

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ALIMTA (pemetrexed), antifolate

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde au stade avancé, immédiatement après une chimiothérapie à base de sel de platine

L'essentiel

- ▶ ALIMTA est désormais indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), 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.
- ▶ Un progrès mineur en termes de médiane de survie sans progression et de survie globale a été montré par rapport au placebo.

Indication préexistante

- ALIMTA est déjà indiqué :
 - en monothérapie, en seconde ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ;
 - en association au cisplatine, en première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ;
 - en association au cisplatine, dans le mésothéliome pleural malin non résécable sans chimiothérapie antérieure.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La chirurgie est le traitement de choix des stades précoces du CBNPC. Cependant, le diagnostic n'étant souvent fait qu'à un stade avancé de la maladie (environ 30 % au stade localement avancé et 40 % au stade métastatique), le stade précoce ne représente qu'environ 25 à 30 %.
- Le traitement de première ligne à un stade avancé de la maladie consiste en une bithérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associée à la gemcitabine, à la vinorelbine, au docétaxel ou au paclitaxel ou encore, dans le type non épidermoïde, au pemetrexed. Dans la forme non épidermoïde, un traitement anti-angiogénique peut être associé à la chimiothérapie si la tumeur n'est pas située au contact de gros vaisseaux thoraciques et en l'absence de métastase cérébrale.

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 ». Ils seront à nouveau traités en cas de progression de la maladie (deuxième ligne).

Un traitement de maintenance par bévaccizumab en monothérapie peut être proposé chez les patients ayant reçu le bévaccizumab en association à la chimiothérapie d'induction.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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

Données cliniques

Une étude randomisée en double aveugle a comparé le pemetrexed au placebo en traitement de maintenance des patients atteints d'un CBNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) ayant reçu antérieurement 4 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine (sans pemetrexed) et ne présentant pas de progression de la maladie.

- La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,3 mois dans le groupe pemetrexed *versus* 2,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,7 mois (HR = 0,50, $p < 0,00001$).

La médiane de survie globale a été de 13,4 mois dans le groupe pemetrexed *versus* 10,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,8 mois (HR = 0,79, $p < 0,012$).

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 avec pemetrexed *versus* 2,6 mois avec placebo, soit un gain absolu de 1,9 mois (HR = 0,44, $p < 0,00001$). La médiane de survie globale a été de 15,5 mois avec pemetrexed *versus* 10,3 mois avec placebo, soit un gain absolu de 5,2 mois (HR = 0,70, $p = 0,002$).

– Dans le sous-groupe de patients ayant une tumeur de type épidermoïde, le pemetrexed n'a pas été supérieur au placebo.

- La toxicité du pemetrexed a été principalement rénale et hématologique (anémie et neutropénie fébrile).

Conditions particulières de prescription

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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ALIMTA est important.
- ALIMTA en traitement de maintenance apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans cette nouvelle indication de l'AMM.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

