



Pour plus d'informations concernant les génériques/hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.

INDICATIONS AMM

- CBNPC localement avancé ou métastatique, d'histologie non à prédominance épidermoïde, en 1^{ère} ligne, **associé au cisplatine**

AMM européenne	■ Alimta® : 08/04/08
Avis transparence	■ Alimta® : 26/11/08, 25/05/16.
Agrément aux collectivités	■ Alimta® : inscription d'office ¹ (07/07/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre))
Inscription liste en sus	■ Alimta® : inscription d'office ² (10/05/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre) ;

Alimta® : SMR important, ASMR V dans la prise en charge en 1^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde.

Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'est pas envisageable de traiter les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, sans associer le pemetrexed à une chimiothérapie à base de sels de platine selon la ligne de traitement et le profil du patient du fait des alternatives restreintes ou absentes (traitement d'entretien) et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique (profil de tolérance favorable, absence de CI en cas de radiothérapie et rythme d'administration toutes les 3 semaines.

Dans le CBNPC non épidermoïde, les 2 stratégies principales utilisées en 1^{ère} ligne, en France (en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK, ou si statut non disponible ou incertain) : cisplatine/pemetrexed +/- bevacizumab ET bevacizumab/carboplatine/paclitaxel.

Pertinence scientifique

Etude pivot **H3E-MC-JMDB**, phase III randomisée ouverte (n=1725), ayant comparé pemetrexed/cisplatine vs gemcitabine /cisplatine chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique non pré-traités. Pour la population ITT, la survie globale, la survie sans progression, le taux de réponse et la durée de réponse ont été identiques dans les 2 groupes. Analyse en **sous-groupe**: patients ayant un **carcinome non épidermoïde** : la non-infériorité de pemetrexed /cisplatine a été **démontrée**, patients ayant un **carcinome épidermoïde** : la non-infériorité de pemetrexed /cisplatine par rapport à gemcitabine/cisplatine **n'a pas été démontrée**. Le profil de tolérance a été **différent** entre les 2 traitements : effets indésirables hématologiques plus fréquents dans le groupe gemcitabine, et effets indésirables rénaux plus fréquents dans le groupe pemetrexed.

HAS 07/2013 : Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin.

Scagliotti GV et al, 2008 (étude H3E-MC-JMDB) ; Zinner RG et al. (2005) ; Ma CX et al. (2005) ; Ma CX et al. (2001) ; Manegold C. et al. (2000) ; Bogart JA et al. (2006) ; Mornex F. (2005).

- CBNPC localement avancé ou métastatique, d'histologie non à prédominance épidermoïde, **en monothérapie de maintenance** immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, chez des patients dont la maladie n'a pas progressé

AMM européenne	■ Alimta® : 02/07/09
Avis transparence	■ Alimta® : 05/05/10 ; 25/05/16 ;
Agrément aux collectivités	■ Alimta® : inscription d'office ² (07/07/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre)

¹ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

Inscription liste en sus ■ Alimta® : inscription d'office² (10/05/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre)^o

Alimta® : SMR important/ ASMR IV : amélioration du SMR mineure en traitement d'entretien du CBNPC non épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé en 1^{ère} ligne.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Le pemetrexed est l'**option thérapeutique de référence**, si administré au départ (poursuite en entretien) ou chez les patients stables ou répondeurs après 4 à 6 cycles d'un doublet à base de platine sans pemetrexed (changement de molécule en entretien).

Pertinence scientifique

* L'étude **H3E-MC-JMEN** de phase III randomisée en double-aveugle (n=663) a comparé le pemetrexed au placebo en traitement de maintenance des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne.

