

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 16 mars 2016
a fait l'objet d'une mise à jour le 25 mai 2016*

pemetrexed

ALIMTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1 (CIP : 34009 383 080 2 0)

ALIMTA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1 (CIP : 34009 565 825 3 2)

Laboratoire LILLY

Code ATC	L01BA04 (analogues de l'acide folique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.</p> <p>Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.</p> <p>Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. »</p>

SMR	Important dans les trois indications
ASMR	<p>Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en association au cisplatine en doublet de chimiothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.</p> <p>Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 2^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.</p> <p>Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après une 1^{ère} ligne de traitement.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la prise en charge du CBNPC non épidermoïde, les deux stratégies principales utilisées en 1^{ère} ligne de traitement, en France, sont l'association cisplatine/pemetrexed en association ou non à l'AVASTIN et l'association AVASTIN/carboplatine/paclitaxel (en l'absence de contre-indication à l'AVASTIN). Au total, ALIMTA est une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement.</p> <p>ALIMTA est une option thérapeutique dans la prise en charge du CBNPC non épidermoïde en 2^{ème} ligne de traitement.</p> <p>En traitement d'entretien, ALIMTA est l'option thérapeutique de référence, si cette molécule a été administrée au départ (« poursuite en entretien ») ou chez les patients stables ou répondeurs après 4 à 6 cycles d'un doublet à base de sels de platine sans pemetrexed (« changement de molécule en entretien »).</p>
Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge	<p>La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, sans utiliser ALIMTA en association à une chimiothérapie à base de sels de platine ou en monothérapie selon la ligne de traitement et le profil du patient. Cet avis tient compte des alternatives restreintes dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique (profil de tolérance favorable, absence de contre-indication en cas de radiothérapie et rythme d'administration toutes les 3 semaines)</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ALIMTA 100 mg : 31/10/2007 (procédure centralisée) : ALIMTA 500 mg : 20/09/2004 (procédure centralisée) : PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01B Antimétabolites L01BA Analogues de l'acide folique L01BA04 pemetrexed

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont les spécialités ALIMTA 100 mg et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans ses indications dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde, objet du présent avis.

ALIMTA (pemetrexed) est un agent antinéoplasique antifolate multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Mésothéliome pleural malin :

- Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules

- Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

- Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.

- Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ».

04 POSOLOGIE

« Alimta en association avec le cisplatine :

La posologie recommandée d'Alimta est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pemetrexed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement antiémétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine (se référer au Résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

Alimta en monothérapie :

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée d'Alimta est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Prémédication :

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pemetrexed. La posologie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, 2 fois par jour (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Afin de réduire la toxicité du pemetrexed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1000 µg) quotidiennement. Au moins 5 doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pemetrexed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pemetrexed. Les patients doivent également recevoir 1 injection intramusculaire de vitamine B12 (1000 µg) dans la semaine précédant la première dose de pemetrexed, puis 1 fois tous les 3 cycles. Les injections ultérieures de vitamine B12 peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pemetrexed.

Surveillance :

Avant chaque administration de pemetrexed, une numération formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.

Sujets âgés :

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Alimta dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA) :

Le pemetrexed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était ≥ 45 ml/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 ml/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pemetrexed n'est donc pas recommandée chez ces patients (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Insuffisants hépatiques :

Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pemetrexed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer du poumon constitue en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1ère cause de mortalité par cancer toutes populations confondues.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente 75 à 80% de l'ensemble des cancers bronchiques (source INCa¹). Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- l'adénocarcinome (40%)
- le carcinome épidermoïde (40%)
- le carcinome à grandes cellules (20%)

Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

➤ Traitement de première ligne :

Les recommandations professionnelles nationales (INCa 2015²) et européennes (ESMO 2014^{3,4}) indiquent que la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique inopérable doit être orientée, dès la 1^{ère} ligne de traitement, en fonction de la présence ou non de la mutation EGFR ou de la mutation ALK (le crizotinib ayant obtenu l'AMM en 1^{ère} ligne de traitement) détectée au niveau tumoral.

- En cas de mutation de l'EGFR, le traitement recommandé est un inhibiteur de tyrosine-kinase (erlotinib, gefitinib, afatinib).

- En cas de mutation de ALK, le traitement recommandé (avis d'expert) est également un inhibiteur de tyrosine-kinase, il s'agit du crizotinib qui vient d'obtenir une AMM européenne en 1^{ère} ligne de traitement. Ce médicament n'a, à ce jour, pas été évalué par la Commission.

- En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, le traitement standard de première ligne des patients à un stade avancé, non opérable, ou métastatique de la maladie repose sur une bithérapie à base de sels de platine. Dans le cas d'un CBNPC de type non épidermoïde, les doublets de chimiothérapie recommandés associent cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine à la gemcitabine, à la vinorelbine, au paclitaxel, au docetaxel ou au pemetrexed. L'association d'AVASTIN à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine + paclitaxel préférentiellement) est recommandée (en l'absence de contre-indication) chez les patients ayant un indice de performance 0-1 et âgés de moins de 70 ans.

¹ INCa. Cancer du poumon. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-tumeurs-du-poumon/Cancers-non-a-petites-cellules>

² INCa. Cancer bronchique non à petites cellules – Référentiel national de RCP. 2015

³ Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol. 2014;25:1475-84.

⁴ Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25:iii27-39.

➤ Traitement d'entretien des CBNPC de stade IV :

Suivant la réponse à la chimiothérapie d'induction (4 à 6 cycles) et ses toxicités, un traitement d'entretien, de deuxième ligne ou l'arrêt seront discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en tenant compte de l'âge et du PS du patient. En cas de réponse objective ou de stabilité de la maladie plusieurs options peuvent être envisagées :

« Poursuite en entretien⁵ » : continuer un des médicaments utilisés en première ligne. Cette option doit être réservée chez les patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 à 6 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :

- poursuite du bevacizumab si cette molécule a été administrée au départ ;
- pemetrexed : en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed ;
- gemcitabine en entretien dans les cancers épidermoïdes non progressifs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine ; (hors AMM)
- bevacizumab associé à pemetrexed chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP.

« Changement de molécule en entretien⁶ » : utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors de l'induction :

- pemetrexed chez les patients stables ou répondeurs après 4 à 6 cycles d'un doublet à base de sels de platine sans pemetrexed ;
- l'erlotinib peut être utilisé en entretien chez les patients stables après 4 cycles d'un doublet avec sels de platine (non remboursé).

➤ Traitement de deuxième ligne :

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement de ALK, chez les patients éligibles, il est recommandé de proposer une chimiothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :

- docetaxel tous les 21 jours ou hebdomadaire ;
- pemetrexed, uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes ;
- erlotinib.
- toute autre molécule après discussion en RCP.

