

ALIMTA® (Pemetrexed)

(158 cas en indications hors référentiels **2017**, soit 2,5 % de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

INDICATIONS HORS REFERENTIELS (Hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

158 cas au total, dont 4 indications majeures identifiées hors référentiel représentant 89 % des indications hors référentiels de la spécialité (Source données CAQES 2018)

Pour information le taux de prescription global en indications hors référentiel pour la spécialité concernée est de 28 % (données OPALE)

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Comparaison nb cas indications hors référentiel 2017/2016

	2017	2016
Nb cas toutes spécialités confondues	6199	5468
Nb cas Alimta®	158 (2,5%)	192 (3,5%)

Cotation des indications selon la HAS 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

Grade A : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

1. **TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE DES INDICATIONS IDENTIFIÉES EN 2017**

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP OMEDIT IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2017/2016/	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Cancer poumon non à petites cellules en 1^{ère} ligne en association avec carboplatine (si cisplatine contre-indiqué)	V	A	<p>Socinsky 2009 (ERC) Une étude randomisée de non-infériorité de phase II a comparé sur 908 patients (statut performance ECOG de 0 à 2) <u>pemetrexed carboplatine vs etoposide-carboplatine</u> mais arrêtée prématurément, le régime pemetrexed carboplatine se révélant inférieur. La médiane de <u>survie globale</u> était de 8,1 vs 10,6 mois (p<0,01) soit un risque accru de mortalité de 56% et la médiane de <u>survie sans progression</u> était de 3,8 mois vs 5,4 (p<0,01) avec un risque de récurrence accru de 85%. Le <u>taux de réponse globale</u> était significativement inférieur (31% vs 52%, p<0,001). Par contre, la tolérance était meilleure avec moins de neutropénie et leucopénies de grade 3 et 4. Les thrombopénies de grade 3 et 4 étaient comparables mais l'anémie plus fréquente avec le pemetrexed.</p>	<p><i>Indication AMM : CBNPC en première ligne associé au cisplatine</i></p> <p><i>Libellé Indication IV justificatif OMEDIT IdF (RBU national 2011): CBNPC en 1^{ère} ligne en association avec le carboplatine</i></p>	74/96	<p>5425€ 500 mg/m² à J1 toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles</p>
		B	<p>Schuette 2013 (ERC) Un essai randomisé non comparatif en ouvert en groupe parallèle multicentrique de phase II a comparé <u>pemetrexed-cisplatine à pemetrexed-carboplatine</u> sur 65 patients de stade IIIB/IV.</p>			<p>5425 € 500 mg/m² à J1 toutes les 3 semaines</p>

		<p><u>Les auteurs concluent que les deux régimes sont efficaces et bien tolérés.</u></p> <p><u>La survie sans progression moyenne était de 6 mois vs 4,7 mois, le taux de survie sans progression à 6 mois de 50,5% vs 34,9% ; la survie globale de 11,7 mois vs 8,9 mois et un taux de survie à 1 an de 47,5%vs 39,2%.</u></p> <p>A Gronberg 2009 (ERC) Une étude de phase III randomisée en ouvert multicentrique sur 436 patients de stade IIIB ou IV a comparé <u>pemetrexed-carboplatine vs gemcitabine –carboplatine.</u> <u>Il n’y avait pas de différence significative quant à la qualité de vie ni sur la survie globale (7,3 mois vs 7 mois, p=0,63).</u> En ce qui concerne les effets indésirables hématologiques de grade 3 ou 4 <u>l’association pemetrexed carboplatine était moins toxique</u> (leucopénie 46% vs 24%, p<0,001 ; neutropénie (51% vs 40%, p=0,024) ; thrombopénie (56%vs 24%, p <0,001)).</p> <p>A Zukin 2013 (ERC) Une étude de phase III randomisée multicentrique (Brésil et USA) sur 205 patients à statut de performance ECOG 2 a comparé <u>pemetrexed seul vs carboplatine-pemetrexed.</u> <u>L’association améliorait significativement la survie. Le taux de réponse était de 10,3% vs 23,8% (p=0,032). La survie sans progression était de 2,8 mois vs 5,8 mois, p<0,001)et la survie globale était de 5,3 mois vs 9,3 mois, p=0,001. Le taux de survie à 1 an était de 21,9% vs 40,1% (p=0,001).</u></p>		<p>avec un maximum de 6 cycles</p> <p>3620 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines avec un maximum de 4 cycles</p> <p>3620 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines avec un maximum de 4 cycles</p>
--	--	--	--	--

