten i veldig stor grad vil det neppe være nødvendig med leukovorin rescue medisinering.

Ved følgende situasjoner kan man vurdere å gi leukovorin:

- leukopeni CTC grad 4 som har vart 3 døgn
- neutropeni CTC grad 4 som har vart 3 døgn
- trombocytopeni CTC grad 4

- blødning assosiert med trombocytopeni CTC grad 3
- mucositt CTC grad 3-4

Anbefalt dosering av leukovorin er 100 mg/m2 som bolus etterfulgt av 50 mg/m2 hver 6. time i 8 dager.

4.10 Nyrefunksjon og behandling med pemetrexed - forsiktighetsregler

Pemetrexed elimineres først og fremst renalt. For alle pasienter skal man derfor beregne kreatinin-clearance, enten ved Cockcroft-Gault's formel (se nedenfor) eller ved direkte måling.

$$\text{Kreatinin clearance for kvinner (ml/min)} = \frac{0.85 \times (140\text{-alder}) \times \text{vekt}}{7{,}2 \times \text{s-kreatinin } (\mu\text{mol/l}) \times 0.113}$$

$$\text{Kreatinin clearance for menn (ml/min)} = \frac{(140\text{-alder}) \times \text{vekt}}{7{,}2 \times \text{s-kreatinin } (\mu\text{mol/l}) \times 0.113}$$

Det er ikke gode nok data på toleransen hos pasienter med kreatinin clearance < 45 ml/min. Dette kan gi økt toksisitet og pasienter med såpass redusert nyrefunksjon kan derfor ikke inkluderes i studien.

4.11 Behandling med non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) og acetylsalicylsyre (ASA)

Utskillelsen av pemetrexed kan hemmes ved samtidig bruk av NSAID's eller ASA. For pasienter med normal nyrefunksjon (kreatinin clearance > 80 ml/min) kan samtidig bruk av høydose NSAID (eks. ibuprofen >1600 mg/dag eller høydose ASA (> 1.3 g/dag) redusere utskillelsen av pemetrexed og dermed øke sjansen for toksisitet. Man bør derfor unngå å bruke høyere doser av disse medikamentgruppene.

Pasienter med mildt til moderat redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance 45-79 ml/min) bør ikke bruke NSAID's eller høydose ASA 2 dager før, dagen for og 2 dager etter kur.

Det foreligger ikke data for samtidig bruk av NSAID's med lang halveringstid – eks. piroxicam (Brexidol, Felden, Pirox). Man bør derfor ikke bruke disse 5 dager før, dagen for og de første 2 dager etter kur. Inntil data foreligger gjelder disse forsiktighetsreglene også ved bruk av COX-2 hemmere.

V Kjemoterapi ved NSCLC

5.1 Carboplatin eller cisplatin

I de senere år er cisplatin i betydelig grad blitt erstattet av det nærbeslektede legemiddelet carboplatin[25], spesielt i den palliative tumorrettede behandlingen. Carboplatin er bedre egnet for poliklinisk behandling og har en bedre toksisitetsprofil. Cisplatin krever i praksis innleggelse i sykehus i forbindelse med kurer pga. observasjon/hydrering. Cisplatin gir også mer subjektive plager enn carboplatin (kvalme/brekninger, nyretoksisitet og nevrotoksisitet). Carboplatin derimot er mer benmargstoksisk, men dette er som regel ikke alvorlig og gir ingen subjektive plager for pasienten.

I kurativ setting har det tidligere blitt vist at carboplatin ikke gir like god effekt som cisplatin. Dette gjelder testis-cancer, hode/hals-cancer, øsofagus-cancer og sannsynligvis også lungecancer[26,27,28,29,30]. Siden en ved avansert NSCLC ikke har kurativt mål ved behandlingen, vil livskvalitet og minimalt plagsomme bivirkninger være det viktigste for pasienten. Det er også et poeng at man legger beslag på minst mulig av pasientens tid. Således vil en eventuell overlevelsesforskjell være mindre relevant.

En tidligere EORTC studie viste at carboplatin og cisplatin produserte overlappende overlevelseskurver ved avansert NSCLC når de ble brukt i kombinasjon med etoposid[31]. Carboplatin kombinasjonen var assosiert med betydelig mindre ikke-hematologisk toksisitet. I lys av dette er det akseptabelt å nytte carboplatin som platinumpreparat i denne studien. Ved randomiserte undersøkelser blant pasienter ved avansert NSCLC har enkelte vist tilsvarende overlevelse for carboplatin kombinasjonen[23,31] mens andre har vist tendens til lavere responsrate og overlevelse[16,17,32].

5.2 Varighet av behandlingen

Siden avansert NSCLC ikke kan kureres må kjemoterapibehandlingen vurderes opp mot de plagene den kan gi. De senere år har man anbefalt å gi denne pasientgruppen 4 – 6 kurer[8]. Smith og medarbeidere publiserte i 2001 resultater fra en fase III studie hvor en sammenlignet det å gi 3 kurer mot 6 kurer (mitomycin, vinblastin og cisplatin) ved avansert NSCLC[33]. Syttito prosent fikk 3 av 3 planlagte kurer, mens kun 31% fikk seks kurer. 1-årsoverlevelsen var lik for begge gruppene og det ble ikke registrert noen forskjell i livskvalitet mellom gruppene.

I en annen studie sammenlignet man det å gi 4 kurer carboplatin og paclitaxel mot å gi behandling til progresjon[34]. I gruppen som fikk behandling til progresjon var median og gjennomsnittlig antall kurer hhv. 4 og 4,5. Heller ikke i denne studien fant man forskjell i overlevelse eller livskvalitet.