⁵ « Maintenance de continuation »

⁶ « Switch maintenance »

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements recommandés en 1ère et 2ème lignes de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes ainsi que les traitements d'entretien.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly</i>	Antimétabolites - Antipyrimidiniques	En association avec le cisplatine : traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	Inscrit depuis 1996	-	-	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Poisons du fuseau – vinca-alcaloïdes	Cancer du poumon non à petites cellules	29/04/2009	Important	NAVELBINE capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules.	Oui
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Agents du fuseau - taxanes	TAXOL, en association avec le cisplatine est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.	-	-	-	Oui
TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Agents du fuseau - taxanes	Taxotere est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004	Important	En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.	Oui
TARCEVA (erlotinib) <i>Roche</i>	Inhibiteurs des tyrosine-kinases	Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.	06/06/2012	Important	Dans l'indication première ligne de traitement du CBNPC avec des mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA, comme IRESSA, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine	Oui

		<p>Tarceva est également indiqué dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.</p> <p>Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.</p>	<p>15/03/2006</p> <p>22/06/2011</p>	<p>Important</p> <p>Insuffisant</p>	<p>Compte tenu de l'absence de données de comparaison directe par rapport aux comparateurs admis en deuxième ligne (docétaxel, pemetrexed) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, TARCEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en deuxième ligne de traitement.</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p>
<p>AVASTIN (bevacizumab) <i>Roche</i></p>	<p>Anticorps monoclonaux</p>	<p>AVASTIN, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.</p>	<p>14/05/2008</p>	<p>Important</p>	<p>Dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites avancé et non opérable, métastatique ou en stade de rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, l'apport thérapeutique d'AVASTIN en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est limité dans une population pourtant très sélectionnée de patients (en bon état général, n'ayant pas d'antécédent d'hémoptysie, de troubles de la coagulation, de maladie cardiovasculaire ou de localisation secondaire cérébrale) en regard d'un risque hémorragique et d'une absence de données de qualité de vie. En l'état actuel des données et dans l'attente des résultats définitifs de l'étude AVAIL, la commission considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p>	<p>Oui</p>
<p>carboplatine</p>	<p>Dérivés du platine</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Oui</p>
<p>cisplatine</p>	<p>Dérivés du platine</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Oui</p>

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ALIMTA est pris en charge dans toutes ses indications en Allemagne, Belgique, Italie, Espagne, Pays-Bas, Danemark, Finlande, Norvège, Suède, Suisse, Grèce, Autriche, Irlande, Islande, Luxembourg, Royaume-Uni (excepté pour l'indication en deuxième ligne), au Canada et au Japon.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	30/03/2005 (Demande d'inscription aux collectivités)
Indication	« Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure. » (2 ^{ème} ligne de traitement)
SMR	Important
ASMR	Dans le cancer bronchique non à petites cellules, ALIMTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport au docétaxel.

Date de l'avis	26/11/2008 (Demande d'inscription Collectivités dans l'extension d'indication traitement de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules et modification du libellé de l'indication du traitement de 2 ^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules qui désormais, est restreint au type histologique « à prédominance non épidermoïde »)
Indication	« ALIMTA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. » (1 ^{ère} et 2 ^{ème} lignes de traitement)
SMR	Important
ASMR	Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, si l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, - en 1 ^{ère} ligne de traitement et en association au cisplatine, Alimta n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à gemcitabine (GEMZAR). - en 2 ^{ème} ligne de traitement et en monothérapie, Alimta n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à docétaxel (TAXOTERE).

Date de l'avis	05/05/2010 (Demande d'inscription aux collectivités dans l'extension d'indication en monothérapie dans le traitement d'entretien)
Indication	« ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel. »
SMR	Important
ASMR	ALIMTA, en traitement de maintenance, apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans l'indication AMM.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Traitement de première ligne

9.1.1.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Etude JMDB

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité en termes de survie globale de l'association pemetrexed/cisplatine (PEM/CIS) versus l'association gemcitabine/cisplatine (GEM/CIS), en traitement de première ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) non opérable en stade IIIB ou stade IV (toutes histologies confondues).

L'analyse statistique se basait sur l'hypothèse suivante : la non infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif est inférieure à 1,176.

L'analyse en intention de traiter (ITT) a porté sur 1 725 patients et celle en per protocol (PP) sur 1 666 patients.

L'âge médian était de 61 ans (70% d'hommes).

- Dans l'analyse en PP, la médiane de survie globale a été de 10,4 mois dans le groupe PEM/CIS et de 10,5 mois dans le groupe GEM/CIS : HR=0,93 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,04 donc inférieur à la limite de 1,176 prévue au protocole ; P<0,0001.

- Dans l'analyse en ITT, la médiane de survie globale a été de 10,3 mois dans le groupe PEM/CIS et de 10,3 mois dans le groupe GEM/CIS avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,04 donc inférieur à la limite de 1,176 prévue au protocole ; P<0,0001.

Une analyse en sous-groupe de la survie globale, prévue au protocole, a été réalisée. Les facteurs pris en considération ont été : stade de la maladie, état général du patient, sexe, stade de la maladie et base de diagnostic (cytologique ou histopathologique), antécédent tabagique, âge, origine ethnique et type histologique épidermoïde ou non.

L'effet du traitement par PEM/CIS a été similaire à celui de GEM/CIS dans les sous-groupes de patients hormis dans les groupes histologiques.

Dans le sous-groupe de patients ayant un carcinome épidermoïde, la non-infériorité de PEM/CIS n'a pas été démontrée car la limite supérieure de l'IC à 95% du HR a été au-delà de la marge de la non-infériorité 1,176. Considérant que les patients ayant un carcinome épidermoïde représentent un tiers des patients dans les deux groupes (453/1725), les résultats d'efficacité n'ont pas validé l'utilisation de l'association PEM/CIS dans cette population. Dans le sous-groupe de patients ayant un carcinome non épidermoïde (adénocarcinome ou un carcinome à grandes cellules), la non-infériorité de PEM/CIS a été démontrée.

La commission a souligné que le protocole de cette étude de non infériorité ne permettait pas la conversion en analyse de supériorité s'agissant d'autant plus d'une analyse d'un sous-groupe (type histologique). Ces résultats ne peuvent donc être retenus qu'à titre indicatif.

9.1.1.2 Nouvelles données disponibles

Etude FRAME

L'étude FRAME⁷, est une étude de cohorte observationnelle réalisée dans 11 pays européens (197 centres). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie globale des patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, en 1ère ligne de traitement systémique et traités par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine associé ou non à une thérapie ciblée (bevacizumab).

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG).

Les critères de jugement secondaires pertinents étaient :

- La survie sans progression (SSP) ;
- Le pourcentage de survie à 1 an.

Au total 1 697 patients ont été inclus et traités, l'âge moyen des patients était de 64 ans (72% d'hommes). Les inclusions se sont déroulées entre avril 2009 et février 2011.

Trois analyses ont été faites :

- l'analyse principale portant sur la totalité des patients traités et analysés (toutes histologies et tous sels de platine inclus) : n= 1 524 patients ;
- une analyse dans le sous-groupe de patients présentant un CBNPC non épidermoïde (tous sels de platine inclus) : n=1 130 patients ;
- une analyse dans le sous-groupe de patients présentant un CBNPC non épidermoïde et traités par cisplatine (le cisplatine étant le sel de platine recommandé pour les traitements des tumeurs non épidermoïdes) : n= 633 patients.

A titre informatif, 97% des patients traités par l'association PEM/CIS avait un CBNPC non-épidermoïde (553/569 patients).

Résultats

Analyse principale (n=1 524)

Au total 569 patients ont été traités par pemetrexed/sels de platine, 360 par gemcitabine/sels de platine, 295 par taxanes/sels de platine, 300 par vinorelbine/sels de platine

- La médiane de SG a été de 10,7 mois dans le groupe pemetrexed, 10,0 mois dans le groupe gemcitabine, 9,1 mois dans le groupe taxanes, et 10,7 mois dans le groupe vinorelbine.
- Le pourcentage de survie à 1 an a été de 46% dans le groupe pemetrexed, 44% dans le groupe gemcitabine, 42% dans le groupe taxanes, et 47% dans le groupe vinorelbine
- La médiane de SSP a été de 5,6 mois dans le groupe pemetrexed, 5,6 mois dans le groupe gemcitabine, 5,5 mois dans le groupe taxanes, et 5,6 mois dans le groupe vinorelbine.

Analyse du groupe « CBNPC non épidermoïde » (n=1 130)

Au total 553 patients ont été traités par pemetrexed/sels de platine, 201 par gemcitabine/sels de platine, 189 par taxanes/sels de platine, 160 par vinorelbine/sels de platine

- La médiane de SG a été de 10,6 mois dans le groupe pemetrexed, 8,4 mois dans le groupe gemcitabine, 8,1 mois dans le groupe taxanes, et 10,1 mois dans le groupe vinorelbine.
- Le pourcentage de survie à 1 an a été de 46% dans le groupe pemetrexed, 40% dans le groupe gemcitabine, 37% dans le groupe taxanes, et 46% dans le groupe vinorelbine
- La médiane de SSP a été de 5,6 mois dans le groupe pemetrexed, 5,3 mois dans le groupe gemcitabine, 4,3 mois dans le groupe taxanes, et 5,3 mois dans le groupe vinorelbine.

⁷ Moro-Sibilot D, Smit E, De Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. Lung Cancer. 2015;88:215-22.

Analyse du groupe « CBNPC non épidermoïde et cisplatine » (n=633)

Au total 374 patients ont été traités par pemetrexed/sels de platine, 107 par gemcitabine/sels de platine, 44 par taxanes/sels de platine, 91 par vinorelbine/sels de platine

- La médiane de SG a été de 11,6 mois dans le groupe pemetrexed, 8,4 mois dans le groupe gemcitabine, 9,6 mois dans le groupe taxanes, et 9,9 mois dans le groupe vinorelbine.
- Le pourcentage de survie à 1 an a été de 49% dans le groupe pemetrexed, 39% dans le groupe gemcitabine, 42% dans le groupe taxanes, et 44% dans le groupe vinorelbine
- La médiane de SSP a été de 5,7 mois dans le groupe pemetrexed, 5,7 mois dans le groupe gemcitabine, 4,6 mois dans le groupe taxanes, et 5,3 mois dans le groupe vinorelbine.

Le laboratoire a également fourni la publication⁸ des résultats de l'étude FRAME dans le sous-groupe de patients ayant des métastases cérébrales lors de l'inclusion (n=263/1564).

Au total 117 patients ont été traités par pemetrexed/sels de platine, 49 par gemcitabine/sels de platine, 54 par taxanes/sels de platine, 38 par vinorelbine/sels de platine

- La médiane de SG a été de 9,3 mois dans le groupe pemetrexed, 5,6 mois dans le groupe gemcitabine, 6,6 mois dans le groupe taxanes, et 6,7 mois dans le groupe vinorelbine.

9.1.2 Traitement de deuxième ligne

9.1.2.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Etude JMEI

Il s'agit d'une étude de non infériorité, randomisée, ouverte ayant comparé ALIMTA (500 mg/m² toutes les 3 semaines) au docétaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines) chez des patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules (quelle que soit son histologie) inopérable car localement avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) et traités par une première ligne de chimiothérapie.

Les résultats ne permettent pas de conclure à une non-infériorité d'ALIMTA par rapport au docétaxel : la borne supérieure du Hazard Ratio a été de 1,20 donc au-delà de la limite fixée dans le protocole (<1,11).

Cependant une analyse par la méthode de Rothmann basée sur des données historiques a été décidée en cours d'étude, dans laquelle HR<1,21 traduirait une efficacité au moins égale à 50% de celle observée avec le docétaxel lors de la comparaison historique aux soins de support. L'analyse selon la méthode de Rothmann suggère que la quantité d'effet d'ALIMTA serait comprise entre 52% et 157% de celle du docétaxel.

Lors de cette première évaluation en date du 30/03/2005, la Commission a conclu comme l'EMA (cf. EPAR) : « Dans l'indication cancer du poumon non à petites cellules, la non infériorité d'ALIMTA par rapport au docétaxel n'a pas été établie lors de l'analyse principale. Cependant la possible différence d'efficacité semble marginale. »

Plusieurs publications ont rapporté l'existence d'une efficacité réduite d'ALIMTA en cas d'une hyper-expression de la thymidate synthétase (Sigmond, 2003 ; Giovannetti 2005). Cette hyper-expression est plus fréquente dans les tumeurs épidermoïdes. Au vu de ces données, une analyse rétrospective de l'étude JMEI intégrant le type histologique de la tumeur (épidermoïde ou non) a été réalisée.

L'analyse a confirmé l'existence d'une interaction significative entre le type histologique de la tumeur (épidermoïde ou non) et l'effet traitement. Les résultats suggèrent :

- dans le groupe de patients ayant une tumeur à prédominance non épidermoïde, une efficacité supérieure du pemetrexed (ALIMTA) par rapport au docétaxel (Taxotère) en termes de médiane de survie globale 9,3 mois versus 8,0 mois : HR=0,78 [0,61-1,00], p=0,048.

⁸ Moro-Sibilot D, Smit E, De Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts JG, Villatoro R et al. Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer 2015;90:427-32.

- dans le groupe des patients présentant une tumeur histologiquement de nature épidermoïde, une efficacité supérieure du docétaxel (Taxotère) par rapport à ALIMTA en termes de survie globale et de survie sans progression dans le groupe des patients présentant une tumeur histologiquement de nature épidermoïde ;

Au vu de ces données, la prise en compte du type histologique a conduit à une modification du libellé d'indication d'ALIMTA en seconde ligne le restreignant aux patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde.

A cette occasion la commission a souligné dans son avis du 26/11/2008, tout l'intérêt de la réalisation de cette analyse ciblée chez les patients ayant un carcinome non épidermoïde.

9.1.2.2 Nouvelles données disponibles

Le laboratoire a fourni la publication⁹ d'une analyse rétrospective de l'étude JMEI dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pemetrexed dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 70 ans et plus. Il s'agit d'une analyse post-hoc dans un sous-groupe de patients, la démarche hypothético-déductive n'est pas respectée, par conséquent cette étude ne sera pas décrite.

Le laboratoire a fourni la publication¹⁰ d'une analyse rétrospective de l'étude JMEI dont l'objectif était d'évaluer le pourcentage de rechute sous forme de métastase cérébrale dans chaque groupe de traitement. Il s'agit d'une analyse post-hoc, dont l'objectif est différent du critère principal de l'étude JMEI, par conséquent cette étude ne sera pas décrite.

Le laboratoire a fourni la publication¹¹ de l'étude TITAN, étude de phase III randomisée en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'erlotinib versus pemetrexed ou docetaxel chez des patients ayant un CBNPC (tout type histologique : épidermoïde ou non épidermoïde) et en progression après une première ligne de chimiothérapie systémique. L'étude a été arrêtée prématurément suite à un délai d'inclusion trop lent : 648 patients devaient être inclus, seuls 424 ont été randomisés. Cette étude ne sera donc pas décrite.

Le laboratoire a fourni 3 études de cohorte observationnelles.

L'étude SELECTION¹², est une étude de cohorte observationnelle, réalisée en Europe (11 pays). Au total 1 013 patients ont été inclus et répartis en 4 cohortes selon le choix du traitement de deuxième ligne : pemetrexed, docetaxel, erlotinib et autre traitement. L'objectif de cette étude était de déterminer la durée entre l'instauration du traitement choisi en 2^{ème} ligne et l'arrêt de ce traitement ainsi que les raisons de cet arrêt. Il apparaît que le profil des patients est très différent selon le choix du traitement de deuxième ligne. Cette étude ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique d'ALIMTA dans cette indication et ne sera donc pas détaillée.

⁹ Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4405-11.

¹⁰ Ortuzar W, Hanna N, Pennella E, Peng G, Langer C, Monberg M et al. Brain metastases as the primary site of relapse in two randomized phase III pemetrexed trials in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012;13:24-30.

¹¹ Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:300-8.

¹² Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, Kraaij K et al. Second-line therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice: final results and treatment pathways from the SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1253-62.

L'étude B007¹³, est une étude de cohorte observationnelle réalisée en Allemagne et en Autriche (103 hôpitaux). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la proportion de patients ayant atteint une augmentation de 10 % de l'Index de Karnofsky (KI)¹⁴ ou maintenu un KI \geq 80 % après une deuxième ligne de traitement à base de pemetrexed, en vie réelle chez des patients ayant un CBNPC en stade III ou IV tout type histologique (étude débuté avant le changement du libellé d'AMM d'ALIMTA en faveur des CBNPC non épidermoïdes).

Au total, 521 patients ont été inclus (70% d'hommes, âge médian = 66,3 ans) ; 62,0 % (323/521) avaient un KI \geq 80 %. Le pourcentage de patients traités par au moins une dose de pemetrexed a été de 99%, 90% ont reçu 2 cycles de traitement par pemetrexed et enfin 49% ont complété au moins 6 cycles de traitement par pemetrexed. Le nombre médian a été de 5 cycles.

Au total, 106/521 (20%) patients ont eu une augmentation de KI \geq 10%, et 302/521 (58%) patients ont maintenu un KI \geq 80 %, il est à noter tout de même que 45 de ces patients (9%) ont toujours un KI \geq 80% mais ont régressé par rapport à leur KI à l'inclusion. Par ailleurs, 102 patients ont eu une détérioration de leur KI avec un nouvel index $<$ 80%.

Le pourcentage de control de la maladie (réponse complète + partielle + stabilité de la maladie) a été de 60%. Le suivi médian des patients a été de 13,8 mois. La médiane de SSP a été de 11,1 mois et le pourcentage de survie à 1 an a été de 46%.

L'étude de Bearz et al.¹⁵ est une étude de cohorte observationnelle italienne (4 centres). L'objectif de cette étude était d'observer l'efficacité et la tolérance du pemetrexed en monothérapie en 2^{ème} ligne de traitement et plus, en vie réelle, chez des patients ayant un CBNPC en stade IIIB ou stade IV (tous types histologiques). Les inclusions se sont déroulées entre mai 2005 et octobre 2006.

Au total 160 patients ont été inclus, l'âge médian des patients était de 63,6 ans (73% d'hommes) et 78% (128/160) n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement systémique avant l'instauration du pemetrexed, les autres patients avaient déjà reçu 2 lignes et plus de traitement.

Les patients étaient traités par pemetrexed 500 mg/m², toutes les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le nombre médian de cycles de chimiothérapie reçus a été de 3,3 et 19% des patients ont reçu au moins 6 cycles de pemetrexed.

Le pourcentage de réponse globale (RC + RP) a été de 11,2% (18/160 patients) et la médiane de SG a été de 12,0 mois.

9.1.3 Traitement d'entretien

9.1.3.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Etude JMEN

Il s'agit d'une étude de phase III (présentée dans l'avis de transparence du 05/05/2010), randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pemetrexed en monothérapie dans le traitement d'entretien par rapport au placebo chez des patients ayant un CBNPC de stade IIIB ou IV, traités par 4 cycles une chimiothérapie d'induction antérieure à base de sels de platine et n'ayant présenté aucune progression de la maladie lors de cette chimiothérapie d'induction.

Au total, 663 patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 dans deux groupes pour recevoir toutes les 3 semaines jusqu'à progression :

- soit pemetrexed (500 mg/m²) à J1 pour chaque cycle de 21 jours (n=441 patients).

¹³ Schuette W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. BMC Cancer. 2012;12:14.

¹⁴ Index de karnofsky = indice utilisé en oncologie et mesurant la capacité d'une personne à exécuter des actes habituels. Il permet également d'apprécier les progrès d'un patient qui suit un essai thérapeutique. La gradation est comprise entre 0 et 100%.

¹⁵ Bearz A, Garassino I, Cavina R, Favaretto A, Boccalon M, Talamini R et al. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study. Lung Cancer. 2008;60:240-5.

- soit placebo (chlorure de sodium à 0,9%) à J1 pour chaque cycle de 21 jours (n=222 patients).

L'âge médian était de 60 ans (73% d'hommes). Tous les patients étaient en bon état général (ECOG 0 ou 1).

Le pourcentage de patients au stade IIIB était de 19 % et 80% au stade IV. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment représenté dans les deux groupes (50,3% dans le groupe pemetrexed et 47,7% dans le groupe placebo). Un carcinome épidermoïde a été retrouvé dans 27,5% des prélèvements tumoraux.

La chimiothérapie d'induction a été un doublet à base de sels de platine et de gemcitabine dans 58% des cas, paclitaxel dans 36% des cas et docetaxel dans 6% des cas.

Critère de jugement principal

La médiane de survie sans progression a été de 4,3 mois dans le groupe ALIMTA versus 2,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,7 mois (HR = 0,50 ; IC95% [0,42 – 0,61], $p < 0,00001$).

Critères de jugement secondaires

La médiane de survie globale a été de 13,4 mois dans le groupe ALIMTA versus 10,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,8 mois (HR = 0,79 ; IC95% [0,65 – 0,95], $p < 0,012$).

Le taux de survie estimé à 1 an a été de 55% dans le groupe ALIMTA et de 43% dans le groupe placebo.

Le pourcentage de réponse objective a été de 6,8% dans le groupe ALIMTA versus 1,8% dans le groupe placebo.

Une analyse en sous-groupe selon le type histologique (épidermoïde n=181 et non épidermoïde n=482) a été réalisée :

- Dans le sous-groupe de patients ayant une tumeur de type non épidermoïde (population de l'AMM), la médiane de survie sans progression a été de 4,5 mois sous ALIMTA versus 2,6 mois sous placebo, soit un gain absolu de 1,9 mois (HR = 0,44 ; IC 95% [0,36 – 0,55], $p < 0,00001$). La médiane de survie globale a été de 15,5 mois sous ALIMTA versus 10,3 mois sous placebo, soit un gain absolu de 5,2 mois (HR = 0,70 IC 95% [0,56 – 0,88], $p = 0,002$).

Le taux de survie estimé à 1 an a été de 60% dans le groupe ALIMTA et de 42% dans le groupe placebo. Le pourcentage de réponse objective a été de 7,4% dans le groupe ALIMTA versus 1,9% dans le groupe placebo.

- Dans le sous-groupe de patients ayant une tumeur de type épidermoïde, ALIMTA n'a pas démontré son efficacité par rapport au placebo.

9.1.3.2 Nouvelles données disponibles

Etude PARAMOUNT

Le laboratoire a fourni deux publications^{16,17} de l'étude PARAMOUNT, étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes d'efficacité du pemetrexed en monothérapie dans le traitement d'entretien par rapport au placebo, chez des patients ayant un CBNPC de stade IIIB ou IV, dès lors que l'histopathologie n'est pas à prédominance épidermoïde, traités par 4 cycles de chimiothérapie d'induction antérieure associant

¹⁶ Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247-55

¹⁷ Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-902

pemetrexed au cisplatine et n'ayant présenté aucune progression de la maladie lors de cette chimiothérapie d'induction.

Au total, 939 ont été inclus dans l'étude et traités par la phase d'induction, 539 ont été randomisés dans la phase d'entretien. Ils ont été randomisés selon un ratio 2 :1 :

- 359 patients dans le groupe pemetrexed (500 mg/m²) à J1 pour chaque cycle de 21 jours.
- 180 patients dans le groupe placebo (chlorure de sodium à 0,9%) à J1 pour chaque cycle de 21 jours.

L'âge médian des patients randomisés lors de la phase d'entretien était de 61,2 ans (58% d'hommes), 99% des patients étaient en bon état général (ECOG ≤ 1).

Le pourcentage de patients au stade IIIB était de 10 % et 90% au stade IV.

Une analyse hiérarchique séquentielle a été prévue au protocole et permettait de contrôler le risque alpha et ainsi conclure avec la même robustesse sur les critères de survie sans progression (SSP=délai entre randomisation pour la phase d'entretien et progression de la maladie ou décès) et de survie globale (SG=délai entre randomisation pour la phase d'entretien et décès).

Au moment de l'analyse finale, 71% (256/359) des patients étaient décédés dans le groupe pemetrexed et 78% (141/180) dans le groupe placebo, le suivi médian des patients en vie était de 24,3 mois.

Critère de jugement principal

La médiane de SSP a été de 4,1 mois pour le groupe pemetrexed versus 2,8 mois dans le groupe placebo (HR=0,62 ; IC95% [0,49-0,79], p<0,0001).

Critères de jugement secondaires

La médiane de SG a été de 13,9 mois pour le groupe pemetrexed versus 11,0 mois dans le groupe placebo (HR=0,62 ; IC95% [0,64-0,96], p<0,0199).

Les pourcentages de survie estimés à 1 an et à 2 ans ont été respectivement de 58% et 32% dans le groupe pemetrexed versus 45% et 21% mois dans le groupe placebo.

A titre informatif la médiane de survie globale depuis le début de la phase d'induction a été de 16,9 mois dans le groupe « traitement d'entretien par pemetrexed » et de 14,0 mois dans le groupe « traitement d'entretien par placebo ».

Pour information, suite à cette étude le libellé d'AMM dans cette indication a été modifié : Sur la base des résultats de survie sans progression de cette étude, la Commission Européenne a approuvé la levée de la restriction relative aux doublets de 1ère ligne de l'indication obtenue en juillet 2009 (suppression de la phrase : « Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel »).

Le laboratoire a fourni les publications^{18,19} d'analyses rétrospectives des études JMEI/JMEN et PARAMOUNT dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pemetrexed selon les sous-groupes d'âge et principalement chez les patients âgés de 70 ans et plus. Il s'agit d'analyses post-hoc, dans des sous-groupes de patients. La démarche hypothético-déductive n'est pas respectée, par conséquent ces études ne seront pas décrites.

¹⁸ Gridelli C, Brodowicz T, Langer CJ, Peterson P, Islam M, Guba SC et al. Pemetrexed therapy in elderly patients with good performance status: analysis of two phase III trials of patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2012;13:340-6

¹⁹ Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, Prabhash K, El Kouri C, Blackhall F et al. Final efficacy and safety results of pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. J Thorac Onco. 2014;9:991-7

Le laboratoire a fourni la publication de l'étude de Scagliotti et al.²⁰, dont l'objectif était de comparer, chez des patients ayant un CBNPC non-épidermoïde, deux stratégies thérapeutiques après une première ligne d'induction par de cisplatine/pemetrexed : la stratégie dite « stop and go » à savoir une pause thérapeutique jusqu'à progression de la maladie et ensuite introduction d'une 2^{ème} ligne de traitement versus la stratégie « traitement d'entretien par monothérapie de pemetrexed jusqu'à progression » suivie d'une 2^{ème} ligne de traitement. Cette étude n'apporte pas de nouvelles données comparatives dans le cadre de cette réévaluation. Par ailleurs, les référentiels nationaux et internationaux préconisent tous la stratégie « traitement d'entretien par monothérapie de pemetrexed » chez les patients dont la maladie n'a pas progressé durant la phase d'induction.

09.2 Tolérance

9.2.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Etude JMDB

Dans cette étude, les arrêts de traitement pour effets indésirables graves considérés comme étant liés au traitement ont été de 2% dans le groupe pemetrexed/cisplatine et de 3% dans le groupe gemcitabine/cisplatine.

La neutropénie de grades 3-4 a été observée dans 15% sous PEM/CIS et dans 27% des cas sous GEM/CIS. La thrombocytopénie de grades 3-4 a été de 4% sous PEM/CIS et dans 13% sous GEM/CIS.

L'incidence d'élévation de la créatinine tous grades a été 10% dans le groupe PEM/CIS et de 7% dans le groupe GEM/CIS. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë a été de 1% dans le groupe PEM/CIS et de 0% dans le groupe GEM/CIS.

Enfin, 9 (1%) décès lié au traitement ont été recensés dans le groupe PEM/CIS et 6 (< 1%) dans le groupe GEM/CIS.

Le profil de tolérance de l'association PEM/CIS n'a pas différencié entre les sous-groupes histologiques.

Etude JMEI

Les principaux événements hématologiques de grades ≥ 3 ont été (pemetrexed versus docétaxel) les suivants :

- neutropénie (5% versus 42%),
- neutropénie fébrile (2% versus 13%),
- anémie (4% versus 4%),
- thrombocytopénie (2% versus 0,5%).

Les principaux événements non-hématologiques ont été (pemetrexed versus docétaxel) les suivants :

- fatigue (34% versus 36%),
- nausées (31% versus 17%),
- vomissements (16% versus 12%),
- diarrhées (13% versus 24%),
- alopécie (6% versus 38%).

Des effets indésirables ont entraîné le décès de 3 patients dans le groupe pemetrexed et de 5 patients dans le groupe docétaxel.

²⁰ Scagliotti GV, Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, Dediu M, Pujol JL et al. Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials. Lung Cancer. 2014;85:408-14.

Le pourcentage de patients ayant reçu une administration concomitante de facteur de croissance granulocytaire a été 3% dans le groupe pemetrexed versus 19% dans le groupe docétaxel, d'érythropoïétine a été de 7% versus 10%, et de transfusions sanguines a été de 17% versus 12%.

Etude JMEN

Les principaux événements hématologiques de grades ≥ 3 ont été (pemetrexed versus placebo) les suivants :

- neutropénie (3% versus 0%),
- leucopénie (2% versus <1%),
- anémie (3% versus <1%).

Les principaux événements non-hématologiques ont été (pemetrexed versus placebo) les suivants :

- fatigue (24% versus 10%),
- nausées (19% versus 5%),
- vomissements (9% versus 1%),
- diarrhées (5% versus 3%),
- anorexie (19% versus 5%),
- neuropathie (9% versus 4%),
- mucite/stomatite (7% versus 2%).

Le pourcentage de patients ayant reçu une administration concomitante de facteur de croissance granulocytaire a été 3% dans le groupe pemetrexed versus 4% dans le groupe placebo, d'érythropoïétine a été de 6% versus 2%, et de transfusions sanguines a été de 10% versus 3%.

9.2.2 Nouvelles données disponibles

Dans l'étude B007¹³, Le pourcentage d'EI de grades ≥ 3 a été de 24% (123/516). Les principaux ont été : fatigue (16%), neutropénie (9%), nausées (3%), neutropénie fébrile (2%).

Le pourcentage de patients décédés suite à la survenue d'un EI a été de 0,4% (2 patients).

Le pourcentage de patients ayant reçu une administration concomitante de facteur de croissance granulocytaire a été 11%, de facteur de croissance plaquettaire a été de 4% et de transfusions sanguines a été de 24%.

Dans l'étude de Baerz et al¹⁵, Les principaux événements hématologiques de grades ≥ 3 rapportés ont été les suivants :

- neutropénie (2%),
- thrombocytopénie (<1%),
- anémie (2%).

Les principaux événements non-hématologiques ont été les suivants :

- fatigue (13%),
- neuropathie (2%),
- diarrhées (1%),
- stomatite (1%),
- toxicité rénale (< 1%).

Dans l'étude PARAMOUNT¹⁷, les principaux événements hématologiques de grades ≥ 3 ont été (pemetrexed versus placebo) les suivants :

- neutropénie (6% versus <1%),
- leucopénie (2% versus 0%),
- anémie (6% versus 4%),
- thrombocytopénie (2% versus 0%).

Les principaux événements non-hématologiques ont été (pemetrexed versus placebo) les suivants :

- augmentation ALAT (3% versus <1%),
- fatigue (18% versus 11%),

- nausées (13% versus 2%),
- vomissements (8% versus 1%),
- diarrhées (4% versus 2%),
- anorexie (5% versus 1%),
- toxicité rénale (4% versus 2%),
- neuropathie (5% versus 6%),
- mucite/stomatite (5% versus 1%).

9.2.3 Rapport des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 05/02/2012 au 04/02/2015. Durant cette période, le nombre de patients exposés à ALIMTA a été estimé à 614 000. Un total de 9 090 cas de pharmacovigilance médicalement confirmés a été rapporté, dont 4 717 cas graves.

Les événements indésirables les plus fréquemment déclarés ont été :

- « Troubles des systèmes sanguin et lymphatique oculaires » : 1 340 cas ont été déclarés (1 065 graves) durant cette période. Les effets le plus souvent rapportés ont été « anémie » (247 cas), « neutropénie » (271), « neutropénie fébrile » (119 cas), « leucopénie » (104), « thrombocytopénie » (220), « pancytopénie » (153)
- « Troubles gastro-intestinaux » : 912 cas ont été déclarés (376 graves) durant cette période. Les effets le plus souvent rapportés ont été « nausée » (237 cas), « diarrhée » (140 cas), « vomissements » (138 cas) et stomatites (61 cas).

Une modification a été apportée au RCP :

- Ajout du risque d'anémie hémolytique auto-immune dans la rubrique « effets indésirables »

9.2.4 Plan de gestion des risques

ALIMTA (toutes indications confondues) fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen. La dernière version date du 03 avril 2013 et a été fournie par le laboratoire.

Les risques identifiés importants sont :

- Mauvaise observance de la supplémentation en acide folique et vitamine B12, liée à des toxicités gastro-intestinales et hématologiques
- Aplasie médullaire
- Evènements indésirables rénaux graves
- Evènements indésirables gastro-intestinaux graves
- Pneumonie interstitielle
- Pneumonie radio-induite
- Réaction de rappel à la radiothérapie
- Septicémie
- Réaction cutanée grave, tel le syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

09.3 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et l'ASMR d'ALIMTA dans les indications 1^{ère} ligne de traitement, traitement d'entretien et 2^{ème} ligne de traitement des CBNPC non épidermoïdes, les nouvelles données fournies sont les résultats de 2 études observationnelles (en 1^{ère} et 2^{ème} lignes) et une étude randomisée (en traitement d'entretien).

9.3.1 Traitement de 1^{ère} ligne

Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

➤ Etude JMDB

« Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité en termes de survie globale de l'association pemetrexed/cisplatine (PEM/CIS) versus l'association gemcitabine/cisplatine (GEM/CIS), en traitement de première ligne du CBNPC (toutes histologies confondues) en stade IIIB ou stade IV. L'analyse en per protocol (PP) a porté sur 1 666 patients. La médiane de survie globale a été de 10,4 mois dans le groupe PEM/CIS et de 10,5 mois dans le groupe GEM/CIS : HR=0,93 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,04 donc inférieur à la limite de 1,176 prévue au protocole ; P<0,0001.

Dans le sous-groupe de patients ayant un carcinome épidermoïde, la non-infériorité de PEM/CIS n'a pas été démontrée.

Dans le sous-groupe de patients ayant un carcinome non épidermoïde (adénocarcinome ou un carcinome à grandes cellules), la non-infériorité de PEM/CIS a été démontrée. »

Nouvelles données d'efficacité

➤ Etude FRAME7

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle réalisée dans 11 pays européens. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie globale des patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, en 1^{ère} ligne de traitement systémique et traités par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine associé ou non à une thérapie ciblée.

Trois analyses ont été faites : l'analyse principale portant sur la totalité des patients traités et analysés (toutes histologies et tous sels de platine inclus), une analyse dans le sous-groupe de patients présentant un CBNPC non épidermoïde (tous sels de platine inclus) et une analyse dans le sous-groupe de patients présentant un CBNPC non épidermoïde et traités par cisplatine.

Dans le groupe « CBNPC non épidermoïde » (n=1 130), 553 patients ont été traités par pemetrexed/sels de platine, 201 par gemcitabine/sels de platine, 189 par taxanes/sels de platine, 160 par vinorelbine/sels de platine

- Les médianes de SG ont été de 10,6 mois dans le groupe pemetrexed, 8,4 mois (gemcitabine), 8,1 mois (taxanes), et 10,1 mois (vinorelbine.)

- Les pourcentages de survie à 1 an ont été de 46% dans le groupe pemetrexed, 40% (gemcitabine), 37% (taxanes), et 46% (vinorelbine).

- Les médianes de SSP ont été de 5,6 mois dans le groupe pemetrexed, 5,3 mois (gemcitabine), 4,3 mois (taxanes), et 5,3 mois (vinorelbine).

Enfin et selon les experts :

Le pemetrexed a apporté deux éléments :

- Organisationnel : Le pemetrexed et le docétaxel ont le même schéma d'administration J1/J21. Gemcitabine et vinorelbine nécessitent une injection supplémentaire (en hôpital de jour le plus souvent) à J+8. Par ailleurs, le pemetrexed n'est pas contre indiqué en cas de radiothérapie contrairement à la gemcitabine. Ceci est parfois un élément déterminant dans la prise en charge des patients, notamment pour les traitements antalgiques ou symptomatiques de métastases.

- Profil de tolérance : Le pemetrexed est responsable de moins de toxicités hématologiques que la gemcitabine et que le docétaxel. De ce fait le recours aux facteurs de croissance, EPO et supports transfusionnels est moins fréquent. Le docétaxel est habituellement responsable d'alopécie

contrairement au pemetrexed (occasionnelle) ce qui contribue à une amélioration de la qualité de vie.

9.3.2 Traitement de 2^{ème} ligne

Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Etude JMEI

« Il s'agit d'une étude de non infériorité, randomisée, ouverte ayant comparé ALIMTA au docétaxel chez des patients ayant un CBNPC (quelle que soit son histologie), stades IIIB et IV et traités par une première ligne de chimiothérapie.

Les résultats ne permettent pas de conclure à une non-infériorité d'ALIMTA par rapport au docétaxel : la borne supérieure du Hazard Ratio a été de 1,20 donc au-delà de la limite fixée dans le protocole ($<1,11$).

Cependant une analyse par la méthode de Rothmann basée sur des données historiques a été décidée en cours d'étude, dans laquelle $HR < 1,21$ traduirait une efficacité au moins égale à 50% de celle observée avec le docétaxel lors de la comparaison historique aux soins de support. L'analyse selon la méthode de Rothmann suggère que la quantité d'effet d'ALIMTA serait comprise entre 52% et 157% de celle du docétaxel. »

Une analyse rétrospective de l'étude JMEI intégrant le type histologique de la tumeur (épidermoïde ou non) a été réalisée. Au vu des données de cette étude, la prise en compte du type histologique a conduit à une modification du libellé d'indication d'ALIMTA en seconde ligne le restreignant aux patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde.

A cette occasion la commission a souligné dans son avis du 26/11/2008, tout l'intérêt de la réalisation de cette analyse ciblée chez les patients ayant un carcinome non épidermoïde.

Nouvelles données d'efficacité

Etudes de cohortes observationnelles SELECTTION¹², B007¹³ et Baerz et al¹⁵.

Les résultats de ces études n'ont pas valeur de démonstration et ne permettent pas de quantifier l'apport thérapeutique d'ALIMTA dans cette indication.

Enfin et selon les experts :

Dans l'étude JMEI comparant docétaxel versus pemetrexed, les données d'efficacité sont similaires mais le docétaxel est plus toxique notamment sur le plan hématologique. Ce meilleur profil de tolérance du pemetrexed réduit l'utilisation de facteur de croissance mais également le recours à des hospitalisations pour neutropénie fébrile. Par ailleurs, l'absence d'alopécie semble être un facteur important pour une partie des patients.

9.3.3 Traitement d'entretien

Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

➤ Etude JMEN

« Il s'agit d'une étude de phase III (présentée dans l'avis de transparence du 05/05/2010), randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pemetrexed en monothérapie dans le traitement d'entretien par rapport au placebo chez des patients ayant un CBNPC de stade IIIB ou IV, traités par 4 cycles une chimiothérapie d'induction antérieure à base de sels de platine et n'ayant présenté aucune progression de la maladie lors de cette chimiothérapie d'induction. Au total 663 patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1.

- La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 4,3 mois dans le groupe ALIMTA versus 2,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,7 mois ($HR = 0,50$; $IC95\% [0,42 - 0,61]$, $p < 0,00001$).

- La médiane de survie globale (critère de jugement secondaire) a été de 13,4 mois dans le groupe ALIMTA versus 10,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,8 mois ($HR = 0,79$; $IC95\% [0,65 - 0,95]$, $p < 0,012$). »

Nouvelles données d'efficacité

➤ Etude PARAMOUNT^{16,17}

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes d'efficacité du pemetrexed en monothérapie dans le traitement d'entretien par rapport au placebo, chez des patients ayant un CBNPC de stade IIIB ou IV, dès lors que l'histopathologie n'est pas à prédominance épidermoïde, traités par 4 cycles de chimiothérapie d'induction antérieure associant pemetrexed au cisplatine et n'ayant présenté aucune progression de la maladie lors de cette chimiothérapie d'induction.

Au moment de l'analyse finale, 71% (256/359) des patients étaient décédés dans le groupe pemetrexed et 78% (141/180) dans le groupe placebo, le suivi médian des patients en vie était de 24,3 mois.

La médiane de SSP (critère de jugement principal) a été de 4,1 mois pour le groupe pemetrexed versus 2,8 mois dans le groupe placebo (HR=0,62 ; IC95%=[0,49-0,79], p<0,0001).

- La médiane de SG (critère de jugement secondaire selon une analyse hiérarchique séquentielle) a été de 13,9 mois pour le groupe pemetrexed versus 11,0 mois dans le groupe placebo (HR=0,62 ; IC95%=[0,64-0,96], p<0,0199).

Selon les experts :

Le pemetrexed est le seul traitement d'entretien possible chez les patients ayant un CBNPC non-épidermoïdes non-éligible au bevacizumab (et/ou n'ayant pas reçu de bevacizumab avec la chimiothérapie d'induction) que ce soit après induction par pemetrexed (poursuite⁵) ou autre (changement⁶).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le cancer du poumon constitue en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente 75 à 80% de l'ensemble des cancers bronchiques (source INCa1). Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- l'adénocarcinome (40%)
- le carcinome épidermoïde (40%)
- le carcinome à grandes cellules (20%)

010.1 Traitement de première ligne

Selon les recommandations professionnelles nationales (INCa 2015²) et européennes (ESMO 2014^{3,4}), la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique inopérable doit être orientée, dès la 1^{ère} ligne de traitement, en fonction de la présence ou non de la mutation EGFR détectée au niveau tumoral.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, le traitement standard de première ligne des patients à un stade avancé, non opérable, ou métastatique de la maladie repose sur une bithérapie à base de sels de platine.

Dans le cas d'un CBNPC de type non épidermoïde, les doublets de chimiothérapie recommandés associent cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine à la gemcitabine, à la vinorelbine, au paclitaxel, au docetaxel ou au pemetrexed.

AVASTIN (bevacizumab) peut être associé à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication (ATCD d'hémoptysie, lésion excavée, proximité de la tumeur avec les gros vaisseaux), chez les patients ayant un indice de performance 0-1 et âgés de moins de 70 ans.

Selon les experts, les deux stratégies principales utilisées en France sont l'association cisplatine/pemetrexed en association ou non à l'AVASTIN et l'association AVASTIN/carboplatine/paclitaxel. Il n'existe pas d'effet-dose clairement établi, par conséquent et en accord avec les experts le bevacizumab doit être utilisé à la dose de 7,5 mg/kg.

Au total, ALIMTA est une option thérapeutique dans la prise en charge du CBNPC non épidermoïde en 1^{ère} ligne de traitement.

010.2 Traitement d'entretien des CBNPC de stade IV^{2,3,4}

Suivant la réponse à la chimiothérapie d'induction (4 à 6 cycles) et ses toxicités, un traitement d'entretien, de deuxième ligne ou l'arrêt seront discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en tenant compte de l'âge et de l'indice de performance du patient. En cas de réponse objective ou de stabilité de la maladie plusieurs options peuvent être envisagées :

« Poursuite en entretien⁵ » : continuer un des médicaments utilisés en première ligne. Cette option doit être réservée chez les patients restant « indice de performance » 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 à 6 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :

ALIMTA est l'option thérapeutique de référence, si cette molécule a été administrée au départ.

« Changement de molécule en entretien⁶ » : utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors de l'induction :

ALIMTA est une option thérapeutique chez les patients stables ou répondeurs après 4 à 6 cycles d'un doublet à base de sels de platine sans pemetrexed.

010.3 Traitement de deuxième ligne^{2,3,4}

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement de ALK, chez les patients éligibles, il est recommandé de proposer une chimiothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant.

ALIMTA est une option thérapeutique dans la prise en charge du CBNPC non épidermoïde en 2^{ème} ligne de traitement.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Traitement de 1ère ligne

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules, est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids induit par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en particulier chez les patients qui relèvent de l'indication de l'AMM (notamment chimiothérapie de première ligne, cancer non à prédominance épidermoïde), est important. En effet, ce cancer, dont l'incidence est élevée (39 495 cas en France, en 2012), est responsable d'une forte morbi-mortalité.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan cancer 2014-2019.

Malgré l'existence de nombreuses possibilités thérapeutiques, il existe un besoin important de traitements en termes de santé publique dans cette maladie dans la mesure où les échecs sont rapidement observés chez les patients traités.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure qu'ALIMTA puisse avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité liée au CBNPC par rapport aux traitements existants. En raison d'un meilleur profil de tolérance il est cependant attendu une amélioration de la qualité de vie des patients.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ALIMTA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ALIMTA 100 et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, reste important dans l'indication « en association avec le cisplatine, traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ».

11.1.2 Traitement de 2ème ligne

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules, est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Il s'agit d'un des traitements de référence proposés en 2^{ème} ligne.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids induit par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en particulier chez les patients qui relèvent de l'indication de l'AMM (notamment chimiothérapie de première ligne, cancer non à prédominance épidermoïde), est important. En effet, ce cancer, dont l'incidence est élevée (39 495 cas en France, en 2012), est responsable d'une forte morbi-mortalité.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan cancer 2014-2019.

Malgré l'existence de nombreuses possibilités thérapeutiques, il existe un besoin important de traitements en termes de santé publique dans cette maladie dans la mesure où les échecs sont rapidement observés chez les patients traités.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure qu'ALIMTA puisse avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité liée au CBNPC par rapport aux traitements existants. En raison d'un meilleur profil de tolérance il est cependant attendu une amélioration de la qualité de vie des patients.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ALIMTA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ALIMTA 100 et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, reste important dans l'indication « en monothérapie, traitement de seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ».

11.1.3 Traitement d'entretien

► Le cancer bronchique non à petites cellules, est une affection grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative médicamenteuse : AVASTIN, lorsque celui-ci a été utilisé en première ligne uniquement chez les patients ayant un indice de performance 0-1 et ne présentant pas de contre-indications à l'utilisation d'AVASTIN. Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans le reste de la population.

► Il s'agit d'un traitement de référence dans cette indication lorsque la maladie n'a pas progressé après une 1^{ère} ligne de traitement systémique.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids induit par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en particulier chez les patients qui relèvent de l'indication de l'AMM (notamment chimiothérapie de première ligne, cancer non à prédominance épidermoïde), est important. En effet, ce cancer, dont l'incidence est élevée (39 495 cas en France, en 2012), est responsable d'une forte morbi-mortalité.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan cancer 2014-2019.

Malgré l'existence de nombreuses possibilités thérapeutiques, il existe un besoin important de traitements en termes de santé publique dans cette maladie dans la mesure où les échecs sont rapidement observés chez les patients traités

Au vu des données cliniques disponibles (amélioration de la survie sans progression et de la survie globale lors d'un essai ALIMTA en traitement d'entretien versus placebo) il est

attendu de la spécialité ALIMTA un impact supplémentaire faible sur la morbi-mortalité liée au CBNPC, par rapport aux thérapeutiques existantes.

La transposabilité de ces résultats en situation réelle de traitement est acceptable.

Ainsi, la spécialité ALIMTA en traitement d'entretien devrait être en mesure de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique faible est attendu pour la spécialité ALIMTA dans le traitement d'entretien du CBNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ALIMTA 100 et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, reste important en monothérapie, dans le traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 Traitement de 1^{ère} ligne

Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en association au cisplatine en doublet de chimiothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.

11.2.2 Traitement de 2^{ème} ligne

Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 2^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.

11.2.3 Traitement d'entretien

Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'ALIMTA, en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après une 1^{ère} ligne de traitement.

011.3 Population cible

La population cible d'ALIMTA est représentée par les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique non porteur d'une mutation de l'EGFR et qui relèvent d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, de 2^{ème} ligne ou d'entretien.

11.3.1 En 1^{ère} ligne

En 2012, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été de 39 495 en France (INCa²¹).

Le CBNPC représente près de 75% à 80% des cas¹, soit 29 621 à 31 596 patients. Les CBNPC épidermoïdes sont exclus de la population cible, ils représentent 40 % des CBNPC1 ; les CBNPC non épidermoïdes représentent donc 17 772 à 18 957 patients.

Les stades localement avancés ou métastatiques correspondent aux stades IIIA, IIIB et IV. Les stades avancés IIIA, sont à exclure car ils relèveraient d'un traitement chirurgical.

Ainsi, parmi les CBNPC, les stades IIIB et IV représenteraient près de 63%²², soit 11 196 à 11 942 patients.

Enfin, les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR devront être traités en première ligne respectivement par un ITK de l'EGFR, et ne pourront donc pas recevoir ALMITA. La présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée en France pour environ 10% des cas de CBNPC²³.

Sur ces bases, la population cible d'ALIMTA dans l'indication CBNPC non épidermoïde 1^{ère} ligne serait de 10 080 à 10 750 cas par an.

11.3.2 En 2^{ème} ligne

Selon les données de vie réelle recueillies dans l'étude FRAME⁷, la proportion des patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, précédemment traités en 1^{ère} ligne par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine associé ou non à une thérapie ciblée (bevacizumab), éligible à une 2^{ème} ligne de traitement est de 40%, soit 4 032 à 4 300 patients.

Les recommandations nationales² préconisent en cas de translocation ALK, une chimiothérapie par sels de platine et pemetrexed suivie d'un traitement d'entretien par pemetrexed en première ligne suivi en cas de ré-évolution ou de toxicités, d'un traitement par crizotinib (ITK) à partir de la deuxième ligne. La présence de réarrangement du gène ALK est retrouvée dans environ 3,5% des CBNPC²³ soit 150 patients éligibles à une 2^{ème} ligne de traitement.

Sur ces bases, la population cible d'ALIMTA dans l'indication CBNPC non épidermoïde 2^{ème} ligne serait de 3 882 à 4 150 cas par an.

11.3.3 En entretien

Dans l'étude PARAMOUNT^{16,17}, parmi les 939 patients été inclus dans l'étude et traités par l'associant pemetrexed/cisplatine en 1^{ère} ligne, 539 patients (57%) ont été randomisés dans la phase de traitement d'entretien pour continuer à recevoir ALIMTA jusqu'à progression.

Sur ces bases, la population cible d'ALIMTA dans l'indication CBNPC non épidermoïde en traitement d'entretien serait de 5 745 à 6 127 cas par an.

²¹ INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

²² Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M et al. Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers. Rev Mal Respir 2002;19:727-34.

²³ INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014

► Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, sans utiliser ALIMTA en association à une chimiothérapie à base de sels de platine ou en monothérapie selon la ligne de traitement et le profil du patient. Cet avis tient compte des alternatives restreintes dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique (profil de tolérance favorable, absence de contre-indication en cas de radiothérapie et rythme d'administration toutes les 3 semaines).