

▶ ALIMTA® - PEMETREXED	
Nom commercial	ALIMTA®
Dénomination commune internationale	PEMETREXED
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE
Présentation	Pdr. Inj. 100 mg et 500 mg
Publication	Décembre 2011

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- ALIMTA®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en 1ère 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 2de 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, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer bronchique à petites cellules.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Mésothéliome pleural malin non résecable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine

Ce protocole temporaire se base sur les données présentées par l'étude de Ceresoli et al, publiée en 2006 et dont le résumé est présenté ci-après :

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
CERESOLI 2006 [1]	Phase II multicentrique non comparative  102 patients atteints d'un mésothéliome malin non résecable et non prétraités.	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine (AUC = 5) tous les 21 jours.	Survie globale : 12,7 mois  Taux de réponse objective : 19 /102 (18,6 %)  Survie sans progression : 6,5 mois.	Neutropénie grade 3-4 : 9,7 %  Anémie grade 3-4 : 3,5 %.

La toxicité a été principalement hématologique avec la survenue de neutropénies de grade 3 ou 4 dans 9,7 % du total de cycles ou d'anémies de grade 3 ou 4 dans 3,5 % du total de cycles.

Cet essai rapporte des résultats assez comparables par rapport à ceux observés chez des patients traités par l'association pemetrexed-cisplatine que ce soit en termes d'efficacité (médiane de survie de 12,1 mois et survie sans progression de 5.7 mois pour pemetrexed-cisplatine) ou de tolérance.

Un autre essai, incluant 1704 patients, a également évalué l'association pemetrexed-carboplatine en comparaison au traitement par pemetrexed-cisplatine, dans le mésothéliome pleural malin, en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie [3]. Le taux de réponse a été de 26,3 % dans le groupe pemetrexed-cisplatine versus 21,7 % dans le groupe pemetrexed-carboplatine et le taux de survie à 1 an a été similaire dans les deux groupes (63,1 % dans le groupe pemetrexed-cisplatine versus 64,0 % dans le groupe pemetrexed-carboplatine). Le temps médian jusqu'à progression a été de 7 mois dans le groupe pemetrexed-cisplatine versus 6,9 mois dans le groupe pemetrexed-carboplatine. Le taux de neutropénie grade 3-4 a été de 23,9 % dans le groupe pemetrexed-cisplatine et de 36,1 % dans le groupe pemetrexed-carboplatine.

L'essai de phase II de Castagneto et al, mené sur 76 patients, publié en 2008, a également eu pour objectif l'évaluation de l'activité et de la toxicité de l'association pemetrexed-carboplatine dans le mésothéliome pleural malin en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie [4]. Le taux de réponse partielle a été de 21 % et le taux de réponse complète de 4 %. Le taux de réponse globale a été de 25 % (IC 95 % : 15,3-34,7). Il a été observé une stabilisation de la maladie chez 29 patients soit 39 % des patients (IC 95 % : 28-48). La médiane de survie a été estimée à 14 mois et le temps jusqu'à progression de 8 mois. Les résultats ont montré un taux d'hématotoxicité grade 3 de 47,3 % et d'hématotoxicité grade 4 de 6,5 %.

Une autre étude de phase II, de Ceresoli et al, publiée en 2006 et portant sur 102 patients atteints de mésothéliome pleural malin, a évalué l'efficacité du pemetrexed associé au carboplatine en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie [5]. Une réponse objective a été observée chez 19 patients, avec 2 réponses complètes et 17 réponses partielles ; le taux de réponse a été de 18,6 % (IC 95 % : 55,6 à 74,8 %).

48 patients (soit 47,0 % ; IC 95 % : 37,1 % à 57,2 %) ont eu une stabilisation de la maladie après traitement. Au total, il a été observé un contrôle de la maladie chez 67 patients (65,7 % ; IC 95 % : 55,6 % à 74,8 %). Le temps médian jusqu'à progression a été de 6,5 mois et la médiane de survie globale de 12,7 mois. Il a été observé un taux de neutropénie grade 3-4 de 9,7 % et un taux d'anémie grade 3-4 de 3,5 % sur le total des cycles. Les toxicités non hématologiques ont été négligeables.

En conclusion, l'association pemetrexed- carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable en cas de contre-indication documentée à cisplatine dans le traitement du mésothéliome malin non résecable chez des patients non prétraités.

## ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

### Cancer bronchique à petites cellules

Dans une étude de phase II datant de 2006 (Hanna), le pemetrexed est jugé comme ayant une efficacité faible et donc ne présentant pas d'intérêt thérapeutique pour le patient [5].

Dans une étude de phase II présentée à l'ASCO en 2008 (Jett), le critère de jugement principal qui était le taux de réponse n'a pas été atteint sur une population de 48 patients. Il a donc été décidé de clore l'essai précocement [6].

Enfin, dans une étude de phase III, (Socinski et al) comparant un régime à base de pemetrexed à un régime à base d'etoposide, il a été démontré une efficacité inférieure pour le pemetrexed comparée à celle de l'etoposide [7]. L'inclusion des patients dans l'étude a donc été arrêtée pour un manque d'efficacité du pemetrexed.

A partir de ces données, on peut conclure que l'utilisation du pemetrexed chez les patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules peut être une perte de chance et correspond donc à une situation non acceptable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Morenghi E, Cavina R, Marangolo M, Parra HJ, Santoro A. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2006 Mar 20;24\(9\):1443-8.](#)
2. [Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21\(14\):2636-44.](#)
3. [Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, Eberhardt W, Paz-Ares L, Sundstrom S, Liu Y, Ripoche V, Blatter J, Visseren-Grul CM, Manegold C. 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 Jul;3\(7\):756-63.](#)
4. [Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, Serra M, Muzio A, Carbone R, Buosi R, Galbusera V, Piccolini E, Giarretto L, Rebella L, Mencoboni M. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma \(MPM\). Ann Oncol. 2008 Feb;19\(2\):370-3. Epub 2007 Dec 20.](#)
5. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Jr., Beck T et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006 May 1;24(13):2038-43.
6. [Jett JR, Bernath AM, Foster NR, Molina JR et al. : Phase II trial of pemetrexed \(P\) and carboplatin © in previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer \(ED-SCLC\): A NCCTG Study. 2008 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 26: 2008 \(May 20 Suppl; abst 8066\)](#)
7. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 October 1;27(28):4787-92.