NLCG gjennomførte BLANK-studien i 2000-2. Her sammenlignet man det å gi 3 vs 6 kurer til pasienter med avansert NSCLC. Det er lik overlevelse etter 3 og 6 kurer[60]. Foreløpige livskvalitetsanalyser viser det samme. Det kan se ut som overlevelsesgevinst og palliativ gevinst inntrer ved 3 kurer. I en nylig konsensusrapport anbefales 3 – 4 kurer ved NSCLC stadium IV[7].

Det er holdepunkter for at pemetrexed er mindre toksisk enn gemcitabin i kombinasjon med carboplatin. Toksitet av behandlingen er en av grunnene til at pasienter ikke klarer å fullføre flere enn 4-5 kurer[60]. Dersom man kan finne mindre toksisk behandling kan man anta at pasientene klarer å fullføre flere kurer. Dette kan igjen gi en større behandlingseffekt. Vi legger derfor opp til 4 kurer i denne studien.

5.3 Livskvalitet

Tidligere randomiserte studier som har sammenlignet livskvalitet blant pasienter som har mottatt ”Best supportive care” (BSC) mot pasienter som har fått kjemoterapi (eldre regimer), har vist bedret livskvalitet hos de som fikk kjemoterapi[35,36]. En forutsetning var dog god allmenntilstand (performance status 0-1(2)) ved behandlingsstart. Helsing et al[35] fant at pasienter som fikk carboplatin + etoposid hadde en median overlevelse som var 4.5 måneder lenger enn de som fikk BSC. I tillegg opplevde de pasienter som fikk cytostatika bedre symptomkontroll og fysisk funksjon. Undersøkelsen var delvis randomisert - en del pasienter aksepterte ikke randomisering av frykt for ikke å få aktiv behandling.

I nyere fase III studier hvor man har sammenlignet BSC mot enkeltstoff kjemoterapi med moderne cytostatika som som pemetrexed, gemcitabin, paclitaxel og docetaxel har man funnet - i forskjellig grad - bedret livskvalitet i kjemoterapiarmen[10,11,12,13]. Det er derfor allment akseptert at kjemoterapi ved lokalavansert/avansert gir bedret livskvalitet i tillegg til økt overlevelse.

VI Problemstilling, endepunkt og dimensjonering

6.1 Hypotese for studien

Ut fra fase II data er det grunn til å tro at pemetrexed i kombinasjon med carboplatin er like effektivt i behandlingen av avansert NSCLC som gemcitabin/carboplatin. Sistnevnte kombinasjon er å betrakte som et av flere standardregimer.

Det er også grunn til å tro at kombinasjonen med pemetrexed er mindre toksisk og dermed gir bedre livskvalitet. Studien er designet for å avklare denne hypotesen.

6.2 Endepunkt

Primært endepunkt: - Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Sekundære endepunkt:
- Overlevelse
- Toksisitet
- Behov for palliativ stråleterapi

6.3 Antall pasienter og studiens varighet

Utvalgsstørrelsen er bestemt etter følgende vurderinger: For å detektere en forskjell i livskvalitet og/eller toksisitet på 15 % eller en overlevelsesforskjell på 11% med en styrke på 80 % og signifikansnivå 0,05 kreves 380 evaluerbare pasienter. Ut fra erfaringen med den pågående VING-studien må man forvente frafall og feil-inklusjon i størrelsesorden 15 %. Vi tar derfor sikte på å inkludere 444 pasienter.

De viktigste HRQoL endepunkter er global QoL, kvalme, fatigue og oppkast samt LC-13 data som hoste, dyspné, smerter og hemoptyse. For multiple sammenligninger av HRQoL data for øvrig vil det bli benyttet et signifikansnivå på 0,01. Når det gjelder toksisitet vil anemi, leukopeni, granulocytopeni og trombocytopeni være viktigst. En forskjell her på 15 % ligger til grunn for dimensjonering av studien.

Inklusjon av pasienter beregnes å starte april 2005. Basert på erfaring med VING-studien - som inkluderte samme pasientpopulasjon – regner vi med å kunne inkludere ca 35-40 pasienter pr. måned. Inklusjonstid beregnes derfor til omlag 12 måneder.

VII Inklusjonskriterier

- Må kunne la være å ta NSAID's eller høydose ASA ved redusert nyrefunksjon – *se punkt 4.11*
- Histologisk eller cytologisk verifisert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)
- Stadium IIIB hvor radikal kjemo-/radioterapi ikke er aktuelt
- Stadium IV
- WHO performance status 0-2 (Appendiks 2)
- Alder > 18 år
- Ingen tidligere systemisk kreftbehandling for lungecancer (kjemoterapi, EGFR-TKI)
- Ingen annen klinisk aktiv kreftsykdom
- Granulocytter ≥ 1.5
- Trombocytter ≥ 100
- Kreatinin clearance > 45 ml/min – *se punkt 4.10*
- Bilirubin < 1.5 x øvre referanseverdi
- ALAT, ALP < 3 x øvre referanseverdi
- Ikke være gravide eller ammende.
- Alle fertile pasienter må bruke sikker prevensjon
- Evne til å forstå muntlig og skriftlig informasjon om mulige fordeler, bivirkninger og ulemper av kjemoterapi og om studiens problemstilling
- Deltakelse i studien forutsetter skriftlig informert samtykke

VIII Utredning før inklusjon

Utredningen skal ende opp med en eksakt stadieinndeling:

- Røykeanamnese
- Registrering av komorbiditet
- Klinisk undersøkelse inkludert nøye palpasjon av fossa supra-/infraclavicularis
- Vurdering av Performance status (WHO)
- Rtg thorax
- CT-thorax/øvre abdomen (inkludert lever og binyrer)
- Bestemmelse av TNM-stadium
- Biopsi/cytologisk undersøkelse
- Blodprøver: Hemoglobin, Leukocytter, Granulocytter, Trombocytter, ALAT, GGT, ALP, LD, Bilirubin, Albumin, Kalsium, Kreatinin
- Vekt
- Vekttap siste 3 måneder

Blodprøvesvar skal ikke være eldre enn 1 uke ved behandlingsstart.