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 pemetrexed vs 2,6 mois sous placebo. La médiane de survie globale a été de 15,47 mois sous pemetrexed vs 10,28 mois sous placebo

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

* L'étude multicentrique **PARAMOUNT/H3E-EW-S124** de phase III, randomisée en double-aveugle, contrôlée vs placebo (étude, n=539) a comparé l'efficacité et la tolérance de pemetrexed poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 180) chez des patients (ECOG 0 ou 1) atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, **non à prédominance épidermoïde**, et dont la maladie n'a pas progressé après **4 cycles** de pemetrexed /**cisplatine en 1^{ère} ligne**. Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'étude a atteint son objectif principal et a montré une **amélioration statistiquement significative** de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pemetrexed par rapport au bras placebo (n = 472, revue indépendante de la population ; **médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois**, p = 0,0002). Une **analyse préliminaire** de survie a montré que la **survie médiane** dans le bras pemetrexed poursuivi après un traitement d'induction par pemetrexed /cisplatine (4 cycles) était de **13,9 mois contre 11,1 mois** dans le bras placebo, (risque relatif = 0,78, IC à 95 % = 0,61-0,98, p = 0,034). Au moment de cette analyse préliminaire de survie, 48 % des patients étaient en vie dans le bras pemetrexed contre 38 % dans le bras placebo, pour une durée médiane de suivi de 11,04 mois.

Les patients dans le bras pemetrexed + BSC ont présenté davantage d'évènements indésirables de grade 3-4 (neutropénies, anémies, fatigue).

HAS 07/2013 : Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin.

Ciuleanu T et al (2009, étude H3E-MC-JMEN) ; Belani CP et al (2012, étude H3E-MC-JMEN) ; Paz-Ares LG et al (2010, 2011 & 2012, étude PARAMOUNT/H3E-EW-S124).

- CBNPC localement avancé ou métastatique, d'histologie non à prédominance épidermoïde, **en 2^{nde} ligne, en monothérapie.**

AMM européenne ■ Alimta® : 20/09/04, 08/04/08

Avis transparence ■ Alimta® : 30/03/2005 ; 26/11/2008, 25/05/16 ;

Agrément aux collectivités ■ Alimta® : inscription d'office³ (07/07/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre)) ;

² Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

³ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

Inscription liste en sus ■ Alimta® : inscription d'office² (10/05/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre)) ;

Alimta® : SMR important/ ASMR V : pas d'amélioration du SMR dans la prise en charge en 2^{ème} ligne du CBNPC non épidermoïde.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le pemetrexed est une option thérapeutique dans la prise en charge du CBNPC non épidermoïde en L2.

Pertinence scientifique

Basée sur l'étude H3E-MCJMBR de phase II non comparative sans supplémentation vitaminique, et l'étude H3E-MC-JMEI de phase III comparative avec supplémentation vitaminique. La non infériorité de pemetrexed par rapport au docétaxel n'a pas été établie lors de l'analyse principale. En comparaison avec le docétaxel, la toxicité **hématologique** de grades III et IV a été **moins importante** (neutropénies : 5,3 vs 40,2 % ; neutropénies fébriles : 1,9 vs 12,7%). Une analyse post-hoc a confirmé l'existence d'une **interaction significative** entre le type **histologique** de la tumeur (épidermoïde ou non) et **l'effet traitement**. Les résultats suggèrent, dans le groupe de patients **ayant une tumeur à prédominance non épidermoïde**, une efficacité **supérieure** du pemetrexed vs docétaxel (survie globale et de survie sans progression). La prise en compte du type histologique a conduit à une **modification** du libellé d'indication de pemetrexed en 2^{nde} ligne le restreignant aux patients ayant un CBNPC de type **non épidermoïde**.

HAS 07/2013 : Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin.

Hanna N et al (2004) ; Zinner RG et al (2005) ; Ma CX et al (2005) ; Ma CX et al (2001) ; Manegold C et al (2000) ; Bogart JA et al (2006) ; Mornex F (2005) ; Scagliotti GV et al (2009).

- Mésothéliome pleural malin non résecable, en 1^{ère} ligne, associé au cisplatine.

AMM européenne ■ Alimta® : 20/09/2004
Avis transparence ■ Alimta® : 30/03/2005 ; 20/04/2016 ;
Agrément aux collectivités ■ Alimta® : inscription d'office⁴ (07/07/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre)).
Inscription liste en sus ■ Alimta® : inscription d'office² (10/05/05 (500 mg pdre) ; 06/05/08 (100 mg pdre)) ;

Alimta® : SMR important, ASMR III par rapport au cisplatine seul (SMR et ASMR inchangés par rapport à l'avis de 2005)

Place dans la stratégie thérapeutique

En association au cisplatine, traitement de référence en 1^{ère} ligne dans le mésothéliome pleural malin non résecable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Pertinence scientifique

► [Recommandations ESMO \(11/2021\) pour le diagnostic, le traitement et le suivi d'un mésothéliome pleural malin.](#)

► Deux études : une phase II (étude H3E-MC-JMDR, n=64) et une phase III (étude H3E-MC-JMCH) ayant comparé pemetrexed/cisplatine vs cisplatine chez 448 patients atteints de mésothéliome pleural malin (MPM) non résecable et non antérieurement traité par chimiothérapie pour cette pathologie. Dans l'étude de phase III, l'association pemetrexed /cisplatine a permis d'obtenir un **gain de 2,8 mois** de la survie globale dans la population en ITT et de **3,3 mois** chez les patients **totalelement supplémentés** en vitamines (ayant reçu la supplémentation **durant toute la durée du traitement**), en comparaison à un traitement par

⁴ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

cisplatine seul. Il a été observé également une réduction de certains symptômes cliniques (dyspnée, douleurs) liés à la maladie et une amélioration de la fonction pulmonaire.

► **HAS 07/2013** : Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin

Vogelzang NJ et al (2003) (étude H3E-MC-JMCH) ; Zinner RG et al. (2005) ; Ma CX et al. (2005) ; Ma CX et al. (2001) ; Manegold C. et al. (2000) ; Bogart JA et al. (2006) ; Mornex F. (2005).

INDICATIONS AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association au pemetrexed. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP du pemetrexed à ce jour.

Concernant la prise en charge du pemetrexed cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » ([Notice ministérielle, Août 2021](#) et [document explicatif OMEDIT IDF](#))

- **AMM miroir Keytruda® (pembrolizumab): CBNPC non épidermoïde métastatique**, chez l'adulte ayant une tumeur **ALK et EGFR non mutés**, en 1^{ère} ligne, **association pembrolizumab, pemetrexed et sel de platine**.

AMM européenne

■ Keytruda® : 04/09/2018

Avis HAS/CT

■ Keytruda® : 20/02/2019

Agrément aux collectivités

■ Keytruda® : 22/11/2019

Liste en sus

■ Keytruda® : [22/11/2019](#), **uniquement** chez les patients ayant un statut de performance **ECOG de 0 ou 1**.

SMR important, ASMR III dans cette indication chez les patients adultes avec un statut de performance **ECOG de 0 ou 1** par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine seule, compte tenu :

- d'une démonstration de supériorité de l'association pembrolizumab+chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression ainsi qu'en survie globale, observée lors d'une analyse intermédiaire,
- d'un surcroît de toxicité de cette association par rapport à la chimiothérapie seule notamment des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'un patient sur trois dans l'étude.

Place dans la stratégie thérapeutique : pembrolizumab en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (cisplatine ou carboplatine) est un traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes (ECOG de 0 ou 1) atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutation d'EGFR ou d'ALK et indépendamment du taux d'expression (TPS) du PD-L1. Néanmoins et pour les patients en 1^{ère} ligne de traitement d'un CBNPC non épidermoïde avec une expression PD-L1 $\geq 50\%$ et éligible à la fois à pembrolizumab en monothérapie et à pembrolizumab, en association à la chimiothérapie compte tenu de :

- l'absence de donnée de comparaison directe réalisée ou à venir entre ses deux stratégies ;
- les résultats d'une comparaison indirecte sur données individuelles qui n'a pas montré de différence significative entre ces deux stratégies en termes d'efficacité ;

La Commission considère que le choix du traitement pour ces patients doit être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle de l'association pembrolizumab plus chimiothérapie. De plus, conformément au RCP de pembrolizumab, chez les patients âgés de ≥ 75 ans, le traitement par pembrolizumab en association doit être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.

Pertinence scientifique :

► Etude Keynote-189 (Gandhi et al. 2018) : multicentrique, randomisée, contrôlée en double aveugle évaluant le pembrolizumab + chimiothérapie (A, n=410) *versus* chimiothérapie (B, n=206) chez des patients atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde ALK et EGFR non mutés, en 1^{ère} ligne. La médiane de

survie sans progression (co-critère principal) a été de 8,8 mois dans le bras A *versus* 4,9 mois dans le bras B (HR 0,52 [0,43 -0,64]). La médiane de survie globale (co-critère principal) n'a pas été atteinte dans le bras A *versus* 11,3 mois dans le bras B (HR 0,49 [0,38-0,64]).

EX-PROTOCOLLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES (Ex-PTT)

- Mésothéliome péritonéal (maladie orpheline)

Ex-PTT ■ RBU cancers digestifs 07/2010

Pertinence scientifique :

Le pemetrexed possède une AMM dans le mésothéliome pleural (maladie orpheline), en association avec le cisplatine, apportant par rapport au cisplatine seul un bénéfice de qualité de vie et de survie. Il n'y a pas de raison de penser que l'efficacité soit différente dans le mésothéliome péritonéal du fait de la parenté morphologique et anatomopathologique entre les tumeurs mésothéliales et péritonéales, où quelques études pilotes suggèrent une efficacité comparable. Ce manque de données doit conduire le prescripteur à prendre toute mesure corrective en utilisant les données de sécurité déduite des autres utilisations. Ainsi, 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 pemetrexed. Les patients traités doivent recevoir également une **supplémentation en vitamines**, en particulier acide folique et vitamine B12 intramusculaire. *Carteni G et al 2008 et 2009, Simon GR et al 2008, Jänne PA et al. 2005, Scagliotti GV et al. 2003, Vogelzang NJ et al. 2003, M. Karthaus et al. 2006.*

- 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

Ex-PTT ■ RBU K bronchiques 03/2011

Pertinence scientifique:

► [Recommandations ESMO \(11/2021\) pour le diagnostic, le traitement et le suivi d'un mésothéliome pleural malin.](#)

► L'essai de phase II multicentrique non comparative de Ceresoli (n=102) rapporte des résultats assez comparables par rapport à ceux observés chez des patients traités par l'association pemetrexed-cisplatine (Vogelzang NJ, Rusthoven JJ et al.2003) en termes d'efficacité ou de tolérance : Réponse objective chez 19 patients, avec 2 réponses complètes et 17 réponses partielles ; taux de réponse 18,6 %. 48 patients ont eu une stabilisation de la maladie après traitement. Au total, il a été observé un contrôle de la maladie chez 67 patients. 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

Un autre essai (n=1704 Santoro et al) a également évalué l'association pemetrexed-carboplatine vs pemetrexed-cisplatine : Taux de réponse = 26,3 % vs 21,7 % ; taux de survie à 1 an similaire dans les deux groupes ; temps médian jusqu'à progression 7 mois vs 6,9 mois ; Taux de neutropénie grade 3-4 , 23,9 % vs 36,1 %.

L'essai de phase II de Castagneto et al 2008, (n=76) avec comme objectif l'évaluation de l'activité et de la toxicité de l'association pemetrexed-carboplatine : taux de réponse partielle, 21 % et taux de réponse complète de 4 % ; taux de réponse globale, 25 % et stabilisation de la maladie chez 29 patients. 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 %.

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.

Ceresoli GL, Zucali PA et al. (2006), Vogelzang NJ et al 2003, Santoro A et al 2008, Castagneto B et al 2007

SITUATIONS CLINIQUES NON ACCEPTABLES

- Cancers urothéliaux avancés ou métastatiques

Situation non acceptable ■ RBU cancers urologiques 07/2009

Pertinence scientifique

Dans des études de phase II, **l'activité du pemetrexed en association avec la gemcitabine en 1^{ère} ligne est limitée.** Cette association induit une myélosuppression significative et des décès liés à l'administration de ce traitement.

De plus, dans des essais de phase II en monothérapie en 2^{ème} ligne, **l'activité est également limitée avec une toxicité non négligeable.**

L'utilisation du pemetrexed en monothérapie ou en association dans les cancers urothéliaux est donc considérée comme non acceptable.

Dreicer R et al. 2008, Galsky MD et al. 2007, Von der Maase H et al. 2006, Sweeney CJ et al. 2006.

- Cancer bronchique à petites cellules

Situation non acceptable ■ RBU K bronchiques 07/2010

Pertinence scientifique

Dans une phase II (Hanna), **le pemetrexed est jugé comme ayant une efficacité faible et ne présentant pas d'intérêt thérapeutique.**

Dans une phase II (Jett) (n=48), le critère de jugement principal (taux de réponse) n'a pas été atteint. Il a été décidé de clore l'essai précocement.

Dans une phase III (Socinski) comparant un régime à base de pemetrexed à un régime à base d'etoposide, il a été démontré une efficacité inférieure pour le pemetrexed.

A partir de ces données, on peut conclure que l'utilisation du pemetrexed peut être une perte de chance et correspond donc à une situation non acceptable.

Hanna NH 2006, Jett JR 2008, Socinski MA 2008 et 2009.

- Cancer colorectal métastatique

Situation non acceptable ■ RBU cancers digestifs 07/2010

Pertinence scientifique

Le pemetrexed a une **activité faible** dans les cancers colorectaux en termes de réponse de survie avec un **profil de risque significatif ; atteinte des lignées sanguines et un décès dans une des études.** Ces données sont issues d'essais de phase II portant sur un nombre de patients limités.

Cripps C et al. 1999 ; John W et al. 2000.

- Cancer du pancréas avancé ou métastatique

Situation non acceptable ■ RBU cancers digestifs 07/2010

Pertinence scientifique

Dans les cancers pancréatiques, le pemetrexed n'apporte **pas de bénéfice en termes de survie en association à la gemcitabine** dans un essai de phase III randomisée [9]. **La toxicité est significativement augmentée** dans le bras pemetrexed/gemcitabine comparativement à la gemcitabine seule.

Cette situation est donc non acceptable.

Miller KD et al 2000, Richards DA et al 2004, Oettle 2005

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en rechute, traité au préalable par radiochimiothérapie concomitante : chimiothérapie d'induction, en association à la gemcitabine, avant radiochimiothérapie concomitante

•

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K épidermoïdes tête & cou 03/2011

Pertinence scientifique en 2011 :

Une phase II, rapporté dans un abstract (ASCO 2008), a évalué un traitement comprenant l'association gemcitabine-pemetrexed (chimiothérapie d'induction) chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute (patients ayant eu une radiochimiothérapie antérieure) et avant une radiochimiothérapie concomitante par pemetrexed-carboplatine.

Cet essai, qui a inclus 35 patients, n'a pas comparé l'association gemcitabine-pemetrexed à un traitement de contrôle.

Villaflor VM et al 2008.

- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en rechute, traité au préalable par radiochimiothérapie concomitante : radiochimiothérapie concomitante (après chimiothérapie d'induction), en association avec carboplatine

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K épidermoïdes tête & cou 03/2011

Pertinence scientifique en 2011 :

Une phase II publié sous forme d'abstract (ASCO 2008), a évalué un traitement par radiochimiothérapie avec l'association pemetrexed-carboplatine chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en situation de rechute ou métastatique et ayant une radiochimiothérapie antérieure, après une chimiothérapie d'induction par pemetrexed-gemcitabine.

Feinstein TM et al 2008

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie pour la rechute, en association au bevacizumab

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête & cou 03/2011

Pertinence scientifique en 2011 :

Deux essais de phase II, ont été retrouvés sur l'utilisation du bevacizumab associé au pemetrexed, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute. Ces essais, (n=25 et n=14, dont 22 et 11 évaluable pour la réponse), ont retrouvé des taux de réponse globale de 36 % et 45 %. Il a été retrouvé des toxicités à type d'hémorragie de grade 3, dans les 2 études, ainsi que 2 décès dans la 1^{ère} étude.

Feinstein TM et al 2008, Karamouzis MV et al 2007

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques, en rechute, en monothérapie

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K épidermoïdes tête & cou 03/2011

Pertinence scientifique en 2011 :

Une phase II (n= 35 patients) sur l'utilisation en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés ou métastatiques, en rechute : Essai non comparatif, (n= 33 patients évaluable pour la réponse) avec taux de réponse objective de 26,5 %. **Toxicités hématologiques** à type de neutropénie : 68,6 % G 3-4, dont 11,4 % de neutropénie fébrile et 34,6 % d'anémie G 3-4.

Pivot X et al 2001.

- Cancer bronchique NAPC en association avec carboplatine

Situation clinique hors référentiel en 2011 ■ RBU K bronchiques 03/2011

RBU 2011 : 3 études ne permettaient pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque de l'association pemetrexed/carboplatine.

Pertinence scientifique

→ Phase II randomisée (Scagliotti, 2005, n=41) : comparaison de l'association pemetrexed/carboplatine à pemetrexed/oxaliplatine; ces 2 combinaisons ont une efficacité similaire avec un bon profil de toxicité.

→ Phase II (Zinner, 2005, n=50), évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association pemetrexed/carboplatine = taux de réponse partielle de 24 % ; temps médian jusqu'à progression de 5,4 mois ; taux de survie à 1 an de 56,0 % ; médiane de survie de 13,5 mois.

→ Phase III randomisée (Gronberg, 2007, n=446) : comparaison de l'association pemetrexed-carboplatine à gemcitabine-carboplatine ; critère de jugement principal = la qualité de vie → pas de différence significative entre ces 2 associations.

2012 : Phase II randomisée (Ardizzoni A, **GOIRC 02-2006 et NVALT7**): comparaison de l'efficacité du pemetrexed associé ou non au carboplatine en L2 dans le CBNAPC avancé: pas de différence significative sur le taux de réponse, la survie globale ou la toxicité.

2013 :

→ Schuette WH 2013 (Phase II randomisée): efficacité et tolérance identiques pour le pemetrexed associé soit au cisplatine soit au carboplatine, en L1 pour CBNAPC avancé (n= 65 patients dans chaque bras)

→ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology "Non-Small Cell Lung Cancer" (Version 2.2013): cf partie Chemotherapy Regimens for Neoadjuvant and Adjuvant Therapy (p54) : "Cisplatin or Carboplatin have been proven effective in combination with any of the following agents : paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, etoposide, vinblastine, vinorelbine, pemetrexed, or albumin-bound paclitaxel".

→ **Essais cliniques en cours/achevés**: Phase III, randomisée, multicentrique, ouverte (n = 260), comparant Pemetrexed-Carbo à Docétaxel-Carbo en L1 du CBNPC. Le critère principal était la survie avant survenue d'un évènement indésirable de grade 3/4. Pour une survie globale identique (environ 15 mois), les patients dans le bras Pemetrexed-Carbo ont présenté moins de neutropénies, leucopénies et neutropénies fébriles, mais davantage d'anémies et de thrombopénies.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00520676?term=pemetrexed+and+carboplatin&phase=2&rank=3>

Phase III (n = 228) comparant une monothérapie de Pemetrexed à une association Pemetrexed-Carbo chez des patients PS2 atteints de CBNPC avancé.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01836575?term=pemetrexed+and+carboplatin+and+lung&phase=2&rank=8>

Scagliotti GV 2005, Zinner RG 2005, Gronberg BH 2007, Ardizzoni A 2012, Schuette WH 2013, Rodrigues-Peirera J 2011.

- Cancer bronchique NAPC non épidermoïde métastatique, en traitement de maintenance

Situation clinique hors référentiel ■ Référentiel national de RCP (INCa, 03/2015)

À réserver chez les patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 à 6 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine.

- Poursuite du **bevacizumab**, si déjà utilisé en induction.

- **bevacizumab + pemetrexed** chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP.

Pertinence scientifique en 2015:

Essai AVAPERL, phase III randomisé, qui a évalué la sécurité et l'efficacité du bevacizumab en maintenance avec ou sans pemetrexed.

La **survie sans progression a été significativement prolongée**, alors que l'augmentation de la **survie globale** était **NON significative**.

Barlesi F et al, 2014 (essai AVAPERL (MO22089)).

- Mésothéliome pleural malin en monothérapie

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K bronchiques 03/2011

Pertinence scientifique en 2011 :

Une étude observationnelle (n=812, dont 493 pré-traités et 319 non pré-traités) a évalué l'efficacité du pemetrexed en monothérapie (643 patients évaluables pour l'efficacité dont 247 non pré-traités et 396 pré-traités) ainsi que sa toxicité (812 patients évaluables). Chez les patients non pré-traités (n = 247), le taux de réponse globale a été de 10,5 %, le temps médian jusqu'à progression de 6,0 mois et la médiane de survie de 14,1 mois. Chez les patients pré-traités, évaluables pour l'efficacité (n = 396), le taux de réponse globale a été de 12,1 % et le temps médian jusqu'à progression de 4,9 mois. Les toxicités grade 3-4 les plus fréquentes ont été les neutropénies (moins de 18 %).

Taylor P et al 2008

- Cancer de l'ovaire, en rechute ou réfractaire après une chimiothérapie à base de platine, **en monothérapie**

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K gynécologiques 06/2011

Pertinence scientifique en 2011 :

Un seul essai, a été retrouvé (n= 51), il a évalué le pemetrexed en monothérapie dans les cancers de l'ovaire en rechute ou réfractaire, après un traitement à base de platine. Les taux de réponses étaient de 19 % pour la réponse partielle et de 2 % pour la réponse complète. La toxicité était en particulier hématologique avec 42 % de neutropénie grade 3-4, 25 % de leucopénie grade 3-4 et 15 % d'anémie grade 3-4.

Miller DS et al 2008.

- Cancer du col de l'utérus, **en monothérapie**

Situation clinique hors référentiel ■ RBU K gynécologiques 06/2011

Pertinence scientifique en 2011 :

Trois études de phase II, (n= 29, 35 et 18) concernent l'utilisation du pemetrexed en monothérapie, en 1^{ère} ligne ou en traitement des cancers du col de l'utérus en rechute après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie. Les résultats de ces essais montrent une activité faible de cette molécule, mais également une toxicité variable surtout hématologique.

Miller DS et al 2008, Goedhals L et al 2006, Lorusso D et al 2010.

Références

- Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L et al, Pemetrexed Versus 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- JCO, 2012, 30, 36, 4501- 4507.
- Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE et al, Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study, Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):292-9.
- Bogart JA et al. A randomized phase II study of radiation therapy, pemetrexed, and carboplatin with or without cetuximab in stage III non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2006; 7:285-7.
- Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. Lung Cancer 2008.
- Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, Liu Y, Blatter J, Visseren-Grul C, Stahel R. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent [Comment in: Lung Cancer. 2009 Nov;66(2):269-70. PMID: 19733416]. Lung Cancer 2009;64(2):211-8.
- Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, Serra M, Muzio A, Carbone R, Buosi R, Galbusera V, Piccolini E, Giaretto 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.
- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Morengi 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.

- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al, Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study, *Lancet*, 2009, 374(9699) : 1432-40.
- Cripps C, Burnell M, et al.(1999). Phase II study of first-line LY231514 (multi-targeted antifolate) in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: an NCIC Clinical Trials Group study. *Ann Oncol*. 10:1175-9.
- Dreicer R et al. Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802) : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2008 Jun 15;112(12):2671-5
- Feinstein TM, Raez LE, Rajasenan KK, Gibson MK, Savvides P, Karamouzis MV et al. Pemetrexed (P) and bevacizumab (B) in patients (patients) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): updated results of a phase II trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008 May 20;26(15_suppl):6069.
- Galsky MD et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs*. 2007 Jun;25(3):265-70.
- Goedhals L, van Wiyk AL, Smith BL, Fourie SJ. Pemetrexed (Alimta, LY231514) demonstrates clinical activity in chemonaive patients with cervical cancer in a phase II single-agent trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1172-8.
- Gronberg BH, Bremnes R, Aasebo U et al.: Pemetrexed + carboplatin versus gemcitabine + carboplatin in the treatment of stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, vol 25, n° 18S (June 20, supplement), 2007: 7517
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al, Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy, *J Clin Oncol*, 2004, 22(9) : 1589-97.
- Hanna N, Ansari R, Bhatia S Govindan R et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. Abstract n°7063. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, *J Clin Oncol*, vol 24, n° 18S (June 20 Supplement) 2006: 7063
- 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.
- Janne PA, Wozniak AJ, et al. (2005). Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 7:40-6.
- Jett JR, Bernath AM, Foster NR, Molina JR et al.: Phase II trial of pemetrexed (P) and carboplatin (C) 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)
- John W, Picus J et al. (2000). Activity of multitargeted antifolate (pemetrexed disodium, LY231514) in patients with advanced colorectal carcinoma: results from a phase II study. *Cancer* 88:1807-13.
- Karamouzis MV, Friedland D, Johnson R, Rajasenan K, Branstetter B, Argiris A. Phase II trial of pemetrexed (P) and bevacizumab (B) in patients (patients) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): An interim analysis. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 June 20;25(18_suppl):6049.
- Karthus M, Frieler F, et al. (2006). Pemetrexed (A)/platinum for patients with advanced malignant peritoneal mesothelioma (AbM)-The Bielefeld experience. *J Clin Oncol*. 24 (18S, part II):4151.
- Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Vigano R, Scalone S et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010 January;21(1):61-6
- Ma CX et al Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer* 2001; 92:595-600.
- Ma CX et al. Randomized phase II trial of three schedules of pemetrexed and gemcitabine as front-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5929-37.
- Manegold C. et al. Front-line treatment of advance non-small-cell long cancer with MTX (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2000; 11:435-40.
- Miller KD, Picus J, et al. (2000). Phase II study of the multitargeted antifolate LY231514 (ALIMTA, MTA, pemetrexed disodium) in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 11:101-3.
- Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, Mannel RJ. A phase II evaluation of pemetrexed (LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: A study of the gynecologic oncology group. *ASCO* 2008, abstract n° 5524
- Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO; Gynecologic Oncology Group. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2008 Jul;110(1):65-70.
- Mornex F. Role of pemetrexed given with radiotherapy. *Rev Pneumol Clin* 2005; 61:4S18-9.
- Oettle H, et al. A randomized phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005 ; 16: 1639-45
- Paz-Ares LG, Altug S, Vaury AT et al, Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer, *BMC Cancer*. 2010, 10 : 85.

- Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M et al, PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC), J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr CRA7510).
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al, Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):247-55.
- Pivot X, Raymond E, Laguerre B, Degardin M, Cals L, Armand JP, Lefebvre JL, Gedouin D, Ripoche V, Kayitalire L, Niyikiza C, Johnson R, Latz J, Schneider M. Pemetrexed disodium in recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br.J Cancer 85 (5):649-655, 2001.
- Richards DA, Kindler HL et al. (2004). A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. J Clin Oncol.22,14S (14S): 4007.
- Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M et al, A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Nov;6(11):1907-14.
- 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.
- Scagliotti GV, Shin DM, et al, Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol, 2003, 21:1556-61.
- Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A et al.: Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial.) Clin Cancer Res. 2005, Jan 15; 11 (2 Pt1):690-6
- Scagliotti GV et al, Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine With cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer, J Clin Oncol, 2008, 26(21) : 3543-51.
- Scagliotti GV, Hanna N, Fossella F et al, The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies, The Oncologist, 2009, 14 : 253-263.
- Schuette WH, Gröschel A, Sebastian M 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. Clin Lung Cancer. 2013 May;14(3):215-23
- Simon GR, Verschraegen CF, Janne PA, Langer CJ, Dowlati A, Gadgeel SM, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. J Clin Oncol 2008; Jul 20;26 : 3567-72.
- Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K et al: Phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PC) versus etoposide plus carboplatin (PC) in chemo-naïve patients (pts) with extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Interim results. 2008 ASCO Annual Meeting.
- 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.
- Sweeney CJ et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24(21):3451-7
- Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, Labianca R, Serke M, Schuette W, van Meerbeeck JP, Heigener D, Liu Y, Adachi S, Blatter J, von Pawel J. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008 Jul;3(7):764-71.
- Villaflor VM, Cohen EE, Haraf D, Stenson K, Blair E, Salama J, Portugal L, Williams R, Thomas A, Gomez-Abuin G, Vokes EE. Phase II trial pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated head and neck cancer patients. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 26 (15_suppl):6030, 2008.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ et al, Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma, J Clin Oncol, 2003, 21(14) : 2636-44.
- Von der Maase H et al. A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Ann. Oncol. 2006 Oct;17(10):1533-8.
- Zinner RG et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer 2005; 104:2449-56.