Cancer poumon non à petites cellules en traitement d'entretien en association avec le bevacizumab	IdD	A	<p>Barlesi 2013 et 2014, Rittmeyer 2013 (ERC)</p> <p>Une étude (AVAPERL) randomisée de phase III en ouvert multicentrique sur 253 patients de stade IIIB inopérables (ayant eu un traitement d'induction en première ligne par pemetrexed-cisplatine-bevacizumab et ayant répondu ou ayant une stabilisation) a comparé un traitement de maintenance par <u>pemetrexed seul vs pemetrexed-bevacizumab</u>.</p> <p>Après un suivi de 8,1 mois, la <u>survie sans progression</u> était significativement améliorée avec l'association (3,7 vs 7,4 mois, p <0,001). Les effets indésirables de grade supérieur à 3 étaient plus fréquents pour l'association.</p> <p>Une analyse ultérieure de la survie de la même étude publiée un an après avec cette fois un suivi de 14,8 mois, n'a pas montré par contre de différence significative de la survie globale qui est de 58% pour tous les patients.</p> <p>Une autre analyse quant à la qualité de vie n'a pas montré de supériorité de l'association quant à la stabilité des symptômes de la maladie.</p>	<p><i>Indication AMM</i>: CBNPC en 2^{ème} ligne en monothérapie de maintenance suite à une chimiothérapie à base de sel de platine</p> <p><i>Indication IV</i>: CBNPC en traitement de maintenance après chimiothérapie à base de sels de platine en association avec bevacizumab</p>	20/23	<p>3620 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines avec un maximum de 4 cycles</p>
		A	<p>Patel 2013 (ERC)</p> <p>Une étude (POINTBREAK) randomisée de phase III sur 939 patients en première ligne de stade IIIB ou IV (ayant eu un traitement d'induction par pemetrexed ou paclitaxel associé à carboplatine-bevacizumab) a comparé un traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie par <u>pemetrexed-bevacizumab pour le groupe</u></p>			<p>3620 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines avec un maximum de 4 cycles</p>

			<p><u>induction pemetrexed vs bevacizumab seul pour le groupe induction paclitaxel.</u></p> <p><u>La survie globale n'est pas améliorée pour le traitement par induction par le pemetrexed-carboplatine bien que la survie sans progression soit améliorée avec cette même association en induction.</u></p> <p><u>La survie globale était de 12,6 vs 13,4 mois, (p=0,949), la survie sans progression de 6 vs 5,6 mois (p=0,012), le taux de réponse globale était de 34,1% vs 33% et le taux de contrôle de la maladie de 65,9% vs 69,8%.</u></p> <p>Les effets indésirables de grade 3 ou 4 (anémie, thrombopénie, fatigue) était plus fréquent dans le groupe pemetrexed.</p>		
Cancer du poumon non à petites cellules en deuxième ligne en association au carboplatine	IdD	A	<p>Ardizoni 2012 (ERC)</p> <p>Une étude randomisée de phase II a comparé sur 239 patients en 2^{ème} ligne (après une première ligne de traitement par dérivés du platine) pemetrexed seul vs pemetrexed-carboplatine.</p> <p><u>La survie sans progression médiane était de 3,6 mois vs 3,5 mois (p= 0,706). Le taux de réponse, la survie globale ou la toxicité observée n'étaient pas significativement différents.</u></p> <p><u>Dans une analyse de sous-groupes poolant les données avec l'étude de Smit (ci-après) l'association a montré une différence significative dans les tumeurs squameuses dans la survie globale de 5,4 vs 9 mois (p=0,039).</u></p>	<i>Indication AMM : CBNPC en 2^{ème} ligne en monothérapie</i>	30/20 3620 € 500 mg/m ² à J 1 toutes les 3 semaines avec un maximum de 4 cycles