Ytterligere utredning ved symptom – eks. skjelettscintigrafi ved skjelettesmerter og MR cerebrum ved mistanke om hjernemetastaser.

8.1 Registrering av pasientenes røykevaner

Gefitinib (Iressa™) og erlotinib (Tarceva™) –representerer en ny klasse anti-cancer behandling, såkalt "Targeted therapy". Begge medikamenter er EGFR-TKI, dvs at de blokkerer aktiviteten av epidermal-vekst-faktor reseptor på overflaten av tumorceller. I kliniske studier på pasienter med NSCLC har man sett at effekten er størst hos pasienter som ikke har røkt[62]. Sannsynligvis beror dette på forskjellige egenskaper til tumorcellene hos røykere og ikke-røykere, muligens betinget i forskjellig carcinogenese. Dette er et område for intens forskning. Vi ønsker derfor å kartlegge røykevaner hos de pasienter som inngår i studien for å se om man oppnår forskjellig respons av behandling hos røykere og ikke-røykere. Vi søker å kartlegge alder for debut, antall år pasienten har røkt og antall pakke-år.

8.2 Registrering av komorbiditet

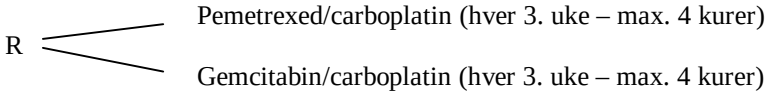
Det er gjort få studier av gevinsten av kjemoterapi hos pasienter > 75 år, disse ekskluderes fra deltakelse i mange studier. Vi vil derfor stratifisere på alder for å se på om eldre pasienter har like stor gevinst av behandling som de yngre.

I tillegg vil vi registrere komorbiditet. Hensikten er å se på om det er andre faktorer enn alder og PS som har betydning for nytten av behandling. Registrering av komorbiditet gjøres ved en fornorsket versjon av CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), et verktøy som er anerkjent nettopp til dette bruk[63,63].

I skjemaboken har vi laget en forenklet veiledning for scoring av komorbiditet. Vi legger opp til å sammenligne den scoring som gjøres av den enkelte deltakende lege med en sentral scoring basert på journalopplysninger for å se på hvor presis den enkelte lege scorer i praksis.

IX Studiedesign

En åpen randomisert multisenterstudie. Pasientene vil bli randomisert til kjemoterapi med pemetrexed/carboplatin eller gemcitabin/carboplatin.



Det tilstrebes samme antall pasienter i gruppene. Blokk randomisering vil bli benyttet for å oppnå balanse for følgende stratifiseringsfaktorer mellom gruppene:

- PS 0-1 *vs* 2
- klinisk stadium IIIB *vs* IV
- alder < 75 år vs. ≥ 75 år.

Før randomisering skal ansvarlig lege sjekke at:

1. Inklusjonskriteriene er oppfylt.
2. Pasienten har mottatt muntlig og skriftlig informasjon, og signert skriftlig samtykkeerklæring. Signert kopi av samtykkeerklæring skal gis til pasienten.
3. Første livskvalitetsskjema er utfylt.
4. Celletype, stadium, WHO performance-status, røykanamnese og komorbiditet er registrert.

Randomisering skjer via telefon eller fax til:
Kontor for Klinisk Kreftforskning (KKK), St. Olavs Hospital mellom kl. 8-15
Telefon: 73 86 78 44 Faks: 73 86 93 72

Etter randomisering skal ansvarlig lege sende inn:

- Kopi av signert samtykkeerklæring
- Utfylt livskvalitetsskjema
- Skjema 1 Randomisering
- Skjema 2 Registrering av av røykevaner og komorbiditet.

X Substitusjon med Folsyre og Vitamin B12

Det er vist at tilskudd av Folsyre og Vitamin B12 reduserer toksisiteten av behandling med pemetrexed i stor grad. Alle pasienter som får behandling med pemetrexed skal derfor har tilskudd av dette. Før første kur skal man ha tatt Folsyre 0.4 mg x 1 i minst 5 dager. Folsyre tas gjennom hele behandlingsperioden, dvs. tom 3 uker etter siste kur.

Første injeksjon med Vitamin B12 1 ml (1mg) gis i.m. minst 5 dager før første kur. Injeksjonene skal repeteres hver 9. uke i hele behandlingsperioden, dvs. tom 3 uker etter siste kur.

I mesoteliomstudien til Vogelzang fant man også indikasjoner på at de pasienter som ble behandlet med cisplatin alene (kontrollarmen) også opplevde lavere toksisitet etter at man ga tilskudd av Folsyre og Vitamin B12. ***Alle*** pasienter som inkluderes i denne studien skal derfor substitueres med Folsyre og Vitamin B12.

XI Behandling

11.1 Dosering pemetrexed/carboplatin

***Dag 1*: Pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m^2 iv + carboplatin AUC = 5 iv (Calverts formel)**
***Dag 22:* Ny kur**

NB ! Pasienter > 75 år skal ha 75 % av full dose fom kur nr. 1. Dosejustering for øvrig – se kapittel XI

A. Premedisinering:
   - Dexamethason 4 mg x 2 dagen før, under og etter hver kur (eller ekvivalent dose av et annet kortikosteroid)
   - Som kvalmeprofylakse gis 5HT3-antagonist i.v./p.o. (eks. ondansetron).

B. Pemetrexed blandes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml og infunderes i løpet av 10 minutter. **Pemetrexed gis før carboplatin.**

C. Carboplatin blandes i 500 ml glukose 50 mg/ml (evt. natriumklorid 9 mg/ml) og infunderes i løpet av 1 time.

Pasientene skal i utgangspunktet ha 4 kurer.

