



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 novembre 2008

ALIMTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 383 080-2)

B/1

ALIMTA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 565 825-3)

B/1

LILLY FRANCE

pemetrexed

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.

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 20 septembre 2004 - Rectificatifs : 31 octobre 2007 – 8 avril 2008

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication traitement de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules

et

modification du libellé de l'indication du traitement de 2ème ligne du cancer bronchique non à petites cellules qui désormais, est restreint au type histologique « à prédominance non épidermoïde »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pemetrexed

1.2. Indications

« 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 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. »

Pour rappel l'ancien libellé en 2^{ème} ligne était le suivant : « Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure. »

1.3. Posologie

« 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 pemetrexed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique 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).

ALIMTA en monothérapie : chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, 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. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2008

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01B	Antimétabolites
L01BA	Analogues de l'acide folique
L01BA04	pemetrexed

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- GEMZAR (gemcitabine)
- NAVELBINE (vinorelbine)
- TAXOTERE (docétaxel)
- TAXOL (paclitaxel) et ses génériques
- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- ELSIDINE (vindesine)
- ENDOXAN (cyclophosphamide)
- HOLOXAN (ifosfamide)
- AVASTIN (bêvacizumab)
- CISPLATYL (cisplatine) et ses génériques
- PARAPLATINE (carboplatine) et ses génériques [indiqué en seconde ligne uniquement]
- TARCEVA (erlotinib) [indiqué en seconde ligne uniquement]

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen du dossier déposé par la firme porte sur deux parties :

- une extension d'indication en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules à prédominance non épidermoïde
- une modification du libellé d'indication en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules à prédominance non épidermoïde (indication déjà inscrite à l'agrément aux collectivités).

3.1. Efficacité

A/ Extension d'indication en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules et dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Cette extension d'indication repose sur les données de l'étude pivot H3E-MC-JMDB dont les résultats sont analysés ci-après.

Etude H3E-MC-JMDB¹

Etude de phase III randomisée ouverte ayant comparé Alimta plus cisplatine versus gemcitabine plus cisplatine chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) non pré-traités.

Méthodologie :

L'analyse principale de l'étude était une analyse de non-infériorité portant sur la survie globale.

L'analyse statistique se basait sur l'hypothèse suivante : la non infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif est inférieure à **1,176**.

Les patients ont été randomisés dans deux groupes pour recevoir toutes les 3 semaines, avec un maximum de 6 cycles de traitement :

- soit Alimta (500 mg/m²) + cisplatine (75 mg/m²) ; cycle de 21 jours (J1)
- soit gemcitabine (1250 mg/m²) + cisplatine (75 mg/m²) ; cycle de 21 jours (J 1 et 8)

Critère principal : survie globale définie comme la durée entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Critères secondaires :

- survie sans progression : délai entre la date de randomisation et la date de première observation de progression (clinique ou objective) ou de décès quelle qu'en soit la cause ;
- temps jusqu'à progression de la maladie, soit le délai entre la date de randomisation et la date de première observation de progression de la maladie (clinique ou radiologique) ;
- durée de la réponse au traitement, soit le délai entre la date de la première réponse objective documentée et la date de première observation de progression ou la date de décès quelle qu'en soit la cause ;
- temps jusqu'à échec du traitement, soit le délai entre la date de randomisation et la date des événements suivants : décès, sortie d'étude, progression (clinique ou radiologique) ou arrêt du traitement ;
- taux de réponse objective
- tolérance

¹ Scagliotti G V et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine With cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. JCO Early Release, published online ahead of print May 27 2008. Journal of Clinical Oncology, 10.1200/JCO.2007.15.0375

Résultats :

L'analyse ITT a porté sur 1725 patients et celle PP sur 1666 patients.

L'âge médian était de 61 ans.

La majorité des patients étaient des hommes (70,1%). Tous les patients présentaient un bon état général (indice de performance de niveau 0 à 1).

Environ un quart des patients était au stade IIIB et trois quarts au stade IV.

L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment représenté dans les deux groupes (50,6% dans le groupe Alimta et 47,6% dans le bras Gemzar). Le carcinome épidermoïde était retrouvé dans près de 30% des prélèvements tumoraux.

Tableau 1 : Survie globale des patients dans les deux bras de l'essai (ITT et PP)

	ITT		PP	
	Alimta cisplatine N=862	Gemzar cisplatine N=863	Alimta cisplatine N=838	Gemzar cisplatine N=828
Médiane de survie globale (mois) IC, 95%	10,28 [9,82; 11,24]	10,28 [9,56; 10,91]	10,38 [9,82; 11,30]	10,45 [9,72; 11,14]
Probabilité de survie à :				
6 mois	73,05%	72,61%	73,79%	73,72%
12 mois	43,48%	41,94%	43,84%	42,52%
18 mois	26,16%	24,56%	26,52%	24,88%
24 mois	18,94%	13,98%	19,20%	14,20%
Hazard Ratio non ajusté (HR) IC 95% p (non infériorité)	0,93 [0,83-1,04] <0,0001		0,93 [0,84-1,04] <0,0001	
Hazard Ratio ajusté * (HR) IC 95% p (non infériorité)	0,94 [0,84-1,05] <0,0001		0,94 [0,84-1,05] <0,0001	

- *HR ajusté et les valeurs de p sont issus du modèle de Cox, tenant compte du traitement et de 4 cofacteurs : ECOG PS, sexe, stade de la maladie et test diagnostic (histologie ou cytologie).*

L'analyse principale d'efficacité était fondée sur la population en ITT.

Pour la population ITT, la médiane de survie globale a été de 10,28 mois dans le groupe Alimta - cisplatine et de 10,28 mois dans le groupe gemzar - cisplatine.

Le hazard ratio (HR) a été de 0,93 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,04 donc inférieur à la limite de 1,176 prévue au protocole.

Des résultats similaires ont été observés dans la population PP : HR = 0,93 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,04.

La survie sans progression et le taux de réponse globale ont été similaires dans les deux groupes : la médiane de survie sans progression a été de 4,8 mois sous Alimta - cisplatine vs 5,1 mois sous gemcitabine - cisplatine (RR 1,04 ; IC95% 0,94 - 1,15), et le taux de réponse globale a été de 30,6% (IC95% 27,3 - 33,9) sous Alimta - cisplatine vs 28,2% (IC95% 25,0 - 31,4). La durée de la réponse a été de 4,5 mois dans le groupe Alimta - cisplatine vs 5,1 mois dans le groupe gemcitabine - cisplatine .

Une analyse en sous groupe de la survie globale, prévue au protocole, a été réalisée. Les facteurs pris en considération ont été : stade de la maladie, état général du patient, sexe, stade de la maladie et base de diagnostic (cytologique ou histopathologique), antécédent tabagique, âge, origine ethnique et type histologique épidermoïde ou non.

L'effet du traitement par Alimta - cisplatine a été similaire à celui de gemcitabine- cisplatine dans les sous groupes de patients hormis dans les groupes histologiques.

Dans le sous groupe de patients ayant un carcinome épidermoïde, la non-infériorité de Alimta - cisplatine n'a pas été démontrée car la limite supérieure de l'IC à 95% du HR a été au-delà de la marge de la non-infériorité 1,176. Considérant que les patients ayant un carcinome épidermoïde représentent un tiers des patients dans les deux groupes (453/1725), les résultats d'efficacité n'ont pas validé l'utilisation de l'association Alimta - cisplatine dans cette population. Dans le sous groupe de patients ayant un carcinome non épidermoïde (adénocarcinome ou un carcinome à grandes cellules), la non-infériorité de Alimta - cisplatine a été démontrée.

Tableau 2 : Résultats de survie dans les sous groupes histologiques

Sous groupes histologiques	Médiane de survie globale (mois)				Risque relatif ajusté (IC95%)	Supériorité valeur p
	Alimta+cisplatine		Gemcitabine+cisplatine			
Adénocarcinome (n=847)	12,6 (10,7 - 13,6)	n=436	10,9 (10,2 - 11,9)	n=411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Grandes cellules (n=153)	10,4 (8,6 - 14,1)	n=76	6,7 (5,5 - 9,0)	N=77	0,67 (0,84-0,96)	0,027
Autre (n=252)	8,6 (6,8 - 10,2)	n=106	9,2 (8,1 - 10,6)	n=146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
Cellules squameuses (n=473)	9,4 (8,4 - 10,2)	n=244	10,8 (9,5-12,1)	n=229	1,23 (1,00-1,51)	0,050

La commission souligne que le protocole de cette étude de non infériorité ne permet pas la conversion en analyse de supériorité s'agissant d'autant plus d'une analyse d'un sous groupe (type histologique). Ces résultats ne peuvent donc être retenus qu'à titre indicatif.

En comparaison au groupe gemcitabine - cisplatine, les patients traités par Alimta - cisplatine ont nécessité moins de transfusions de globules rouges (16,1% versus 27,3%, $p<0,001$) et de transfusions de plaquettes (1,8% versus 4,5%, $p=0,002$). Les patients ont nécessité également une administration moindre d'érythropoïétine (10,4% versus 18,1%, $p<0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% versus 6,1%, $p=0,004$), et de préparations à base de fer (4,3% versus 7,0%, $p=0,021$).

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude, les arrêts de traitement pour effets indésirables graves considérés comme étant liés au traitement ont été de 1,8% dans le groupe Alimta - cisplatine et de 2,8% dans le groupe gemcitabine - cisplatine.

La neutropénie de grade 3-4 a été observée dans 15,1% sous Alimta - cisplatine et dans 26,7% des cas sous gemcitabine - cisplatine. La thrombocytopenie de grade 3-4 a été de 4,1% sous Alimta - cisplatine et dans 12,7% sous gemcitabine - cisplatine.

L'incidence d'élévation de la créatinine tous grades a été 10,1% dans le groupe Alimta - cisplatine et de 6,9% dans le groupe gemcitabine - cisplatine. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë a été de 0,6% dans le groupe Alimta - cisplatine et de 0% dans le groupe gemcitabine - cisplatine.

Neuf (1,1%) décès lié au traitement ont été recensés dans le groupe Alimta - cisplatine et 6 (0,7%) dans le groupe gemcitabine - cisplatine.

Le profil de tolérance d'Alimta plus cisplatine n'a pas différé entre les sous-groupes histologiques.

3.3. Conclusion

Dans une étude (étude pivot H3E-MC-JMDB) comparative chez 1725 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non pré traités au stade localement avancé ou métastatique, l'analyse principale a permis de retenir la non infériorité d'Alimta associé au cisplatine par rapport à gemcitabine associée au cisplatine.

Une analyse en sous groupe a montré un effet similaire d'Alimta - cisplatine et de gemcitabine - cisplatine dans les sous groupes de patients (stade de la maladie, état général du patient, sexe, stade de la maladie et base de diagnostic (cytologique ou histopathologique), antécédent tabagique, âge, origine ethnique et type histologique épidermoïde ou non) hormis le sous groupe de patients ayant une tumeur dont l'histologie est épidermoïde.

Dans le sous groupe de patients ayant un carcinome épidermoïde, la non-infériorité de Alimta - cisplatine par rapport à gemcitabine - cisplatine n'a pas été démontrée. Considérant que les patients ayant un carcinome épidermoïde représentent un tiers des patients dans les deux groupes (453/1725), les résultats d'efficacité n'ont pas validé l'utilisation de l'association Alimta - cisplatine dans cette population. Dans le sous groupe de patients ayant un adénocarcinome ou un carcinome à grandes cellules, la non-infériorité de Alimta - cisplatine a été démontrée.

Le profil de tolérance a été différent entre les deux traitements avec notamment des effets indésirables hématologiques plus fréquents dans le groupe gemcitabine et des effets indésirables rénaux plus fréquents dans le groupe Alimta.

B/ Modification du libellé de l'indication déjà inscrite (traitement de 2^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules)

Le libellé initial d'indication du pemetrexed (Alimta) était : « Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure ». Cette indication était fondée sur les résultats de l'étude pivot H3E-MC-JMEI évaluée par la commission de la transparence en mars 2005.

De récentes publications ont rapporté l'existence d'une efficacité réduite d'Alimta en cas d'une hyper-expression de la thymidate synthétase (Sigmond, 2003 ; Giovannetti 2005). Cette hyper-expression est plus fréquente dans les tumeurs épidermoïdes. Au vu de ces données, une analyse rétrospective de l'étude H3E-MC-JMEI intégrant le type histologique de la tumeur (épidermoïde ou non) a été réalisée.

1/ Rappel des données de l'étude H3E-MC-JMEI :

Etude de non infériorité, randomisée, ouverte ayant comparé Alimta (500mg/m² toutes les 3 semaines) au docétaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines) chez des patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules inopérable car localement avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) et traités par une première ligne de chimiothérapie. Tous les patients du groupe Alimta ont reçu des suppléments vitaminiques.

Il s'agissait d'une étude portant sur la survie globale, la borne supérieure du Hazard Ratio devant être inférieure à 1,11 à partir d'un modèle de Cox ne prenant en compte que l'effet traitement. Les critères secondaires étaient le temps jusqu'à progression, la survie sans progression, le taux de réponses objectives, la durée de la réponse, le temps jusqu'à échec du traitement, la qualité de vie et la toxicité.

Une analyse par la méthode de Rothmann basée sur des données historiques a été décidée en cours d'étude, dans laquelle HR<1,21 traduirait une efficacité au moins égale à 50% de celle observée avec le docétaxel lors de la comparaison historique aux soins de support.

Résultats d'efficacité :

D'après les critères d'analyse initialement programmés (marges fixes), les résultats ne permettent pas de conclure à une non-infériorité d'Alimta par rapport au docétaxel :

La borne supérieure du Hazard Ratio a été de 1,20 donc au-delà de la limite fixée dans le protocole.

L'analyse selon la méthode de Rothmann suggère que la quantité d'effet d'Alimta serait comprise entre 52% et 157% de celle du docétaxel.

Résultats de tolérance :

En comparaison au docétaxel, les effets indésirables hématologiques de grades III et IV ont été moins fréquents dans le groupe Alimta avec en particulier moins de neutropénies (5,3% et 40,2%) et des neutropénies fébriles (1,9% et 12,7%). La fréquence des autres effets indésirables de grades III et IV a été similaire dans les deux groupes, hormis l'élévation des transaminases hépatiques et les thrombopénies plus fréquentes dans le groupe Alimta et diarrhée, alopecie plus fréquentes dans le groupe docétaxel. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) d'Alimta en monothérapie ont été hématologiques, gastro-intestinaux, fatigue, éruption cutanée et desquamation.

2/ Résultats de l'analyse post-hoc :

L'objectif de cette analyse rétrospective était la recherche de l'existence d'une interaction entre l'efficacité d'Alimta et le type histologique de la tumeur (épidermoïde ou non) et si tel était le cas l'analyse de l'effet des chimiothérapies sur la survie globale et la survie sans progression selon le type histologique.

L'analyse 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 (Alimta) par rapport au docétaxel (Taxotère) en termes de survie globale et de survie sans progression ;
- dans le groupe des patients présentant une tumeur histologiquement de nature épidermoïde, une efficacité supérieure du docétaxel (Taxotère) par rapport à Alimta en termes de survie globale et de survie sans progression dans le groupe des patients présentant une tumeur histologiquement de nature épidermoïde ;
- une efficacité comparable du docétaxel (Taxotère) quel que soit le type histologique des tumeurs traitées.

Au vu de ces données, la prise en compte du type histologique a conduit à une modification du libellé d'indication d'Alimta en seconde ligne le restreignant aux patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde.

A cette occasion la commission souligne tout l'intérêt de la réalisation de cette analyse ciblée chez les patients ayant un carcinome non épidermoïde.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Intérêt de santé publique attendu

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en particulier chez les patients qui relèvent de l'indication de l'AMM (notamment, cancer non à prédominance épidermoïde), est important. En effet, ce cancer, dont la fréquence est relativement élevée, est responsable d'une forte morbi-mortalité.

L'amélioration de la prise en charge du cancer bronchique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO² sur la prise en charge du cancer). Malgré l'existence des possibilités thérapeutiques actuelles, il existe un besoin thérapeutique important en termes de santé publique dans cette pathologie dans la mesure où les patients sont rapidement en échec.

Cependant, les données actuellement disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas en l'état de considérer qu'ALIMTA puisse avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité liée au CBNPC par rapport aux thérapeutiques existantes. De plus, aucune donnée ne permet d'apprécier l'impact de cette spécialité en termes de qualité de vie.

Ainsi, la spécialité ALIMTA ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ALIMTA dans le traitement du CBNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique.

Le service médical rendu par Alimta est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, si l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde,

- en 1ère ligne de traitement et en association au cisplatine, Alimta n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à gemcitabine (GEMZAR).

- en 2ème ligne de traitement et en monothérapie, Alimta n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à docétaxel (TAXOTERE).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La chirurgie est le traitement de choix pour les stades précoces du CBNPC. Cependant, une grande proportion de patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce ne représente qu'environ 25 à 30%.

Le traitement standard de première intention des patients à un stade avancé de la maladie consiste à une bithérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à gemcitabine ou vinorelbine ou docétaxel ou paclitaxel. Le taux de survie à 1 an rapporté

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

avec ces traitements a été de 31% à 46% en fonction des études³. La bithérapie à base d'un sel de platine par rapport au cisplatine en monothérapie semble augmenter la survie globale et le temps jusqu'à échec du traitement d'environ 2 mois^{4 5}. Un traitement anti-angiogénique peut être associé à la chimiothérapie dans la forme non épidermoïde. Cependant, son utilisation semble limitée à des patients n'ayant pas de tumeur située au contact de gros vaisseaux thoraciques et n'ayant pas de métastases cérébrales.

Le pemetrexed (Alimta) associé à un sel de platine en première ligne représente une nouvelle option thérapeutique dans le type histologique non épidermoïde du CBNPC.

4.4. Population cible

La population cible d'Alimta est représentée par les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique non à petites cellules, dont l'histologie est à prédominance non-épidermoïde et qui relèvent d'une chimiothérapie de 1ère ou de 2ème ligne.

Les informations utilisées pour la calculer sont les suivantes :

La dernière estimation de l'incidence du cancer du poumon en France a été réalisée en 2005 par l'Institut de Veille Sanitaire et le réseau Francim, relevant 30 650 nouveaux cas par an (InVS, 2008).

Parmi eux, entre 80 et 85% sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000) (Blanchon, 2002), 25 440 nouveaux cas par an.

Lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à :

- 65% (16 536 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
- 35% (8 904 patients) les patients atteints d'un cancer de stade avancé localisé, éligibles à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (3 560 patients) et seront éligibles à un traitement systémique ;

Ainsi, 20 000 patients sont donc potentiellement éligibles à un traitement de 1ère ligne pour un cancer du poumon de stade IIIB et IV.

Plus de la moitié (53%) des CBNPC sont de type histologique à prédominance non épidermoïde,

Le nombre de patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique non à petites cellules, dont l'histologie est à prédominance non-épidermoïde et qui relèvent d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne est estimé à 10 600 par an.

Actualisation de la population cible en seconde ligne :

Parmi les patients en première ligne (10 600 patients), on estime à environ 60% (avis d'experts) le pourcentage de patients qui vont rechuter et devenir éligibles à une 2ème ligne de chimiothérapie pour un stade localement avancé ou métastatique, soit 6 400 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

³ Suresh Ramalingam and Chandra P. Belani. Systemic Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Future Directions. *The Oncologist* 2008;13(suppl 1):5–13.

⁴ Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465

⁵ Sandler A. B, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, Issue 1 (January), 2000: 122