

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 avril 2016

Date d'examen par la Commission : 6 avril 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	« 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. »

SMR	Important
ASMR	En 1 ^{ère} intention de traitement et en association au cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, ALIMTA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au cisplatine seul.
Place dans la stratégie thérapeutique	ALIMTA, en association avec le cisplatine, est le traitement de référence, en première ligne, dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

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 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
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01B Antimétabolies 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 100mg et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans son indication mésothéliome pleural malin, 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 ».

« 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 pémétréxed, 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).

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 pémétréxed. 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 pémétréxed, 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 pémétréxed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pémétréxed. Les patients doivent également recevoir 1 injection intramusculaire de vitamine B12 (1000 µg) dans la semaine précédant la première dose de pémétréxed, puis 1 fois tous les 3 cycles. Les injections ultérieures de vitamine B12 peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pémétréxed.

Surveillance :

Avant chaque administration de pémétréxed, 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 pémétréxed 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 pémétréxed 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 pémétréxed 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^{1,2}

Le mésothéliome pleural malin est un cancer rare. En France, son incidence annuelle est de 2,3/100 000². La médiane de survie est de 9 à 12 mois et la survie relative à 5 ans est de l'ordre de 7 %, enfin entre 2004 et 2008, 819 décès annuels ont été enregistrés en moyenne en France¹. Près de 70 % des cas surviennent chez l'homme. La part attribuable des mésothéliomes pleuraux à une exposition à l'amiante est estimée à 83,2 % chez les hommes et à 38,4 % chez les femmes. Outre l'amiante en milieu professionnel, d'autres fibres minérales (érionite et fluoro-édénite) sont associées à un excès de mésothéliomes dans des conditions d'exposition environnementale. Certains cas de mésothéliomes pourraient être liés à une irradiation thérapeutique antérieure¹.

Ces mésothéliomes peuvent apparaître initialement localisés mais correspondent habituellement à une lésion diffuse d'une séreuse. Ils atteignent principalement la plèvre (90 %), le péritoine (10 %) et exceptionnellement le péricarde ou la vaginale testiculaire. Le temps de latence, très long entre l'exposition à l'amiante et le diagnostic, varie de 20 à 40 ans, mais peut être raccourci en cas d'exposition intense.

Diagnostic du mésothéliome pleural malin :

- Les symptômes initiaux sont généralement non spécifiques : signes d'atteinte pleurale (douleur thoracique, toux sèche, dyspnée), signes d'envahissement local (douleur thoracique ou de l'épaule) ou altération de l'état général avec perte de poids.
- Une exposition antérieure à l'amiante doit être systématiquement recherchée.
- Une suspicion de mésothéliome doit faire pratiquer une radiographie thoracique puis un scanner thoracique, avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indication
- En cas d'anomalie radiologique thoracique ou de forte suspicion clinique de mésothéliome, une consultation spécialisée doit être organisée
- Il n'existe pas d'indication pour le dosage de marqueurs tumoraux sériques pour le diagnostic.

Le diagnostic de mésothéliome est affirmé par l'examen anatomopathologique. L'examen de référence est la thoracoscopie qui permet d'effectuer les biopsies, un traitement symptomatique (talcage) et un bilan d'extension endoscopique. Une double lecture par un pathologiste expert du réseau national de référence anatomopathologique, MESOPATH, doit être systématiquement pratiquée.

Depuis le 16 janvier 2012, le mésothéliome pleural malin est une maladie à déclaration obligatoire.

Le mésothéliome pleural malin est un cancer rare dont la prise en charge est hautement spécialisée. Aussi, après confirmation du diagnostic, le dossier du patient doit être discuté dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours organisée dans l'un des centres experts cliniques des mésothéliomes pleuraux malins (réseau MESOCLIN) pour une décision de prise en charge par des experts. Cet avis, présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce, fait l'objet d'un accord mutuel et est transmis au médecin traitant. Le traitement est réalisé par l'équipe de cancérologie de proximité.

¹ INCa - HAS. Mésothéliome pleural malin – Guide du parcours de soin. 2013.

² Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:31-9.

En raison du faible nombre d'options thérapeutiques, le souci de la qualité de vie du patient et de sa famille doit être permanent pendant toute la durée de la maladie et doit influencer les choix thérapeutiques. Les soins de support et les soins palliatifs doivent être discutés dès la RCP, anticipés et organisés avec les équipes spécialisées et le médecin traitant. La préservation d'une qualité de vie doit faire l'objet d'une évaluation initiale spécialisée (fonctionnelle, psychologique, sociale et gériatrique), puis de réévaluations tout au long de la prise en charge, en concertation avec le médecin traitant et en tenant compte du projet de vie du patient.

La chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine est le seul traitement recommandé^{1,2}. Il n'existe pas de traitement de seconde ligne².

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

ALIMTA (pemetrexed), en association au cisplatine est le seul traitement recommandé^{1,2}. Aucun autre médicament n'a l'AMM dans cette indication.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

ALIMTA (pemetrexed) n'a pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

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 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. »
SMR	Le service médical rendu par ALIMTA dans cette indication est important.
ASMR	Dans le mésothéliome pleural malin, ALIMTA en association avec le cisplatine apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport au cisplatine seul.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Etude JMCH

Il s'agit d'une étude de phase III (présentée dans l'avis de transparence du 30/03/2005), randomisée, en simple aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pemetrexed en association au cisplatine (PEM/CIS) par rapport au cisplatine en monothérapie (CIS) chez des patients ayant un mésothéliome pleural malin (MPM) et n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure.

Au total, 448 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans deux groupes :

- soit pemetrexed (500 mg/m²) + cisplatine (75 mg/m²) à J1 pour chaque cycle de 21 jours (n=226 patients).
- soit cisplatine (75 mg/m²) + sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) à J1 pour chaque cycle de 21 jours (n=222 patients).

Traitements concomitants :

- prémédication par corticoïdes : 4 mg de dexaméthasone 2 fois par jour, la veille, le jour du traitement et le lendemain
- supplémentation vitaminique pour tous les patients, introduite en cours d'étude alors qu'environ 50% des patients recevaient une chimiothérapie : vit. B9 : 350 à 1 000 g/j, per os + vit. B12 : 1 000 g toutes les 9 semaines, voie IM.

L'âge médian était de 61 ans (81% d'hommes). Au total, 15% des patients avaient un indice de Karnofsky = 70, 31% avaient un indice =80% et 54% un indice =90%.

Le pourcentage de patients au stade III ou IV était de 78%.

Le mésothéliome épithélial était le sous-type histologique le plus fréquent (68%), suivi du mésothéliome mixte (16%) et sarcomateux (10%).

Le nombre médian de cycles reçus a été plus élevé dans le groupe PEM/CIS (6 cycles) que dans le groupe CIS (4 cycles)

Critère de jugement principal

La médiane de survie globale a été de 12,1 mois dans le groupe PEM/CIS versus 9,3 mois dans le groupe CIS, soit un gain absolu de 2,8 mois (HR = 0,77 ; IC95%=[0,61-0,96] ; p = 0,02).

Le pourcentage de survie à 1 an a été de 50% dans le groupe PEM/CIS et de 38% dans le groupe CIS.

Critères de jugement secondaires

- Le délai médian jusqu'à progression de la maladie (délai entre date de première réponse objective documentée et date de progression/décès) a été de 5,7 mois dans le groupe PEM/CIS versus 3,9 mois dans le groupe CIS (HR = 0,68 ; IC95%=[0,59-0,87] ; p =0,001).
- Le pourcentage de réponse objective a été de 41% dans le groupe PEM/CIS versus 17% dans le groupe CIS (p<0,001).

Critères exploratoires

- Concernant les autres critères d'évaluation, une amélioration du score de la douleur de 2,44 mm (valeur moyenne) sur une Echelle Visuelle Analogique de 100 mm a été observée dans le groupe PEM/CIS contre une détérioration de 3,52 mm dans le groupe CIS. La dyspnée a été légèrement améliorée chez les patients du groupe PEM/CIS alors qu'elle s'est aggravée dans le bras groupe CIS : la différence a été significative au cycle 6.

- Il n'a pas été montré de différence significative du bénéfice clinique (algorithme incluant l'indice de performance, la dyspnée, la douleur et la consommation d'antalgiques entre le groupe PEM/CIS et le groupe CIS seule en termes de patients répondeurs (n=39 vs n=25, p=0,073).

9.1.2 Nouvelles données disponibles

L'étude rétrospective de Santoro et al³ présente les données de tolérance et d'efficacité d'une cohorte observationnelle de 1 704 patients ayant un MPM, traités par pemetrexed associé à un sel de platine dans 13 pays (Europe + Canada) et naïfs de traitement.

Les deux groupes de traitement ont été les suivants :

- groupe PEM/CIS : 843 patients traités par pemetrexed (500 mg/m²) + cisplatine (75 mg/m²) à J1 pour chaque cycle de 21 jours. L'âge médian des patients était de 62 ans (85% d'hommes). Le mésothéliome épithélial était le sous-type histologique le plus fréquent (67%), suivi du mésothéliome mixte (9%) et sarcomateux (6%). Les données de réponses tumorales étaient disponibles pour 745 patients.
- groupe PEM/CAR : 861 patients traités par pemetrexed (500 mg/m²) + carboplatine (AUC 5) à J1 pour chaque cycle de 21 jours. L'âge médian des patients était de 66 ans (81% d'hommes). Le mésothéliome épithélial était le sous-type histologique le plus fréquent (69%), suivi du mésothéliome mixte (7%) et sarcomateux (7%). Les données de réponses tumorales étaient disponibles pour 752 patients.

Critère de jugement d'efficacité

- Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle selon les critères RECIST ou SWOG) a été de 26% (196/745) dans le groupe PEM/CIS et de 22% dans le groupe PEM/CAR (163/752).
- Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (délai entre la date d'administration de la première dose et la date de progression documentée) a été de 7,0 mois dans le groupe PEM/CIS et de 6,9 mois dans le groupe PEM/CAR.
- Le pourcentage de survie à 1 an a été de 63% dans le groupe PEM/CIS et de 64% dans le groupe PEM/CAR.

Il est à noter que l'étude française de phase III MAPS⁴ a démontré la supériorité en termes de survie globale (critère de jugement principal) de l'association pemetrexed/cisplatine/bevacizumab 15 mg/kg (PEM/CIS/BEV) versus pemetrexed/cisplatine (PEM/CIS) chez 448 patients ayant un mésothéliome pleural malin non résecable et n'ayant reçu aucune ligne antérieure de chimiothérapie. La médiane de survie globale a été de 18,8 mois dans le groupe PEM/CIS/BEV versus 16,1 mois dans le groupe PEM/CIS : HR = 0,77 ; IC95% [0,62-0,95], p = 0,0167).

³ Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008;3:756-63.

⁴ Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2015;S0140-6736(15)01238-6

09.2 Tolérance

9.2.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Etude JMCH

Les principaux événements hématologiques de grades ≥ 3 ont été (PEM/CIS versus CIS) les suivants :

- neutropénie (28% versus 2%),
- leucopénie (18% versus 1%),
- anémie (5% versus 0%),
- thrombocytopénie (6% versus 0%).

Les principaux événements non-hématologiques de grades ≥ 3 ont été (PEM/CIS versus CIS) les suivants :

- fatigue (10% versus 9%),
- nausées (15% versus 6%),
- vomissements (13% versus 4%),
- diarrhées (4% versus 0%),
- déshydratation (4% versus 0,5%),
- stomatite (4% versus 0%).

Des effets indésirables ont entraîné le décès de 1 patient dans le groupe PEM/CIS (neutropénie fébrile).

Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion sanguine a été de 18% versus 8%.

9.2.2 Nouvelles données disponibles

Dans l'étude rétrospective de Santoro et al³, seuls les événements indésirables hématologiques de grades ≥ 3 ont été recensés (PEM/CIS versus PEM/CAR) :

- neutropénie (24% versus 36%),
- leucopénie (13% versus 21%),
- anémie (7% versus 14%),
- thrombocytopénie (5% versus 14%).

Des effets indésirables ont entraîné le décès de 2 patient dans le groupe PEM/CIS (neutropénie fébrile) et 5 patients dans le groupe PEM/CAR (choc septique, nécrose tubulaire rénale, diarrhée, pancytopénie, neutropénie).

9.2.3 Rapports de pharmacovigilance

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 » : 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.

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
- Evénements indésirables rénaux graves
- Evénements 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

Les risques potentiels importants :

- Evénements indésirables cardio-vasculaires
- Maladie vasculaire périphérique
- Perte de l'audition/hypoacousie

09.3 Résumé & discussion

Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Dans une étude de phase III randomisée, en simple aveugle (étude JMCH) réalisée chez 448 patients adultes ayant un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure, la médiane de survie globale (critère de jugement principal) avec l'association pemetrexed/cisplatine (PEM/CIS) (12,1 mois) a été supérieure au traitement par cisplatine en monothérapie (CIS) (9,3 mois) ; HR= 0,77 ; IC95%=[0,61-0,96] ; p=0,02.

A titre informatif, sur les critères de jugement secondaires :

- le délai médian jusqu'à progression de la maladie (délai entre date de première réponse objective documentée et date de progression/décès) a été de 5,7 mois dans le groupe PEM/CIS versus 3,9 mois dans le groupe CIS ; HR = 0,68 ; IC95%=[0,59-0,87] ; p =0,001,
- le pourcentage de réponse objective a été de 41% dans le groupe PEM/CIS versus 17% dans le groupe CIS (p<0,001).

Nouvelles données disponibles

Dans l'étude de cohorte rétrospective de Santoro et al³, l'objectif a été d'évaluer les données de tolérance et d'efficacité d'une cohorte observationnelle de 1 704 patients ayant un mésothéliome pleural malin, traités par pemetrexed associé à un sel de platine dans 13 pays (Europe + Canada) et naïfs de traitement.

Au total, 843 patients ont été traités par pemetrexed/cisplatine (PEM/CIS) et 861 patients ont été traités par pemetrexed/carboplatine (PEM/CAR).

- Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle selon les critères RECIST ou SWOG) a été de 26% (196/745) dans le groupe PEM/CIS et de 22% dans le groupe PEM/CAR (163/752).
- Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (délai entre la date d'administration de la première dose et la date de progression documentée) a été de 7,0 mois dans le groupe PEM/CIS et de 6,9 mois dans le groupe PEM/CAR.
- Le pourcentage de survie à 1 an a été de 63% dans le groupe PEM/CIS et de 64% dans le groupe PEM/CAR.

En termes de tolérance, la toxicité de l'association pemetrexed/cisplatine a été principalement d'ordre hématologique (neutropénie (28% d'événements indésirables de grade $\geq$ 3), leucopénie

(18%), anémie (5%), thrombocytopénie (6%)). Les principaux événements indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 ont été fatigue (10%), nausées (15%) et vomissements (13%).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le mésothéliome pleural malin est un cancer rare dont la prise en charge est hautement spécialisée. Après confirmation du diagnostic, le dossier du patient est discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) organisée dans l'un des centres experts cliniques des mésothéliomes pleuraux malins (réseau MESOCLIN) pour une décision de prise en charge par des experts. Cet avis, présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce, fait l'objet d'un accord mutuel et est transmis au médecin traitant. Le traitement est réalisé par l'équipe de cancérologie de proximité.

La chimiothérapie à base de pemetrexed et sel de platine est le seul traitement recommandé^{1,2}.

Il n'existe pas de traitement de seconde ligne².

En raison du faible nombre d'options thérapeutiques, le souci de la qualité de vie du patient et de sa famille doit être permanent pendant toute la durée de la maladie et doit influencer les choix thérapeutiques. Les soins de support et les soins palliatifs doivent être discutés dès la RCP, anticipés et organisés avec les équipes spécialisées et le médecin traitant. La préservation d'une qualité de vie doit faire l'objet d'une évaluation initiale spécialisée (fonctionnelle, psychologique, sociale et gériatrique), puis de réévaluations tout au long de la prise en charge, en concertation avec le médecin traitant et en tenant compte du projet de vie du patient.

Place d'ALIMTA dans la stratégie thérapeutique

ALIMTA, en association avec le cisplatine, est le traitement de référence, en première ligne, des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

▮ Le mésothéliome pleural malin, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du mésothéliome pleural malin à visée curative.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

▮ Il s'agit d'un traitement de première ligne.

▮ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids du mésothéliome non résécable sur la santé publique est modéré. En effet, bien que le nombre de patients actuellement concernés soit faible, le mésothéliome est une pathologie qui engage le pronostic vital à très court terme. Son pic d'incidence semble avoir été atteint aux alentours de 2010 (en raison de l'exposition à l'amiante).

Il existe un besoin thérapeutique non couvert. Compte tenu d'un impact attendu faible sur la morbi-mortalité, ALIMTA pourrait apporter une réponse partielle à ce besoin.

En conséquence, ALIMTA est susceptible d'avoir un impact faible sur la santé publique.

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 au cisplatine, traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En 1ère intention de traitement et en association au cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, ALIMTA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au cisplatine seul.

011.3 Population cible

Dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 20 janvier 2015, l'article de Gilg Soit Ilg et al.⁵ présente les principaux résultats du programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM).

L'estimation du nombre de cas incidents annuels de mésothéliome pleural malin est comprise entre 941 et 1 073 sur la période 2009-2011 (le taux de mortalité annuelle étant considéré comme légèrement supérieur à l'incidence annuelle, on peut considérer que la population cible d'ALIMTA est celle de la population incidente)^{1,5}.

Sur ces bases, la population cible d'ALIMTA dans l'indication mésothéliome pleural malin serait de 941 à 1 073 cas par an.

⁵ Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Gramond C, Audignon-Durand S, Chamming's S, de Quillacq A et al. Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Actualisation des principaux résultats. BEH. 20 janvier 2015 ;3-4 : 28-37.