11.2 Dosering gemcitabin/carboplatin

***Dag 1*: Gemcitabin (Gemzar®) 1000 mg/m^2 iv + carboplatin AUC = 5 iv (Calverts formel)**
***Dag 8*: Gemcitabin 1000 mg/m^2 i.v.**
***Dag 22:* Ny kur**

NB ! Pasienter > 75 år skal ha 75 % av full dose fom kur nr. 1. Dosejustering for øvrig – se kapittel XI

A. Premedisinering (dag 1 & 8):
   - Dexamethason 8 mg iv før kur (eller ekvivalent dose av et annet kortikosteroid)
   - Som kvalmeprofylakse gis 5HT3-antagonist i.v./p.o. (eks. ondansetron).

B. Gemcitabin blandes i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml og infunderes i løpet av 30 minutter. G**emcitabin gis før carboplatin.**

C. Carboplatin blandes i 500 ml glukose 50 mg/ml (evt. natriumklorid 9 mg/ml) og infunderes i løpet av 1 time.

Pasientene skal i utgangspunktet ha 4 kurer.

11.3 Utregning av Carboplatindosen etter Calvert's formel:

Dose (mg) = AUC x (Kreatinin-clearance + 25)

For beregning av carboplatindose anbefales egen kalkulator evt. Excel regneark. Dette fås ved henvendelse til prosjektleder eller Kontor for Klinisk Kreftforskning, St. Olavs Hospital.

XII Modifisering av doser

12.1 Dosejustering pga alder

Pasienter ≥ 75 år: *Gis 75% av full dose fra kur 1*

For øvrig justeringer som beskrevet nedenfor.

12.2 Modifisering av gemcitabin-dose dag 8 - etter hematologiske verdier

Hvis:			*% av tidligere dose:*
Granulocytter		*Trombocytter:*	
≥ 1	og	≥ 100	100 %
0.5 – 0.99	eller	50-99	75 % av dose som ble gitt dag 1
< 05	eller	< 50	Mellom-kur skal ikke gis

12.3 Modifisering av doser ved start av ny kur - dag 22 – etter hematologiske verdier

Modifisering av doser skjer på bakgrunn av hematologiske verdier på tidspunkt for ny kur OG nadirverdier ved kontroll av hematologiske verdier dag 8 & 15. Dosejusteringen gjelder for begge behandlingsarmer.

Dosejustering på bakgrunn av nadirverdier:

Hvis:			*% av tidligere dose:*	
Granulocytter		**Trombocytter**	**Pemetrexed/gemcitabin**	**Carboplatin**
≥ 0.5	og	≥ 50	100%	100%
< 0.5	og	≥ 50	75%	75%
Uansett verdi		< 50	50 %	50 %

Dosejustering på bakgrunn av hematologiske verdier ved start av ny kur – dag 22:

Hvis:			*% av tidligere dose:*	
Granulocytter		**Trombocytter**	**Pemetrexed/gemcitabin**	**Carboplatin**
≥ 1.5	og	≥ 100	100%	100%
1-1.49	eller	75-99	75%	75%
< 1	eller	<75	Utsett kur 1 uke	

Ved dosereduksjon: Dosen av alle stoffer reduseres for ***alle gjenværende infusjoner.***

Ved utsatt kur: Kontroll av Hb, hvite og trombocytter en gang per uke til granulocytter ≥ 1.5 og trombocytter ≥100. Videre kurer doseres med 75 % av sist kur. *Dersom forsinkelsen overstiger 3 uker skal behandlingen avsluttes.*

12.4 Modifisering av doser ved start av ny kur - dag 22 – ved neutropen infeksjon

Hvis pasienten har hatt en leukopeniassosiert infeksjon i foregående behandlingssyklus:
Avvente med behandling til pasienten er klinisk restituert fra infeksjonen og Granulocytter ≥ 1.5 og Trombocytter ≥100.

Når behandlingen gjenopptas reduseres dosen av begge midlene til 75 % av dosen ved forrige kur. Reduksjonen gjelder for alle gjenværende kurer.

12.5 Modifisering av doser ved start av ny kur - dag 22 – etter nonhematologisk toksisitet

Hvis:	*% av tidligere dose:*	
	Pemetrexed/gemcitabin	**Carboplatin**
Grad 3-4 toksisitet (ikke mucositt)	75 %	75 %
Grad 3-4 mucositt	50 %	100 %

Ved slik toksisitet:

- Vent til toksisiteten er redusert til samme nivå som før start av forrige kur.
- Dosen av alle stoffer reduseres for ***alle gjenværende infusjoner.***
- Dersom det tar mer enn 3 uker før toksisiteten går tilbake skal behandlingen avsluttes.

12.6 Avslutning av behandlling

Behandlingen avsluttes dersom:

- en pasient har måttet redusere dosene to ganger pga toksistet - og opplever toksisitet som kvalifiserer til nok en dosereduksjon.
- dersom en kur må utsettes mer enn 3 uker pga hematologisk eller non-hematologisk toksisitet.
- det er tegn til progresjon. Pasientene vurderes med klinisk undersøkelse, kontroll av laboratorieverdier og rtg thorax før hver kur. Røntgenologisk progresjon vurderes etter WHO-kriteriene (se appendix C). Ved palpabel sykdom måles denne. Ved mistanke om progresjon kan det være aktuelt å gjøre supplerende billeddiagnostikk – eks. CT thorax/ø abdomen eller MR cerebrum.

XIII Vurdering av behandlingseffekt

13.1 Vurdering av livskvalitet.

Pasientrapportert livskvalitet vurderes etter et standardisert spørreskjema utarbeidet av EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Core Quality-of-Life Questionnaire, - (QLQ-C30) samt en spesifikk lungekreft modul QLQ-LCI3 (Appendiks 4). QLQ-C30 inneholder 5 funksjonelle dimensjoner (fysisk, rolle, kognitiv, emosjonell og sosial), en global livskvalitetsskala og en serie spørsmål vedrørende symptom som er hyppige blant kreftpasienter[39,40]. QLQ-LC13 registrerer spesifikke symptom som forekommer ved lungekreft og ved behandling av sykdommen[41].