		A	<p>Smit 2009 (ERC) Une étude randomisée de phase II a comparé sur 240 patients en 2^{ème} ligne (statut de performance ECOG de 0 à 2), après une première ligne de traitement par dérivés du platine, <u>pemetrexed seul vs pemetrexed-carboplatine.</u> <u>Le temps moyen de progression</u> était de 2,8 mois vs 4,2 mois (p=0,005), ce qui équivaut à une réduction de 33% d'un risque de progression. <u>La survie globale moyenne</u> était de 7,6 mois vs 8 mois, et le taux de réponse objective de 4% vs 9%. Une analyse de sous-groupe montre une meilleure efficacité sur les adénocarcinomes. La toxicité dans les deux groupes était négligeable. Les patients avec <u>mutation homozygote MTHFR C677T</u> <u>avait une survie sans progression plus augmentée</u> que les type sauvage ou à mutations hétérozygote (p=0,03)</p>			<p>3620 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines avec un maximum de 4 cycles</p>
<p>Mésothéliome pleural malin en association au carboplatine si CI documentée au cisplatine</p> <p>- En 1^{ère} ou 2^{ème} ligne</p>	IdD	B	<p>Reck 2010 Une étude non randomisée en ouvert multicentrique allemande sur 567 patients (dont 41% déjà traités) a évalué trois groupes : pemetrexed seul, en association avec cisplatine, en association avec carboplatine. <u>Le taux de réponse global</u> était de 16% vs 24% vs 18%, <u>le temps moyen pour progression</u> de 5,5 vs 8,2 vs 6,9 mois et <u>la survie globale moyenne</u> de 8,7 vs 11,3 vs 9,7 mois. Les traitements étaient plus efficaces en 1^{ère} ligne qu'en 2^{ème} ligne. Le pemetrexed seul était moins hématotoxique que les deux associations.</p>	<p><i>Indication AMM : Mésothéliome pleural malin en 1^{ère} ligne associé au cisplatine</i></p> <p><i>Indication IV (ex PTT) : Mésothéliome pleural malin en 1^{ère} ligne associé au carboplatine si CI documentée au cisplatine</i></p>	16/7	<p>4525 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines jusqu'à reprise de la progression (une moyenne de 5 cycles)</p>

<p>- En 1^{ère} ligne</p>		<p>B Santoro 2008 Une étude non randomisée en ouvert sur 1704 patients en première ligne a comparé pemetrexed –cisplatine vs pemetrexed-carboplatine. <u>Le taux de réponse était de 26,3% vs 21,7 %, le taux de survie à 1 an 63,1% vs 64% et le temps moyen pour progression de 7 vs 6,9 mois.</u> La toxicité de grade $\frac{3}{4}$ hématologique était en ce qui concerne les neutropénie de 23,9% vs 36,1%.</p> <p>C Ceresoli 2013 Une étude de phase II en ouvert sur 76 patients en première ligne a montré pour l'association avec carboplatine+bevacizumab une réponse partielle dans 26 cas, une stabilisation de la maladie dans 44 cas. La survie moyenne sans progression et la survie globale étaient de 6,9 et 15,3 mois. L'objectif primaire d'une amélioration de 50% de la survie sans progression n'a pas été atteint. Une fatigue de grade 3-4 est survenue dans 8% des cas.</p> <p>C NCCN Guidelines 2018 Est cité dans les traitements en première ligne l'association pemetrexed 500mg/m² J1 + carboplatine +/- bevacizumab administration toutes les 3 semaines pendant 6 cycles +/- maintenance bevacizumab</p>		<p>4525 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines jusqu'à reprise de la progression (une moyenne de 5 cycles)</p> <p>5430 € 500 mg/m² à J 1 toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 6 cycles</p>
-----------------------------------	--	---	--	--

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 1,77 €), **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group

2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cancer poumon non a petites cellules en 1ere ligne avec carboplatine

Socinsky M A et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. **J Clin Oncol 2009** ; 27(28) :4787-92

Schuette W H W et al. A randomized phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **Clinical Lung Cancer 2013** ; 14(3) : 215-23

Gronberg B J et al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group : pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol 2009** ; 27 (19) :3217-24

Zukin M et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. **J Clin Oncol 2013** ; 31 (23) : 2849-53

Cancer poumon non à petites cellules en traitement de maintenance avec bevacizumab

Barlesi F et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAPERL (MO22089). **J Clin Oncol 2013** ; 31(24) :3004-11

Barlesi F et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer : updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial . **Annals of Oncology 2014** ; 25(5) :1044-1052

Rittmeyer A et al. Health-related quality of life in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab or bevacizumab – plus-pemetrexed maintenance therapy in AVAPERL (MO22089). **J Thorac Oncol 2013** ;8(11) : 1409-16

Patel J D et al. PointBreak : A randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous cell lung cancer. **J Clin Oncol 2013** ; 31(34) : 4349-57

Cancer poumon non à petites cellules en deuxième ligne en association au carboplatine

Ardizoni A et al. Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial. **J Clin Oncol 2012** ; 30(36) :4501-7

Smit E F et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol 2009** ; 27 (12) : 2038-45

Mesotheliome pleural malin en association avec le carboplatine

Reck M et al. Pemetrexed in the treatment of malignant mesothelioma : results from an expanded access program in Germany. **Respiratory Medicine 2010** ; 104 :142-8

Santoro A et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma : results of the International Expanded Access Program. **J Thorac Oncol 2008** ; 3(7) : 756-63

Ceresoli G L et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. **British Journal of Cancer 2013** ; 109 :552-8

NCCN Guidelines Version 2.2018 Malignant pleural mesothelioma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx