



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 mai 2010

ALIMTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 383 080-2)

B/1

ALIMTA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 565 825-3)

B/1

LILLY FRANCE

pemetrexed

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 20 septembre 2004 - Rectificatifs : 31 octobre 2007 - 8 avril 2008 – 2 juillet 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication « 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.»

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pemetrexed

1.2. Indications

« Mésothéliome pleural malin

ALIMTA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable 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 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.

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. »

1.3. Posologie

« 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. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01B	Antimétabolites
L01BA	Analogues de l'acide folique
L01BA04	pemetrexed

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- GEMZAR (gemcitabine)
- NAVELBINE (vinorelbine)
- TAXOTERE (docétaxel)
- TAXOL (paclitaxel) et ses génériques
- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- ELSIDINE (vindesine)
- ENDOXAN (cyclophosphamide)
- HOLOXAN (ifosfamide)
- AVASTIN (bêvacizumab)
- CISPLATYL (cisplatine) et ses génériques
- PARAPLATINE (carboplatine) et ses génériques [indiqué en seconde ligne uniquement]
- TARCEVA (erlotinib) [indiqué en seconde ligne uniquement]

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude pivot H3E-MC-JMEN dont les résultats sont analysés ci-après.

3.1. Efficacité

Etude H3E-MC-JMEN

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé ALIMTA au placebo en traitement de maintenance des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) ayant reçu antérieurement 4 cycles de chimiothérapie à base sels de platine et ne présentant pas de progression de la maladie.

Les patients ont été randomisés dans deux groupes pour recevoir toutes les 3 semaines jusqu'à progression :

- soit Alimta (500 mg/m²) à J1 pour chaque cycle de 21 jours + traitement symptomatique optimal
- soit placebo (chlorure de sodium à 0,9%) + traitement symptomatique optimal

Le traitement symptomatique optimal pouvait comporter notamment des analgésiques, des transfusions, des ponctions pleurales et/ou un apport nutritionnel ainsi qu'une radiothérapie palliative.

Critère principal : survie sans progression définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression (objective) ou de décès quelle qu'en soit la cause.

Note : L'objectif principal de l'étude était initialement la comparaison de la survie globale entre les 2 groupes de traitement avec une taille d'échantillon de 660 patients. Au cours de la période d'inclusion (04 mars 2005 au 17 août 2007), le protocole a été amendé le 21 février 2007, désignant la survie sans progression comme critère principal et la survie globale comme critère secondaire.

Critères secondaires :

- survie globale définie comme la durée entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;
- temps jusqu'à progression de la maladie, soit le délai entre la date de randomisation et la date de première observation de progression de la maladie (radiologique) ;
- pourcentage de réponse objective (partielle et complète)
- temps jusqu'à détérioration des symptômes, soit le délai entre la date de randomisation et la date d'aggravation pour chacun des 9 items de l'échelle « lung cancer symptom scale ». L'aggravation des symptômes était définie par une augmentation de 15 mm sur l'échelle visuelle analogique de 100 mm.
- tolérance.

Parmi les critères d'inclusion :

- âge \geq 18 ans,
- diagnostic histologique ou cytologique de CBNPC au stade IIIB (avec épanchement pleural et/ou ganglions lymphatiques supra claviculaires positifs) ou stade IV (métastatique) avant toute mise sous traitement ;
- chimiothérapie d'induction antérieure composée d'un des doublets suivants : gemcitabine plus carboplatine ou cisplatine, paclitaxel plus cisplatine ou carboplatine, docétaxel plus cisplatine ou carboplatine;

- preuve documentée d'une réponse tumorale : complète, partielle ou maladie stable. L'évaluation de la réponse tumorale devait avoir lieu entre le cycle 4 de l'induction et la date de randomisation.

Résultats :

L'analyse ITT a porté sur 663 patients.

L'âge médian était de 60 ans. La majorité des patients étaient des hommes (72,9%). Tous les patients présentaient un bon état général (indice de performance de niveau 0 à 1).

Près d'un cinquième (19%) des patients était au stade IIIB et 80% au stade IV. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment représenté dans les deux groupes (50,3% dans le groupe ALIMTA 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 58,1% des cas, paclitaxel dans 35,9% des cas et docetaxel dans 5,9% des cas.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,27 mois dans le groupe ALIMTA versus 2,60 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,67 mois (HR = 0,50 IC 95% [0,42 – 0,61], $p < 0,00001$).