Studieansvarlig lege skal gi første spørreskjemaet til pasienten slik at dette er fylt ut før inklusjon/randomisering. Deretter fyller pasienten ut spørreskjemaet før hver cellegift-kur, 3 uker etter start

av siste kur og deretter med 8 ukers intervaller. For pasienter som er i live 52 uker etter randomisering, avsluttes livskvalitetsmålinger ved dette tidspunktet. *Pasientene får disse livskvalitetsskjemaene tilsendt fra Kontor for Klinisk Kreftforskning, St. Olavs Hospital, fyller dem ut og returnerer dem i vedlagt, frankert konvolutt.*

Beregning av livskvalitetspoeng, relevante endringer og manglende data
Svar i spørreskjemaet blir overført til en poengskala (0-100) etter retningslinjer gitt av EORTC[39]. For flere av livskvalitetsmålene i QLQ-C30 inklusive den globale livskvalitetsskalaen, blir 10 poeng eller mer oppfattet som en klinisk relevant forandring. Bortfallet av svar pga. død eller forverring av tilstanden som gjør det umulig for pasienten å fylle ut et spørreskjema, beregnes til ca. 50%. Metoder er utviklet for å korrigere for systematiske feil som kan oppstå gjennom bortfall av data som følge av negative behandlingseffekter.

Statistisk analyse
Man vil vurdere om det foreligger forskjeller mellom behandlingsarmene. Variansanalyse med ANOVA teknikk vil bli brukt på data ved behandlingsstart og på hvert tidspunkt for utfylling av skjema. Man forventer at gruppene fremviser like livskvalitetsprofiler ved baseline. For å bekrefte resultatene med ANOVA test, vil pasienter bli stratifisert i 3 kategorier avhengig av forandringer i livskvalitet over tid: bedring, ingen endring eller forverrelse. Bedring eller forverring forutsetter en endring på minst 10 poeng på skalaen.

Primære endepunkter fra HRQOL delen er hoste, dyspné, smerter, fatigue, hemoptyse samt global livskvalitet. I den statistiske vurderingen av disse vil man nytte et signifikansnivå på 0,05. For multiple sammenligner av HRQOL data for øvrig vil man bruke et signifikansnivå på 0,01. Evaluering av en eventuell forskjell mellom behandlingsgruppene med henblikk på bedring eller forverring vil skje vha. X_2 - test.

13.2 Vurdering av overlevelse

Overlevelsen beregnes fra randomiseringsdato til dato for død (eller siste observasjon). Statistiske overlevelsesanalyser vil bli utført ved hjelp av Kaplan Meyer plot, og log rank test vil bli benyttet for sammenligning av gruppene.

13.3 Vurdering av toksisitet

Toksisitet vil bli vurdert på grunnlag av rapporterte hematologiske verdier og uønskede hendelser. Man vil i tillegg ut fra livskvalitetsundersøkelsen få subjektive data for annen toksisitet som kvalme, oppkast, fatigue.

XIV Gemcitabin og stråleterapi

Gemcitabin er et strålesensibiliserende stoff. Før dette ble kjent opplevde en dødsfall etter kombinasjon av standarddoser gemcitabin og thorakal strålebehandling. I ettertid har man fått mer kunnskap om hvordan man kan kombinere disse behandlingsformene, men dette forutsetter reduserte gemcitabindoser[42,43]. Hva som er mekanismen bak denne strålesensibiliseringen er bare delvis kjent. Det er derfor viktig at følgende retningslinjer følges:

Stråling etter gemcitabin: *Det bør gå en uke før strålebehandling startes - minimum 3 dager.*

Gemcitabin etter stråling: *Intervallet mellom avslutning av stråleterapi og start av gemcitabin bør være minimum 2 uker.*

XV Pemetrexed og stråleterapi

Det er gjort en fase I studie på toksisitet av kombinasjonen pemetrexed og strålebehandling[61]. Konklusjonen i denne studien er at man ikke finner økt toksisitet av strålebehandlingen i kombinasjon med pemetrexed opp til en dose på 600 mg/m2. Pasienter randomisert til pemetrexed-armen kan derfor få pallitativ strålebehandling uavhengig av tidspunkt for kjemoterapi.

XVI Undersøkelser og studieplan

Før inklusjon: Rtg thorax, CT thorax + ø. abdomen
Hemoglobin, Leukocytter, Granulocytter, Trombocytter
ALAT, LD, ALP, GGT, Bilirubin, Albumin, K, Ca, Kreatinin

Ved start av hver kur: Klinisk undersøkelse, Vekt, Rtg thorax
Hemoglobin, Leukocytter, Granulocytter, Trombocytter, Kreatinin

Dag 8 & 15 etter kur: Hemoglobin, Leukocytter, Granulocytter, Trombocytter

Kontroller: Klinisk undersøkelse, Rtg thorax,
Hemoglobin, Leukocytter, Granulocytter, Trombocytter,
ALAT, LD, ALP, GGT, Bilirubin, Albumin, K, Ca, Kreatinin

Uke	**-1 - 0**	**0**	**3**	**6**	**9**	**12**	**20**	**28**	**36**	**44**	**52**
Tiltak	Randomisering	1. kur	2. kur	3. kur	4. kur	Kontroll	Kontroll	Kontroll	Kontroll	Kontroll	Kontroll
QoL	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blodprøver	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rtg. thorax	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT thorax + ø. abdomen	X										
Folsyre + Vitamin B12	Start	→			→	Slutt					
Skjema no.	1 + 2	3	4	5	6	7 + 8	9	10	11	12	13

Skjema 14: Fylles ut og sendes inn etter pasientens død eller ved avslutning av studien

Skjema 15: Fylles ut ved uønskede hendelser som anført i protokollen. Sendes prosjektleder og evt. Statens Legemiddelverk umiddelbart.

XVII Skjemaer

1. **Kopi av signert samtykkeerklæring, Livskvalitetsskjema nr 1, Skjema 1 Randomisering** og **Skjema 2 Registrering av av røykevaner og komorbiditet** sendes til Kontor for Klinisk Kreftforskning straks etter randomisering.

2. Livskvalitetsskjema for hver behandlingssyklus og kontroll sendes fra Kontor for Klinisk Kreftforskning direkte til pasienten. Etter utfylling returnerer pasienten dette i vedlagt, frankert konvolutt til Kontor for Klinisk Kreftforskning.

3. **Skjema 3-6 Behandling, kur 1-4** sendes inn snarest mulig etter avsluttet behandlingssyklus.

4. **Skjema 7 Oppsummering av behandling** og **Skjema 8 Oppfølging etter behandling uke 12** sendes snarest etter første kontroll etter avsluttet kjemoterapi (eller innen 2 uker etter pasientens død).

5. **Skjema 9-13 Oppfølging etter behandling uke 20-52** sendes inn snarest mulig etter gjennomført kontroll.

6. **Skjema 14 Siste observasjon** sendes inn etter pasientens død. Hvis pasienten er i live ved tidspunkt for avslutning av studien, sendes skjemaet på anmodning fra Kontor for Klinisk Kreftforskning.

7. **Skjema 15 Uønsket hendelse** innsendes/rapporteres i tråd med retningslinjene kapittel XX.

XVIII Behov for stråleterapi

Strålebehandling kan gis som palliasjon ved behov. Dette skal anføres i Skjema 12 Siste observasjon.

XIX Behov for ytterligere kjemoterapi

Retningslinjer for behandling etter at kjemoterapien i denne protokollen er avsluttet, gis ikke her. Hovedprinsippet er at pasienten tilbys palliasjon ved behov. Hos enkelte pasienter i god allmenntilstand kan man overveie å gi 2. linjes kjemoterapi. Dokumentasjonen av effekten av dette er begrenset. Taxotere har vist noe effekt i 2.linje ved NSCLC[44,45]. Pemetrexed har vist tilsvarende effekt i en fase III studie[58] og kan være aktuelt for de pasienter som har vært randomisert til gemcitabin-armen. For øvrig må man vurdere palliativ strålebehandling og medikamentell symptomlindring. EGFR-TKI preparater (Tarceva) kan også være aktuelle.

Videre tumorrettet behandling dokumenteres i Skjema 12 Siste observasjon.

XX Meldeplikt ved uønskede medisinske hendelser

Dette gjelder uønskede medisinsk hendelser der årsakssammenheng med behandlingen i studien ikke kan utelukkes (sannsynlig eller mulig årsakssammenheng).

Alvorlige bivirkninger som oppstår under studien skal meldes som enkeltrapporter til Statens Legemiddelverk. Alvorlige bivirkninger defineres som:

- død
- sykehusinnleggelse eller forlengelse av sykehusopphold
- livstruende komplikasjoner
- alvorlig eller permanent funksjonstap
- congenitale anomalier
- andre bivirkninger som vurderes som alvorlige av behandlende lege

Dette gjelder ikke alvorlige hendelser som oppstår etter at pasienten er ferdig med behandlingen i studien såfremt man ikke mistenker en direkte årsakssammenheng med deltakelse i studien.

Dette gjelder heller ikke i de tilfeller hvor progresjon av sykdommen er årsak til ovennevnte eller dersom pasienten innlegges for å få behandling etter protokoll.

Følgende meldefrister gjelder:

A. Bivirkninger som er dødelige eller livstruende og som er uventede, skal meldes omgående, og senest innen 7 dager direkte til Statens Legemiddelverk.

B. Bivirkninger som er alvorlige og uventede skal meldes innen 15 dager direkte til Statens Legemiddelverk.

C. Alle alvorlige uønskede hendelser skal meldes samlet i årsrapport av prosjektleder.

D. Alle uønskede medisinske hendelser skal meldes samlet i sluttrapport av prosjektleder.

Sammen med melding om bivirkninger i gruppe A og B skal det følge en redegjørelse for eventuelt avbrudd i behandling, utprøvers vurdering av årsakssammenheng og følger for videre utprøving.

Skjema for melding av uønskede hendelser finnes i skjemabok (Skjema 15)

XXI Ansvarsforhold

Hovedansvarlige er overlege Bjørn H. Grønberg og overlege Stein Sundstrøm ved Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital. Protokollen er utarbeidet på vegne av Norsk Lungekreftgruppe.

Hvert deltakende sykehus skal ha en navngitt lege som er ansvarlig for at protokollen blir fulgt samt at skjemaer blir utfylt og innsendt.

XXII Monitorering

Studien monitoreres av lege og/eller forskningssykepleier ved Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital.

XXIII Publisering og forfatterskap

Ved publisering (abstract eller tidsskriftartikkel) vil det bli presisert at studien utgår fra Norsk Lungekreftgruppe (NLCG). Forfattere til publikasjoner vil være representert med hovedansvarlige for studien, aktive medlemmer i protokollkomitéen og ansvarlig lege ved hver institusjon som bidrar med minst 10% av randomiserte pasienter. Ved publikasjon av artikler vil de øvrige som bidrar bli kreditert i eget appendiks.

XXIV Litteratur

1. Johnson DH. Chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 766-7.
2. Non -small cell lung cancer collaborative group: chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995; 311: 879-90.
3. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invemizzi F. Advanced non-small cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. Chest 1994; 106: 861-65.
4. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Bernard JP. Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1995; 12 (Suppl l): S59-70.
5. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: effects on survival and quality of life. J Clin Oncol 1999; 17: 3188-94.
6. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 2996-3018.
7. Socinski MA, Morris DE, Masters GE et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer, Chest 2003; 123: 226S-43S.
8. Bunn PA. Treatment of advanced non-small cell lung cancer with two-drug combinations. J Clin Oncol 2002; 20: 3565-7.
9. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer: a randomized trial with quality of life as the primary outcome – UK NSCLC Gemcitabine Group. Br J Cancer 2000; 83: 447-53.
10. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 66-72.
11. Ranson M, Davidson N, Nicholson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus best supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1074-80.
12. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M et al. A multicenter, ransomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2000; 27: 145-57.
13. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer: a randomized trial with quality of life as the primary outcome – UK NSCLC Gemcitabine Group. Br J Cancer 2000; 83: 447-53.
14. T. Le Chevalier, A. Brown, R. Natale et al. Gemcitabine in the treatment of Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC): A meta-analysis of survival and progression free survival data (Abstract) Lung Cancer 2003, Vol. 41, Supplement 2, Page 70. Lung Cancer (2005) 47, 69-80
15. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20:4285-91
16. Fossella F. Multicenter randomized phase III study of docetaxel + cisplatin or docetaxel + carboplatin vs vinorelbine + cisplatin in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl 6): A562
17. Rodriguez J, Pawel J, Pluzanska A et al. A multicenter randomized phase III study of docetaxel + cisplatin and doxetaxel + carboplatin vs vinorelbine + cisplatin in therapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20 :314a
18. Edelman MJ. Gemcitabine and carboplatin regimens in advanced non-small cell lung cancer: focus on phase III trials. Clin Lung Cancer 2003; 4: *In press*.
19. Rudd RM, Gower NH, James LE et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine and carboplatin with mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 292a.
20. Grigorescu AC, Draghici IN, Nitipur C et al. Gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDCA) versus cisplatin (CDDP) and vinblastine (VLB) in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2002; 37: 9-14
21. Sederholm C. Gemcitabine compared with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 291a
22. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 12-8.

23. Schiller JH, Harrington D, Belani Cpet al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. New Engl Med J 2002; 346: 92-8.
24. Zatloukal P, Novakova L, Petruzelka L et al. Gemcitabine plus cisplatin (Gcis) versus gemcitabine plus carboplatin (Gcarb) in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of Czech Lung Cancer Cooperative Group phase II randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 307a
25. Soria JC, LeChevalier. Is cisplatin still the best platinum compound in non-small cell lung cancer? Ann Oncol 2002; 13:1515-7
26. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature, Ann Oncol 1998; 9: 13-21.
27. Og RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. J Clin Oncol 1999; 17: 409-22.
28. Bokemeyer C, Kohrmann O, Tischler J et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide, and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide, and bleomycin (CEB) for patients with good-risk metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. Ann Oncol 1996, 7: 1015-21.
29. De Andres L, Brunet J, Lopez-Pausa A et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV-M= head and neck cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1493-1500.
30. Kelsen D, Atiq OT. Therapy of upper gastrointestinal tract cancers. Curr Probl Cancer 1991; 15: 237-94.
31. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix R et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. J Clin Oncol 1990; 8: 1556-62.
32. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin versus paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. Ann Oncol 2002; 13: 1539-49.
33. Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three vs six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J Clin Oncol 2001; 19: 1336-43.
34. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A et al. A phase III trial comparing a defined duration of therapy vs continuous therapy followed by second-line therapy in advanced stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 1335-43.
35. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U for the Joint Lung Cancer Study Group. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase HI trial. Eur J Cancer 1998; 34: 1036-44.
36. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W. Final report on quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: a407.
37. Masotti A, Zannini G, Gentile A, Morandini G. Activity of gemcitabine and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. Lung Cancer 2002; 36: 99-103.
38. Kortsik C, Albrecht P, Elmer A. Gemcitabine and carboplatine in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a prospective phase II study. Lung Cancer 2003; 40: 85-90.
39. EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels: EORTC, 1997.
40. Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-76.
41. Bergman B. The EORTC QLQ-LC13, a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. Eur J Cancer 1994, 30A: 635-42.
42. Hittelman WN, Fujii T, Hunter N et al. Identification of a window of therapeutic opportunity for the combination of gemcitabine and radiation. Proc Am Assoc Cancer Res 1996; 37: abstr 1973.
43. Lawrence TS, Eisbruch A, Shewach DS. Gemcitabine-mediated radiosensitization. Semin Oncol 1997; 24 (Suppl 7): 24-8.
44. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine of ifosfamid in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62.
45. Shepherd F, Dancey J, Ramlau R et al. A prospective randomized trial of docetaxel (Taxotere) versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103.
46. Goldman G, Zhao R. Molecular, biochemical and cellular pharmacology of pemetrexed. Seminars in Oncology, Vol 29, No 6, Suppl 18 (December), 2002: 3-17
47. Boyer MJ, Pivory LP, Clarke SJ. Pemetrexed: Single-agent and combination Phase I study overview. Seminars in Oncology, Vol 29, No 6, Suppl 18 (December), 2002: 18-23

48. Rusthoven JJ, 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. J Clin Oncol, Vol 17, No 4 (April), 1999: 1194-99
49. Scagliotti GV, Shin D, Kindler HL et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and Vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol, Vol 21, No 8 (April), 2003
50. Hammond LA, forero L, Beeram M et al. Phase I study of pemetrexed with Vitamin supplementation in patients with locally advanced or metastatic cancer. Abstract #532, ASCO 2003
51. Nakagawa K, Kudoh S, Matsui K et al. A phase I study of pemetrexed supplemented with folic acid and Vitamin B12 in japanese patients with solid tumors. Abstract #632, ASCO 2003
52. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L et al. Phase II trial of pemetrexed disodium in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 13: 737-41, 2002
53. Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA and cisplatin: A multicenter phase II trial. Annals of Oncology, Vol 11(4) April 2000: 435-40
54. Shepherd F, Dancey J, Arnold A et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma. Cancer. 2001 Aug 1;92(3):595-600.
55. Zinner RG, Obasaju CK, Fossella FV et al: Pemetrexed plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 22:642, 2003 (abstr)
56. Scagliotti G, Kortsik C, Castellano D et al: Phase II randomized study of pemetrexed + carboplatin or oxaliplatin, as front-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22:625, 2003 (abstr)
57. Smit EF, Mattson K, von Pawel et al: Alimta as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. Annals of Oncology, vol 14 No 2 2003: 455-60
58. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004 May 1;22(9):1589-97.
59. 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. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.
60. Andresen O, Sörenson S, Bergman B et al. Duration of chemotherapy and survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A multicenter, prospective randomised study. Lung Cancer 2003, Vol. 41, Supplement 2, Page 28
61. Vokes E, Szeto L, Mauer A et al. A phase I trial of pemetrexed + chest radiotherapy in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer or esophageal cancer. Lung Cancer 2003 Vol 41 suppl 2 p 89 (abstr)
62. Shah NT, Miller VA, Kris MG, et al. Bronchioalveolar histology and smoking history predict reponse to gefitinib. Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:628. abstract.
63. Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofksy performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Oct 1;54(2):357-64.
64. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. Eur J Cancer. 2000 Mar;36(4):453-71.

Appendix A - Performance status (WHO).

0	I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning.
1	Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid.
2	Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid.
3	Bare i stand til begrenset egenpleie, bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid.
4	Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol.

Appendix B - Cytostatikaskjema

Pemetrexed – Carboplatin

Indikasjon: Avansert ikke-småcellet lungekreft. PEG-studien

Behandlingsplan: Totalt 4 kurer, 3 ukers intervall.

Evaluering: Ved første kontroll etter avsluttet kur

NB ! Alle pasienter skal ha tatt Folsyre 0.4 mg x 1 og fått Vitamin B12 1 mg minst 5 dager før første kur. Pasienten skal ta Folsyre til 3 uker etter siste kur. Vitamin B12 injeksjonene gjentas hver 9. uke.

Premedisinering:
- Dexamethason 4 mg x 2 dagen før, under og etter hver kur (eller ekvivalent dose av et annet kortikosteroid).
- Som kvalmeprofylakse gis intravenøs/oral 5HT3-antagonist (eks. ondansetron).

Administrering:

Dato	Stoff	Dosering	Dose	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
	Pemetrexed	500 mg/m^2	mg	100 ml NaCl	10 min	1
	Carboplatin	AUC = 5 (Calvert)	mg	500 ml glukose	1 time	1

Pemetrexed gis før carboplatin.

NB ! Pasienter ≥ 75 år skal ha 75 % av full dose fom 1. kur

Dosejustering – *se protokoll*

Blodprøvekontroll: Før kur, samt dag 8 og dag 15

Anmerkning:

- **Carboplatin:** - Mindre nyretoksisk enn Cisplatin. Ikke nødvendig med hydrering/diuresemåling.
  - Svært benmargstoksisk.
- **Pemetrexed:** - Benmargstoksisk.
  - Fatigue/Diare/Kalme/Utslett/Mucositt
- **Hårtap:** - Lite. Sjelden parykkbehov.
- **Kvalme:** - Moderat - sterk ved Carboplatin

Gemcitabin – Carboplatin

Indikasjon: Avansert ikke-småcellet lungekreft. PEG-studien

Behandlingsplan: Totalt 4 kurer, 3 ukers intervall. Del 2 av hver kur gis på dag 8.

Evaluering: Ved første kontroll etter avsluttet kur

NB ! Alle pasienter skal ha tatt Folsyre 0.4 mg x 1 og fått Vitamin B12 1 mg minst 5 dager før første kur. Pasienten skal ta Folsyre til 3 uker etter siste kur. Vitamin B12 injeksjonene gjentas hver 9. uke.

Premedisinering:
- Dexamethason 8 mg iv før kur (eller ekvivalent dose av et annet kortikosteroid).
- Som kvalmeprofylakse gis intravenøs/oral 5HT3-antagonist (eks. ondansetron).

Administrering:

Dato	Stoff	Dosering	Dose	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
	Gemcitabin	1000 mg/m^2	mg	250 ml NaCl	30 min	1 + 8
	Carboplatin	AUC = 5 (Calvert)	mg	500 ml glukose	1 time	1

Gemcitabin gis før carboplatin.

NB ! Pasienter ≥ 75 år skal ha 75 % av full dose fom 1. kur

Dosejustering – *se protokoll*

Blodprøvekontroll: Før kur, samt dag 8 og dag 15

Anmerkning:

- **Carboplatin:**
  - Mindre nyretoksisk enn Cisplatin. Ikke nødvendig med hydrering/diuresemåling.
  - Benmargstoksisk.
- **Gemcitabin:**
  - Vanligvis mild benmargstoksisitet.
  - Lav incidens av kvalme og brekninger.
  - Influensasymptomer og ødemutvikling.
  - Uttalt strålesensibiliserende
- **Hårtap:**
  - Lite. Sjelden parykkbehov.
- **Kvalme:**
  - Moderat - sterk ved Carboplatin.

Appendix C – Response criteria according to the WHO

Complete remission (CR):

The total disappearance of all clinically detectable tumor for at least 4 weeks.

Partial remission (PR):

At least 50 % reduction in the size of all measurable lesions as measured by the product of the longest perpendicular diameters (H x W) for at least 4 weeks. No new lesions may appear.

Stable disease (SD):

Reduction by less than 50 % or increase by less than 25 % (H x W) of all measurable lesions for at least 4 weeks. There must be no increase of 25 % or more in any other indicator lesion, and no new lesion may appear.

Progressive disease (PD):

Increase of more than 25 % (H x W) of any measurable lesion and/pr appearance of new lesions.