

ALIMTA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

JUIN 2012

Marque de commerce : Alimta

Dénomination commune : Pemetrexed disodique

Fabricant : Lilly

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 100 mg et 500 mg

Ajout d'une indication reconnue à la Liste – Établissements – Médicament d'exception

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la Loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire une recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la Loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pemetrexed est un antinéoplasique de la classe des antagonistes des folates, inhibiteur de trois enzymes (la thymidylate synthase, la dihydrofolate réductase et la glycinamide ribonucléotide formyl transférase). Ces enzymes sont impliquées dans la synthèse des nucléotides, ultimement dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Le pemetrexed est actuellement inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements* à certaines conditions pour le traitement d'entretien du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique. La présente évaluation porte sur les deux indications suivantes :

- « en association avec le cisplatine pour le traitement initial des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade avancé ou métastatique qui présentent un bon indice de performance »;
- « en monothérapie comme option chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ».

En première intention, le traitement actuel consiste en l'association d'une platine (cisplatine ou carboplatine) au paclitaxel, à la gemcitabine ou à la vinorelbine tandis qu'en deuxième intention, le principal traitement comparateur est le docetaxel (Taxotere^{MC}). Il s'agit d'une réévaluation du pemetrexed pour chacune de ces indications par l'INESSS.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BREF HISTORIQUE

Jun 2009, octobre 2009 et juin 2010	Première intention de traitement du CPNPC Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique
Octobre 2007, juin 2008 et octobre 2009	Deuxième intention de traitement du CPNPC Avis de refus – Valeur thérapeutique
Décembre 2011	Traitement d'entretien du CPNPC Ajout d'une indication reconnue à la <i>Liste de médicaments – Établissements</i>

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Première intention de traitement

Lors des précédentes évaluations, la valeur thérapeutique du pemetrexed en association avec le cisplatine a été reconnue pour le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde de stade avancé ou métastatique. L'association pemetrexed/cisplatine a été jugée non inférieure à l'association gemcitabine/cisplatine quant à la survie globale et supérieure à l'association gemcitabine/cisplatine quant au profil d'innocuité. Cette conclusion était basée sur les résultats de l'étude de Scagliotti (2008).

La présente appréciation de la valeur thérapeutique porte principalement sur l'évaluation de la supériorité de l'association pemetrexed/cisplatine par rapport à celle combinant gemcitabine/cisplatine quant à la survie globale. À cet effet, l'étude de Scagliotti (2008) est réévaluée et la publication de Scagliotti (2011) s'ajoute à l'évaluation.

L'étude de Scagliotti (2008) est une étude de phase III à répartition aléatoire, réalisée chez 1 725 patients atteints d'un CPNPC au stade avancé ou métastatique non traité antérieurement. Cette étude a pour but de démontrer la non-infériorité de l'association pemetrexed/cisplatine par rapport à l'association gemcitabine/cisplatine relativement à la survie globale. Le critère de non-infériorité est défini par une différence de mortalité de 15 %, ce qui se traduit par un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) dont la borne supérieure de l'intervalle de confiance doit être inférieure à 1,176. Si le critère de non-infériorité est satisfait alors la supériorité est évaluée. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le stade de la maladie, l'indice fonctionnel de l'ECOG, la présence de métastases cérébrales, le diagnostic pathologique (histologique ou cytologique) et le centre d'investigation. Les résultats observés chez la population totale de l'étude démontrent que le pemetrexed est non inférieur et non supérieur à la gemcitabine quant à la survie globale (médiane de 10,3 mois contre 10,3 mois, RRI = 0,94, IC95 % : 0,84 à 1,05). Compte tenu de l'identification d'un état de résistance au pemetrexed démontré dans plusieurs études pour les CPNPC de type épidermoïde (Ceppi 2006, Sigmond 2003), une analyse non planifiée des résultats selon le type histologique a été réalisée. Les résultats concernant la survie globale sont les suivants :

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats de survie globale de l'analyse de sous-groupes selon le type histologique de l'étude de Scagliotti (2008)

Type histologique	Pemetrexed/ Cisplatine (médiane)	Gemcitabine/ Cisplatine (médiane)	RRI (IC95 %) ^a et valeur p
Adénocarcinome	12,5 mois	10,9 mois	0,84 (0,71 à 0,99) p = 0,03
Carcinome à grandes cellules	10,4 mois	6,7 mois	0,67 (0,48 à 0,96) p = 0,03
Non épidermoïde (adénocarcinome et carcinome à grandes cellules)	11,8 mois	10,4 mois	0,81 (0,70 à 0,94) p = 0,005
Épidermoïde	9,4 mois	10,8 mois	1,23 (1,00 à 1,51) p = 0,05

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

Les résultats démontrent que le pemetrexed est non inférieur à la gemcitabine pour la survie globale chez les sujets atteints d'un adénocarcinome ou d'un carcinome à grandes cellules. Concernant la reconnaissance de la supériorité du pemetrexed par rapport à la gemcitabine chez ces sujets, les éléments suivants ont été pris en considération :

- Le pemetrexed procure un gain de survie médiane globale de 1,4 mois par rapport à la gemcitabine pour un RRI de 0,81 (IC95 % : 0,70 à 0,94). L'intervalle de confiance ne croise pas la valeur « 1 », indiquant que la différence est statistiquement significative.
- Au moment de commencer l'étude, l'effet du pemetrexed selon le type histologique n'était pas connu. Il n'était donc pas pertinent de stratifier selon cette caractéristique.
- L'effet délétère du pemetrexed chez les personnes avec un CPNPC épidermoïde est démontré dans une étude réalisée en traitement d'entretien (Ciuleanu 2009), ainsi que dans une étude réalisée en deuxième intention de traitement (Scagliotti 2009). La plausibilité biologique de l'effet du pemetrexed selon le type histologique a aussi été appuyée par d'autres publications (Al-Saleh 2012, Ceppi 2006 et Standfield 2011).
- Des tests d'interaction ont été réalisés (Scagliotti 2009 et 2011). Les résultats statistiquement significatifs obtenus indiquent que l'effet du pemetrexed sur la survie globale varie en fonction du type histologique.

Cependant, deux limites méthodologiques sont évoquées :

- L'évaluation de la supériorité était prévue pour la population totale, mais ne l'était pas pour chacun des sous-groupes.
- La répartition aléatoire n'a pas été réalisée selon le type histologique. L'effet différentiel attribué au pemetrexed pourrait ne pas être lié au type histologique, mais à un ou plusieurs facteurs confondant non identifiés.

L'association pemetrexed/cisplatine a un meilleur profil d'innocuité que l'association gemcitabine/cisplatine. L'association contenant le pemetrexed entraîne moins d'ajustements de doses, d'effets indésirables de type hématologique de grade 3 ou 4, de fatigue et de neutropénies fébriles.

En conclusion, les membres du CSEMI et du CEPO reconnaissent à l'unanimité la valeur thérapeutique du pemetrexed en association avec le cisplatine pour le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique. Ils reconnaissent que l'association pemetrexed/cisplatine est non inférieure à l'association gemcitabine/cisplatine

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

quant à la survie globale. De plus, les membres sont d'avis que l'association comprenant le pemetrexed possède un profil d'innocuité favorable.

Quoique des limites méthodologiques liées à l'analyse de sous-groupes soient identifiées et que des réserves en découlent, la majorité des membres du CSEMI-CEPO reconnaissent que l'association pemetrexed/cisplatine est supérieure à l'association gemcitabine/cisplatine. Un gain de survie médiane globale de 1,4 mois chez les patients ayant un CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique et dont le type histologique est confirmé «adénocarcinome» ou «carcinome à grande cellules » a été observé. Cette position est appuyée sur les critères de plausibilité biologique propre à la molécule pour ce type de cancer ainsi que sur des données similaires rapportées dans d'autres études portant sur la même molécule utilisée à d'autres intentions de traitement du CPNPC. De plus, la majorité des membres sont d'avis qu'il faut favoriser une approche permettant un accès facilité à la molécule, considérant le profil d'innocuité favorable.

Deuxième intention de traitement

Lors des évaluations antérieures, la valeur thérapeutique du pemetrexed pour le traitement de deuxième intention du CPNPC de type non épidermoïde n'a pas été reconnue. Cette conclusion reposait sur les données de l'étude de Hanna (2004) et de l'analyse rétrospective de Scagliotti (2009).

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique du pemetrexed dans cette indication, les publications de Hanna (2004) et de Scagliotti (2009) ont été appréciées de nouveau. Les publications de Scagliotti (2011), de De Boer (2011) et de Chiappori (2010) s'ajoutent à l'évaluation.

L'étude de non-infériorité de Hanna (2004) est un essai à répartition aléatoire et contrôlé réalisé chez des patients ayant déjà été traités pour un CPNPC de stade avancé ou métastatique avec un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 par stratification selon certaines caractéristiques n'incluant pas le type histologique. Les patients recevaient 500 mg/m² de surface corporelle de pemetrexed ou 75 mg/m² de surface corporelle de docetaxel le premier jour de chaque cycle de 21 jours. L'objectif principal est d'évaluer l'effet du pemetrexed sur la survie globale. Le critère de non-infériorité dans l'analyse principale est défini par une différence de mortalité inférieure à 10 %, ce qui se traduit par un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) dont la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % doit être inférieure à 1,11. Une analyse des résultats selon le type histologique a été réalisée *a posteriori* (Scagliotti 2009). Les données concernant l'histologie ont été rapportées par les investigateurs, puis regroupées pour l'analyse statistique dans quatre groupes. Il n'y a pas eu de corrections pour tests multiples. Les résultats concernant la survie globale sont les suivants.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats de survie globale de l'étude de Hanna (2004) et de l'analyse de sous-groupe selon le type histologique de Scagliotti (2009)

Type histologique	Pemetrexed (médiane)	Docetaxel (médiane)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Population totale	8,3 mois	7,9 mois	0,99 (0,82 à 1,2)
Adénocarcinome	9,0 mois	9,2 mois	0,92 (0,69 à 1,22) p = 0,551
Carcinome à grandes cellules	12,8 mois	4,5 mois	0,27 (0,11 à 0,63) p = 0,003
Non-épidermoïde ^b	9,3 mois	8,0 mois	0,78 (0,61 à 1,00) p = 0,048
Épidermoïde	6,2 mois	7,4 mois	1,56 (1,08 à 2,26) p = 0,018

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Sous-groupe incluant les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules et les sujets dont l'histologie n'est pas spécifiée

Chez la population totale, les résultats révèlent une survie médiane globale de 8,3 mois avec le pemetrexed et de 7,9 mois avec le docetaxel, pour un RRI de 0,99 (IC95 % : 0,82 à 1,2). Quoique les courbes de survie soient juxtaposées, ces résultats démontrent que le pemetrexed ne satisfait pas au critère de non-infériorité. Selon la borne supérieure de l'intervalle de confiance, la mortalité pourrait être 10 % plus élevée avec le pemetrexed que le seuil prédéfini de 10 %. Ce seuil a d'ailleurs été controversé. C'est pourquoi une seconde analyse de la survie, basée sur une comparaison indirecte, a aussi été réalisée. Cette dernière utilise les données de l'étude de Shepherd (2000) comparant les meilleurs soins de support au docetaxel. Les résultats de l'analyse secondaire, selon un critère basé sur la *pourcentage efficacy method*, démontrent que le pemetrexed satisfait au critère de la non-infériorité. D'autres aspects de comparaison suggèrent, quant à eux, une certaine équivalence des molécules. La survie à un an est de 29,7 % pour les deux groupes.

Les résultats de l'analyse de sous-groupes suggèrent une différence de réponse clinique selon le type histologique. Les éléments suivants sont en faveur de la reconnaissance de la non-infériorité du pemetrexed par rapport au docetaxel chez les personnes avec un CPNPC non-épidermoïde :

- La survie médiane globale est de 9,3 mois dans le groupe recevant le pemetrexed et de 8,0 mois dans celui recevant le docetaxel, pour un RRI de 0,78 (IC95 % : 0,61 à 1,00).
- Au moment de commencer l'étude, l'effet du pemetrexed selon le type histologique n'était pas connu. Il n'était donc pas pertinent de stratifier selon cette caractéristique.
- L'effet délétère du pemetrexed chez les personnes avec un CPNPC épidermoïde est démontré dans une étude réalisée en traitement d'entretien (Ciuleanu 2009), ainsi que dans une étude réalisée en première intention de traitement (Scagliotti 2008). La plausibilité biologique de l'effet du pemetrexed selon le type histologique a aussi été appuyée par d'autres publications (Al-Saleh 2012, Ceppi 2006 et Standfield 2011).
- Des tests d'interaction ont été réalisés (Scagliotti 2009 et 2011). Les résultats statistiquement significatifs obtenus indiquent que l'effet du pemetrexed sur la survie globale varie en fonction du type histologique.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'analyse de sous-groupes augmente la probabilité de commettre une erreur de type 1. Pour diminuer celle-ci en évaluant la non-infériorité, il aurait été prudent d'utiliser un niveau de confiance plus élevé. Par exemple, l'utilisation d'un intervalle de confiance à 99 % donne une borne supérieure à 1,08 afin de démontrer la non-infériorité définie par une différence de mortalité de 10 %. Le résultat observé chez les patients avec un CPNPC non-épidermoïde (RRI de 0,78 (IC95 % : 0,61 à 1,00)) permet de reconnaître la non-infériorité même à ce niveau de confiance.

Toutefois, des limites méthodologiques sont évoquées :

- Il s'agit d'une analyse de sous-groupes non planifiée réalisée *a posteriori*.
- La répartition aléatoire n'a pas été réalisée selon le type histologique. L'effet différentiel attribué au pemetrexed pourrait ne pas être lié au type histologique, mais à un ou plusieurs facteurs confondants non identifiés.
- Il n'y a pas eu de corrections pour tests multiples.
- Comme l'analyse primaire utilise une méthodologie plus acceptable que l'analyse secondaire de nature indirecte, la démonstration de la non-infériorité sur la population totale avec l'analyse primaire aurait facilité l'appréciation de l'analyse de sous-groupes.

Le profil d'innocuité du pemetrexed est meilleur que celui du docetaxel. Les résultats de l'étude de Hanna révèlent que le pemetrexed entraîne moins de neutropénies (5,3 % contre 40,2 %), de neutropénies fébriles (1,9 % contre 12,7 %), de neutropénies associées à des infections (0 % contre 3,3 %), d'hospitalisations en lien avec une fièvre neutropénique (1,5 % contre 13,4 %) et d'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire (2,6 % contre 19,2 %) que l'utilisation du docetaxel à la dose de 75 mg/m² de surface corporelle le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Afin de réduire les effets indésirables causés par le docetaxel, ce dernier est parfois administré à raison de 25 mg/m² de surface corporelle chaque semaine. Comme l'efficacité du docetaxel à cette posologie n'est pas clairement démontrée, les membres ne peuvent cautionner cette pratique.

L'étude de De Boer est un essai clinique à répartition aléatoire. Son but est de comparer l'efficacité et l'innocuité du pemetrexed à celles de l'association pemetrexed et vandetanib. L'étude de Chiappori est également un essai clinique à répartition aléatoire. Elle vise à comparer l'efficacité et l'innocuité du pemetrexed à celles de l'association pemetrexed et enzastaurin. Ces études ne sont pas jugées pertinentes pour déterminer la valeur thérapeutique du pemetrexed car elles ne comparent pas le pemetrexed à un traitement standard reconnu. De plus, tous les patients reçoivent du pemetrexed, ce qui ne permet pas de dégager les bénéfiques qui lui sont attribuables. De surcroît, elles n'ont pas été réalisées exclusivement chez des patients atteints d'un CPNPC de type non épidermoïde.

En conclusion, quoique plusieurs réserves aient été soulevées, les membres du CSEMI-CEPO reconnaissent majoritairement que le pemetrexed est non inférieur au docetaxel quant à la survie globale chez les personnes avec un CPNPC non-épidermoïde. Cette position est appuyée sur les critères de plausibilité biologique propre à la molécule pour ce type de cancer ainsi que sur des données similaires rapportées dans d'autres études portant sur la même molécule, mais à d'autres intentions de traitement du CPNPC. De plus, les membres considèrent que les changements intrinsèques de la pratique oncologique, à la suite des résultats des études cliniques, ne permettraient pas d'évaluer l'effet du pemetrexed dans un essai clinique à répartition aléatoire chez des personnes avec un CPNPC non épidermoïde pour

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des raisons éthiques. De plus, considérant la reconnaissance de cette indication dans moult juridictions, il est peu ou pas probable que ce type d'étude soit réalisée, puisque jugée non pertinente. Prenant en compte l'intention de traitement visée, ils sont d'avis que le profil d'innocuité différentiel du pemetrexed doit aussi être pris en compte dans la balance à accorder à la non-infériorité de celui-ci.

Au final, les membres sont d'avis que le pemetrexed satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Première intention de traitement

En première intention de traitement, le pemetrexed s'administre par perfusion intraveineuse à raison de 500 mg/m² de surface corporelle le premier jour de chaque cycle de 21 jours en association avec le cisplatine. Chez un adulte de taille moyenne, le coût du pemetrexed en association avec le cisplatine par cycle de traitement est de ■■■. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui des traitements associant une platine (cisplatine ou carboplatine) au placlitaxel, à la gemcitabine ou à la vinorelbine (76 \$ à 280 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pemetrexed comparativement à la gemcitabine tous deux administrés en association avec le cisplatine, pour la première intention de traitement des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique qui présentent un bon indice de performance. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon quatre états soit, la survie sans progression de la maladie, la réponse au traitement, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de trois ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude de Scagliotti (2008);
- inclut les valeurs d'utilité provenant des études de Nafees (2006) et de Pimental (2005);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, ceux des tests de laboratoire, ceux du traitement des effets indésirables jugés significatifs, les coûts des meilleurs soins de soutien nécessaires avant et à la suite de la progression de la maladie ainsi que ceux des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pemetrexed comparativement à la gemcitabine tous deux administrés en association avec le cisplatine, pour la première intention de traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, de type adénocarcinome ou carcinome à grandes cellules, au stade localement avancé ou métastatique

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient^a
Pemetrexed/Cisplatine	■	■	■ \$ ^b
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre ■ \$/QALY gagné et ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné		
INESSS			
Ratio coût-efficacité différentiel	> 35 000 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	> 75 000 \$/QALY gagné		

a Selon la perspective d'un ministère de la santé sur un horizon temporel de trois ans

b Signifie que l'usage du pemetrexed engendrerait des coûts additionnels moyens de ■ \$ par patient sur un horizon temporel de trois ans selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé

Le scénario de base du modèle soumis par le fabricant porte sur la population totale à l'étude, ainsi que sur quatre sous-groupes incluant des types histologiques différents. Les experts étant d'avis que l'usage du pemetrexed serait limité aux patients dont le type histologique confirmé est l'adénocarcinome ou le carcinome à grandes cellules, les résultats du scénario portant sur les données combinées de ces deux sous-groupes ont été retenus aux fins de l'analyse.

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et la validité ou l'interprétation des résultats, soit :

- les données de survie globale générées par le modèle;
- les données d'utilité pour les états de survie avant ou après la progression de la maladie;
- la prise en compte des coûts liés aux traitements subséquents.

Premièrement, la survie globale moyenne différentielle générée par le modèle ■ est supérieure à la valeur médiane différentielle de 1,4 mois obtenue dans l'étude de Scagliotti (2008) pour les sujets dont l'histologie est l'adénocarcinome ou le carcinome à grandes cellules. Par conséquent, une part d'incertitude clinique entoure la durée réelle moyenne du gain en survie globale possible avec le pemetrexed. De façon conservatrice, l'INESSS considère un scénario selon lequel le différentiel de survie modélisé, pour les patients dont le type histologique est l'adénocarcinome ou le carcinome à grandes cellules, doit se rapprocher de la valeur médiane de 1,4 mois observée dans l'étude clinique de Scagliotti. En prenant en considération ce facteur, le ratio se trouve affecté à la hausse.

Deuxièmement, les valeurs d'utilité pour les états de survie avant et après la progression de la maladie pour les patients traités n'ont pas été obtenues auprès des sujets inclus dans l'étude de Scagliotti (2008). En effet, ces valeurs ont été recueillies dans un contexte de deuxième

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

intention de traitement du CPNPC. Cependant, il est difficile d'estimer l'effet de ce facteur sur le ratio coût-utilité différentiel.

Troisièmement, le scénario de base du fabricant ne tient pas compte de la proportion des patients recevant des traitements subséquents, ni des coûts qui y sont liés. Or, selon les experts consultés par l'INESSS, si le pemetrexed était inscrit, il constituerait le premier choix pour la première intention de traitement des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde, à type histologique confirmé, au stade localement avancé ou métastatique qui présentent un bon indice de performance. Par conséquent, ils estiment qu'il est raisonnable de penser qu'environ 30 % à 40 % des patients traités par le pemetrexed en première intention de traitement recevraient ultérieurement de la chimiothérapie en deuxième intention de traitement à la suite de la progression de leur maladie. En considérant les coûts induits par les traitements subséquents, le ratio coût-utilité différentiel de base se trouve affecté à la hausse.

En conclusion, selon l'INESSS, à l'exclusion des hypothèses sur les valeurs d'utilité et sur les coûts non considérés dans le modèle, lorsqu'on considère l'incertitude sur les données de survie globale, le ratio coût-utilité est estimé à plus de 75 000 \$/QALY gagné. Il pourrait être plus élevé si on y intègre les coûts supplémentaires. Ainsi, lorsque l'ampleur modeste du bénéfice démontré et l'incertitude qui y est associée sont mis en relation avec les coûts de traitement, le pemetrexed ne représente pas une option de traitement jugée efficiente. Dans ce cas, l'INESSS est d'avis que, pour cette indication, le pemetrexed ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Deuxième intention de traitement

En deuxième intention de traitement, le pemetrexed s'administre en monothérapie à la même posologie que pour le traitement de première intention. Chez un adulte de taille moyenne, le coût du pemetrexed par cycle de traitement est de ■■■ \$. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui du docetaxel à la dose de 75 mg/m² de surface corporelle le premier jour de chaque cycle de 21 jours (682 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pemetrexed comparativement au docetaxel, à l'erlotinib ou aux meilleurs soins de soutien pour la deuxième intention de traitement des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique qui présentent un bon indice de performance. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon quatre états soit, la réponse au traitement, la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès.
- porte sur un horizon temporel de trois ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude de Hanna (2004) et de Scagliotti (2009) pour la comparaison entre le pemetrexed et le docetaxel administré toutes les trois semaines; de l'étude de Shepherd (2000) pour la comparaison entre le docetaxel administré toutes les trois semaines et les meilleurs soins de soutien et de l'étude de Shepherd (2005) pour la comparaison entre l'erlotinib et les meilleurs soins de soutien;
- inclut les valeurs d'utilité provenant des données obtenues dans la documentation scientifique, principalement de l'étude de Nafees (2006);

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et ceux de leur administration, des tests de laboratoire, les coûts de la prémédication, du traitement des effets indésirables jugés significatifs, des meilleurs soins de soutien et des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

Les résultats du scénario de base du fabricant indiquent que le pemetrexed procure un gain de survie équivalent à ■■■ mois de qualité de vie optimale en comparaison avec le docetaxel administré toutes les trois semaines à des coûts moyens totaux additionnels de ■■■ \$ par personne. Le ratio coût-utilité différentiel qui en découle est donc de ■■■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS ce résultat ne peut être considéré. En effet, les membres du CSEMI et du CEPO reconnaissent que le pemetrexed est non inférieur au docetaxel quant à la survie globale dans cette indication. Ainsi, le bénéfice incrémental de survie ne peut être retenu. Cependant, les membres reconnaissent le profil d'innocuité favorable du pemetrexed. En conséquence, les membres sont d'avis que cet avantage ainsi que les coûts de traitement des effets indésirables jugés significatifs doivent être pris en compte. Dans ce contexte, il est jugé pertinent d'effectuer une analyse coût-conséquences permettant de mettre en parallèle les bénéfices du pemetrexed et du docetaxel, leurs données d'innocuité ainsi que les coûts de traitement pertinents.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences comparant le pemetrexed et le docetaxel pour le traitement de deuxième intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique

	Résultats de l'analyse Pemetrexed c. docetaxel	Appréciation de l'INESSS
Bénéfices cliniques démontrés par le pemetrexed en comparaison avec le docetaxel		
Différentiel de survie sans progression et RRI (Scagliotti 2009)	0,1 mois RRI = 0,82 (IC95 % : 0,66 à 1,02) p = 0,076	Pemetrexed jugé non inférieur au docetaxel
Différentiel de survie globale et RRI (Scagliotti 2009)	1,3 mois RRI = 0,78 (IC95 % : 0,61 à 1,00) p = 0,048	
Innocuité et qualité de vie		
Répercussions cliniques des effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage moins élevé de neutropénies fébriles : 2 % c. 13 %, p < 0,001 (Hanna 2004) - Aucune différence en ce qui concerne les thrombocytopénies et l'anémie (Hanna 2004) - Pourcentage plus élevé de personnes avec augmentation de l'alanine amino-transférase (ALT) - Survie sans toxicité de grade III ou IV (Pujol 2007) : Gain de 0,8 mois RRI=0,60 (IC95 % : 0,50 à 0,72), p < 0,0001 - Le docetaxel s'administre parfois aux semaines à une plus petite dose dans le but d'accroître la tolérabilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction des neutropénies fébriles et des hospitalisations qui en découlent reconnue - Risque plus élevé d'augmentation de l'ALT reconnu - Résultats de survie sans toxicité ne permettant pas de démontrer la supériorité du pemetrexed en matière d'innocuité, mais concordant avec l'opinion des experts consultés sur l'avantage observé en clinique avec le pemetrexed - Incertitude entourant les bénéfices non démontrés associés à l'usage du docetaxel administré toutes les semaines
Données de qualité de vie	Aucune différence significative selon l' <i>Average Symptom Burden Index</i> (ASBI)	Bien qu'aucune différence ne soit démontrée, les avantages associés à la tolérabilité avec le pemetrexed permettent de lui reconnaître un bénéfice sur la qualité de vie.
Coûts liés aux médicaments		
Coût du traitement en médicaments (pour 21 jours)	■ \$ (pemetrexed) c. 682 \$ (docetaxel)	Pemetrexed ■ fois plus coûteux
Selon modèle pharmacoéconomique, scénario du fabricant (horizon temporel 3 ans)		
Coût moyen du traitement en médicaments	■ \$ (pemetrexed) c. ■ \$ (docetaxel)	Pemetrexed ■ fois plus coûteux sur la composante principale des coûts totaux considérés
Coûts moyens en traitements médicamenteux autres	■ \$ (groupe pemetrexed) c. ■ \$ (groupe docetaxel)	Docetaxel 2 fois plus coûteux, mais coût proportionnellement inférieur au coût moyen du traitement en médicaments
Coûts moyens associés au traitement des effets indésirables	■ \$ (groupe pemetrexed) c. ■ \$ (groupe docetaxel)	Docetaxel 6 fois plus coûteux, mais coût proportionnellement inférieur au coût moyen du traitement en médicaments
RRI Rapport des risques instantanés		

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ainsi, selon l'INESSS, bien que les bénéfices cliniques démontrés sur la survie globale soient semblables entre le pemetrexed et le docetaxel, plusieurs autres conséquences positives en faveur du pemetrexed sont observées. Le fait que l'incidence de neutropénies fébriles soit moins élevée avec le pemetrexed est un avantage du point de vue du patient et permet de réduire les coûts de prise en charge de cet effet indésirable grave, notamment ceux associés à l'hospitalisation. Aussi, bien que les données de qualité de vie ne permettent pas de constater un bénéfice avec le pemetrexed par rapport au docetaxel, vu son profil d'innocuité favorable, les membres sont d'avis de lui reconnaître un bénéfice sur la qualité de vie. Malgré ces éléments, considérant l'absence de supériorité du pemetrexed en comparaison avec le docetaxel quant à la survie globale, cette analyse coût-conséquences ne permet pas de justifier, selon l'INESSS, le coût d'acquisition très élevé du pemetrexed par rapport à celui du docetaxel.

Par ailleurs, une analyse présentée par le fabricant fait état de la comparaison du pemetrexed contre les meilleurs soins de soutien. Les résultats de cette analyse suggèrent que le pemetrexed procure un gain de survie équivalent à ■■■ mois de qualité de vie optimale à des coûts moyens totaux additionnels de ■■■ \$ par personne. Le ratio coût-utilité différentiel qui en découle est donc estimé à ■■■ \$/QALY gagné. Malgré les limites associées à cette comparaison indirecte, l'INESSS est d'avis que le pemetrexed représente une option de traitement coût-efficace en comparaison avec les meilleurs soins de soutien. Sur cette base, dans le contexte où le pemetrexed présente des bénéfices semblables à ceux du docetaxel avec un profil d'innocuité favorable, les membres sont d'avis qu'il est judicieux de recommander l'inscription du pemetrexed pour les patients qui seraient non éligibles au docetaxel. En effet, dans cette situation, le comparateur serait les meilleurs soins de soutien. Ainsi, dans ce cas, le pemetrexed satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de deuxième intention du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les conséquences de l'inscription du pemetrexed sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement de première et de deuxième intention du CPNPC par le pemetrexed entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

En première intention de traitement, le pemetrexed s'administre uniquement au jour 1 de chaque cycle de 21 jours tandis que la gemcitabine s'administre aux jours 1 et 8. Par conséquent, l'usage de l'association pemetrexed-cisplatine permettrait de réduire le temps consacré aux déplacements et celui passé dans une clinique d'hémo-oncologie, deux éléments qui ont des répercussions positives pour les patients et leurs aidants. L'administration moins fréquente du pemetrexed entraîne également des avantages pour le système de santé, car elle permet une réduction de l'utilisation des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration de l'association comprenant la gemcitabine. Par ailleurs, comme le pemetrexed entraîne moins de neutropénies fébriles que la gemcitabine, un effet indésirable grave qui nécessite une hospitalisation de quelques jours, son usage contribuerait

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

au bien-être du patient, mais aussi à réduire l'utilisation des ressources humaines et hospitalières.

En deuxième intention de traitement du CPNPC, les choix sont limités. Le principal traitement comparateur est le docetaxel. Comme toutes les taxanes, il est difficile à tolérer car il cause notamment plusieurs effets indésirables de type hématologique. Afin d'accroître la tolérabilité du patient au docetaxel, il est parfois administré à la dose de 25 mg/m² de surface corporelle chaque semaine. Cependant, l'efficacité du médicament à cette posologie n'est pas clairement démontrée. Le pemetrexed possède un meilleur profil d'innocuité que le docetaxel. Il cause moins d'effets indésirables de type hématologique, notamment les neutropénies fébriles, un effet indésirable grave qui peut nécessiter une hospitalisation de quelques jours. En conséquence, l'usage du pemetrexed en deuxième intention de traitement contribuerait à réduire l'utilisation des ressources humaines et hospitalières.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente, d'une part, un impact budgétaire pour le remboursement du pemetrexed pour le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique et, d'autre part, un impact budgétaire pour le traitement de deuxième intention du CPNPC non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les deux analyses sont basées sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes.

Pour la première intention de traitement, le fabricant estime que des parts de marché de [REDACTED] par année seraient détenues par le pemetrexed au cours des trois premières années. Ces parts proviendraient entièrement des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde recevant des traitements [REDACTED]. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de [REDACTED] cycles de 21 jours pour tous les traitements de première intention.

Pour la deuxième intention de traitement, le fabricant estime que des parts de marché de [REDACTED] par année seraient détenues par le pemetrexed au cours des trois premières années. Ces parts proviendraient des patients atteints de CPNPC non épidermoïde recevant [REDACTED]. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de [REDACTED] cycles de 21 jours pour tous les traitements de deuxième intention.

Le pemetrexed est actuellement inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement d'entretien des patients atteints de CPNPC de type non épidermoïde au stade avancé ou métastatique ayant reçu 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention avec un doublet à base de platine, sans pemetrexed. Cet aspect a été considéré dans les estimations.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'ajout d'Alimta^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention et de deuxième intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade avancé ou métastatique, considérant que le pemetrexed est déjà inscrit pour le traitement d'entretien

Scénario	An 1	An 2	An 3	Total	
Fabricant	Première intention de traitement				
	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé			\$
		Pour trois ans, scénario le plus faible			\$
	Deuxième intention de traitement				
	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé			\$
		Pour trois ans, scénario le plus faible			\$
INESSS ^a	Établissements	5 247 740 \$	6 245 411 \$	7 248 784 \$	18 741 935 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé			24 009 612 \$
		Pour trois ans, scénario le plus faible			11 144 384 \$

a Représente l'impact budgétaire de l'ajout d'Alimta en première et deuxième intention de traitement, selon les indications reconnues, considérant que le pemetrexed est déjà inscrit pour le traitement d'entretien

Le scénario retenu par l'INESSS se base sur un usage unique de traitement soit, en première intention, en traitement d'entretien ou en deuxième intention au cours de la vie de chaque patient atteint de CPNPC non épidermoïde. Par conséquent, un scénario global a été jugé utile pour estimer l'impact de l'ajout simultané de deux indications reconnues au pemetrexed en première et en deuxième intention de traitement, et ce, pour les trois premières années, tout en tenant compte de la présence à la *Liste de médicaments – Établissements* du pemetrexed pour le traitement d'entretien du CPNPC non épidermoïde.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 18,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années. De surcroît, si le pemetrexed devait être utilisé chez tous les patients qui auraient autrement reçu du docetaxel pour le traitement de deuxième intention, une augmentation globale de 25,3 M\$ des coûts de traitement du CPNPC non épidermoïde pourrait être observée pour la même période sur le budget des établissements.

RECOMMANDATIONS

Première intention de traitement

Après délibération, les éléments suivants ont permis à l'INESSS de formuler la recommandation.

- La valeur thérapeutique du pemetrexed en association avec le cisplatine pour le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique est reconnue. L'association pemetrexed et cisplatine entraîne un gain de survie globale de 1,4 mois comparativement à l'association gemcitabine et cisplatine.
- Les options de traitement sont des chimiothérapies à visée palliative dont la toxicité hématologique est supérieure à celle du pemetrexed.
- Le coût de traitement avec le pemetrexed est plus élevé que celui de ses comparateurs.
- La relation entre le coût et l'efficacité de l'association pemetrexed et cisplatine n'est pas jugée avantageuse lorsque comparée à l'association gemcitabine et cisplatine.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le pemetrexed entraîne des avantages pour le patient, car il est mieux toléré et son administration requiert moins de déplacements à la clinique d'hémo-oncologie. Il entraîne également des avantages pour le système de santé en réduisant l'utilisation des ressources humaines et hospitalières.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Alimta^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ en association avec une platine, pour le traitement de première intention d'un cancer du poumon non à petites cellules, non épidermoïde, au stade avancé ou métastatique, chez les personnes qui présentent un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La durée maximale de traitement est de 6 cycles;

Deuxième intention de traitement

Après délibération, les éléments suivants ont permis à l'INESSS de formuler la recommandation.

- La valeur thérapeutique du pemetrexed pour le traitement de deuxième intention du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique est reconnue. Il est jugé non inférieur au docetaxel quant à la survie globale et son profil d'innocuité est meilleur.
- Le docetaxel est une chimiothérapie qui entraîne de fréquents effets indésirables qui freinent son usage, notamment des neutropénies graves. Le docetaxel est parfois administré à une plus faible dose chaque semaine afin d'accroître sa tolérabilité. Toutefois, à cette dose, son efficacité n'est pas clairement démontrée.
- Le coût de traitement avec le pemetrexed est plus élevé que celui du docetaxel.
- La relation entre le coût et l'efficacité du pemetrexed comparativement au docetaxel n'est pas jugée avantageuse. Cependant, les patients qui ne peuvent recevoir le docetaxel reçoivent les meilleurs soins de soutien. Lorsque comparé à ces derniers, le pemetrexed est une option de traitement efficiente.
- L'ajout d'une indication reconnue pour le traitement de deuxième intention a des conséquences positives. Le pemetrexed entraîne des avantages pour le patient, car il est mieux toléré que le docetaxel et son administration requiert moins de déplacements à la clinique d'hémo-oncologie comparativement à une administration hebdomadaire du docetaxel. Il entraîne également des avantages pour le système de santé en réduisant l'utilisation des ressources humaines et hospitalières.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Alimta^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de deuxième intention du CPNPC non épidermoïde de stade avancé ou métastatique. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de chimiothérapie de deuxième intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde de stade avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - non éligibles au docetaxel;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est \leq à 2;
 - qui ont reçu un doublet à base de sel de platine en première intention;

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- qui n'ont pas reçu de pemetrexed en traitement de première intention ou en traitement d'entretien.

Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

Traitement d'entretien

Conséquemment à l'ajout d'une indication reconnue en première intention de traitement et en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de modifier l'indication reconnue pour le traitement d'entretien du CPNPC non épidermoïde de stade avancé ou métastatique d'Alimta^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*. L'indication reconnue serait modifiée comme suit :

- ◆ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules, non épidermoïde, au stade avancé ou métastatique sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de platine **ne comprenant pas le pemetrexed** et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Al-Saleh K, Quinton C et Ellis PM.** Role of pemetrexed in advanced non-small lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19(1): e9-e15.
- **Cepi P, Volante M, Saviozzi S, et coll.** Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107(7): 1589-96.
- **Chiappori A, Bepler G, Barlesi F, et coll.** Phase II, double-blind, randomized study of enzastaurin plus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5(3):369-75.
- **Ciuleanu T, Brodowicz T, Belani C, et coll.** Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40.
- **de Boer RH, Arrieta O, Yang CH, et coll.** Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(8):1067-1074.
- **Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et coll.** 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.
- **Nafees B, Stafford M, Dewilde S, et coll.** Health state utilities for non-small cell lung cancer. *UBC* 2006. Report No: M2-2873.
- **Pimental F, Szczepura A, Thomas M, Frimodt-Moller B, Belger M, Watkins J, et coll.** Quality-of-life (QoL) measures in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and their association with treatment choices across 5 European countries: Preliminary data from the ACTION study. *ASCO Meeting Abstracts* 23[16S]. 2005.
- **Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et coll.** Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cells lung cancer (NSCLC) : A risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2(5): 397-401.
- **Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et coll.** Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(1): 64-70.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et coll.** The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14(3):253-63.
- **Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J, et coll.** 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.
- **Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et coll.** Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2000, 18(10): 2095-2103
- **Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et coll.** Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-32.
- **Sigmond J, Backus HH, Wouters D, et coll.** Induction of resistance to the multitargeted antifolate pemetrexed (Alimta) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(3): 431-8.
- **Standfield L, Weston AR, Barraclough H, et coll.** Histology as a treatment effect modifier in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of the evidence. *Respirology* 2011; 16(8): 1210-1220.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).