La médiane de survie globale a été de 13,37 mois dans le groupe ALIMTA versus 10,58 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,79 mois (HR = 0,79 IC 95% [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, $p = 0,005$.

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 15,47 mois sous ALIMTA versus 10,28 mois sous placebo, soit un gain absolu de 5,19 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, $p = 0,018$.

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

Les données disponibles du questionnaire LCSS ont été collectées chez environ la moitié des patients (48,1% des patients du groupe ALIMTA et 54,5% des patients du groupe placebo). Elles ont montré un allongement du délai jusqu'à aggravation de deux items (la douleur et l'hémoptysie) sur les neuf évalués par l'échelle LCSS en faveur du groupe ALIMTA. Des résultats similaires ont été observés dans le sous groupe de patients ayant une tumeur de type non épidermoïde.

Une chimiothérapie de rattrapage a été instaurée chez 51% des patients du groupe ALIMTA et 67% des patients du groupe placebo.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 7,9% dans le groupe Alimta versus 2,3% dans le groupe placebo. Parmi les événements possiblement

reliés au traitement, 2,3% étaient liés à une diminution de la fonction rénale dans le groupe ALIMTA.

Aucun patient du groupe placebo n'a présenté d'événement indésirable grave contre 5% (n=22) dans le groupe ALIMTA. Les événements rapportés étaient principalement de nature hématologique (anémie, neutropénie fébrile et thrombopénie) et infectieuse (pneumonie, érysipèle, urosepsis et candidose buccale).

3.3. Conclusion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé ALIMTA au placebo en traitement de maintenance des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) ayant reçu antérieurement 4 cycles de chimiothérapie à base sels de platine et ne présentant pas de progression de la maladie.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,27 mois dans le groupe ALIMTA versus 2,60 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,67 mois (HR = 0,50 IC 95% [0,42 – 0,61], $p < 0,00001$).

La médiane de survie globale a été de 13,37 mois dans le groupe ALIMTA versus 10,58 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,79 mois (HR = 0,79 IC 95% [0,65 – 0,95], $p < 0,012$). Le pourcentage de réponse objective a été de 6,8% dans le groupe ALIMTA versus 1,8% dans le groupe placebo, $p = 0,005$.

Une analyse en sous-groupe selon le type histologique (épidermoïde et non épidermoïde) 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 15,47 mois sous ALIMTA versus 10,28 mois sous placebo, soit un gain absolu de 5,19 mois (HR = 0,70 IC 95% [0,56 – 0,88], $p = 0,002$).

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

Le profil de tolérance d'ALIMTA a été marqué par une toxicité principalement rénale et hématologique (anémie et neutropénie fébrile).

La commission souligne que le protocole de cette étude ne permet pas de répondre à la question de l'intérêt d'une mise en route d'ALIMTA d'emblée versus un traitement différé lors d'une progression chez des patients ayant répondu au traitement de première ligne.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Intérêt de santé publique attendu :

En termes de santé publique, le fardeau 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, cancer non à prédominance épidermoïde, en cas de réponse ou stabilité après une 1^{re} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine), est modéré. En effet, ce cancer, dont la fréquence est relativement élevée, est responsable d'une forte morbi-mortalité.

L'amélioration de la prise en charge du cancer bronchique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004¹, Plan Cancer, GTNDO²). Malgré l'existence des possibilités thérapeutiques actuelles, il existe un besoin important en termes de santé publique dans cette pathologie dans la mesure où les patients sont rapidement en échec.

Au vu des données cliniques disponibles (amélioration de la survie sans progression et de la survie globale lors d'un essai ALIMTA en traitement de maintenance versus placebo-stratégie thérapeutique habituelle) 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 de maintenance devrait être en mesure de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié.

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

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le service médical rendu par ALIMTA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ALIMTA, en traitement de maintenance, apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans l'indication AMM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La chirurgie est le traitement de choix pour les stades précoces du CBNPC. Cependant, une grande proportion de patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce ne représente qu'environ 25 à 30%.

Le traitement standard de première intention des patients à un stade avancé de la maladie consiste à une bithérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à gemcitabine ou vinorelbine ou docétaxel ou paclitaxel ou pemetrexed uniquement dans le type non épidermoïde. Le taux de survie à 1 an rapporté avec ces traitements a été de 31%

¹ Loi de santé publique 2004 –n° 2004-806 du 9 août 2004 : objectif sur les tumeurs malignes [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

à 46% en fonction des études³. La bithérapie à base d'un sel de platine par rapport au cisplatine en monothérapie semble augmenter la survie globale et le temps jusqu'à échec du traitement d'environ 2 mois⁴ ⁵. Un traitement anti-angiogénique peut être associé à la chimiothérapie dans la forme non épidermoïde. Cependant, son utilisation semble limitée à des patients n'ayant pas de tumeur située au contact de gros vaisseaux thoraciques et n'ayant pas de métastases cérébrales.

A l'issue d'une rémission obtenue généralement après 4 à 6 cycles de chimiothérapie de première ligne, les patients entrent dans une phase de « pause thérapeutique » pour n'être à nouveau traités en deuxième ligne qu'en cas de progression de la maladie. Dans cette stratégie, moins de 50% des patients traités en 1ère ligne et en rechute après la « pause thérapeutique » sont alors éligibles à une autre ligne de traitement⁶.

Un traitement de maintenance par bévacicumab en monothérapie peut être proposé chez les patients ayant reçu le bévacicumab en association à la chimiothérapie d'induction.

La monothérapie par ALIMTA en traitement de maintenance du CBNPC de type non épidermoïde, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, constitue une nouvelle modalité de prise en charge ; elle ne peut être proposée que chez les patients non traités préalablement par ALIMTA en première ligne.

En l'absence de comparaison directe, la place d'ALIMTA reste à préciser :

- en traitement immédiat après une chimiothérapie d'induction versus un traitement différé
- en traitement de maintenance par rapport à AVASTIN.

4.4. Population cible

La population cible d'ALIMTA est représentée par les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules aux stades IIIb et IV d'histologie non épidermoïde et ayant reçu antérieurement 4 cycles de chimiothérapie à base sels de platine (sans ALIMTA) et ne présentant pas de progression de la maladie.

Les projections réalisées pour l'année 2009 par l'Institut de Veille Sanitaire, estiment l'incidence du cancer du poumon en France à 34 500 nouveaux cas de cancers par an⁷.

Parmi eux, entre 80% et 85% sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), soit sur une base de 83% (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000)⁸ 28 640 nouveaux cas par an.

Lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à :

- 63% (18 050 patients) la part des stades IIIb et IV non opérables,
- 35% (10 590 patients) la part des patients atteints d'un cancer de stade avancé localisé, éligibles à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 40% vont récidiver (4 230 patients) et seront éligibles à un traitement systémique.

Ainsi, 22 280 patients sont donc potentiellement éligibles à un traitement de 1ère ligne pour un CBNPC de stade IIIb et IV.

Environ 60% des CBNPC en France sont de type histologique non épidermoïde, soit 13 400 patients.

³ Suresh Ramalingam and Chandra P. Belani. Systemic Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Future Directions. *The Oncologist* 2008;13(suppl 1):5-13

⁴ Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-65

⁵ Sandler A. B, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-30

⁶ Hensing et al. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:253-59

⁷ http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2009/rapport_projections_nationales_cancer_2009.pdf

⁸ Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M, Breton JL, Coëtmeur D, Delclaux B, Asselain B, Piquet J. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. *Rev Mal Respir* 2002;19:727-34

On estime qu'environ la moitié de ces patients (avis d'experts) ne serait pas traitée par ALIMTA en première ligne soit 6 700 patients.

Une réponse tumorale ou une stabilisation sont observées chez 40% et 60%^{9 10 11} des patients à l'issue d'un traitement de première ligne, soit 2 680 à 4 020 patients éligibles à un traitement de maintenance par ALIMTA.

La population cible d'ALIMTA dans cette extension d'indication est donc estimée à 2 700 à 4 000 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

⁹ Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-98

¹⁰ Brodowicz T et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. Lung Cancer 2006;52:155-63

¹¹ Fidas et al, Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27:591-8.