MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ALIMTA®

Pemetrexed disodique pour injection

100 mg ou 500 mg de pemetrexed par fiole

Agent antinéoplasique

Date de révision :
24 septembre 2010

© Eli Lilly Canada Inc.
3650 Danforth Avenue
Toronto (Ontario)
M1N 2E8
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 140255

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 18
SURDOSAGE 24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 24
CONSERVATION ET STABILITÉ 26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 27

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 28

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 28
ESSAIS CLINIQUES 29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 47
TOXICOLOGIE 48
BIBLIOGRAPHIE 52

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 54

ALIMTA®

Pemetrexed disodique pour injection
100 mg ou 500 mg de pemetrexed par fiole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants*
Intraveineuse	Poudre lyophilisée/ 100 mg ou 500 mg de pemetrexed par fiole	Mannitol

**Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mésothéliome pleural malin
ALIMTA (pemetrexed disodique) en association avec le cisplatine est indiqué comme traitement de première intention du mésothéliome pleural malin chez les sujets qui ont une tumeur non résécable ou qui ne peuvent subir une chirurgie à visée curative.

Première intention – Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde – association avec le cisplatine
ALIMTA (pemetrexed disodique) en association avec le cisplatine est indiqué pour le traitement initial des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique qui présentent une bonne capacité fonctionnelle. Voir la partie II : ESSAIS CLINIQUES.

Traitement d'entretien – Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde - monothérapie
ALIMTA (pemetrexed disodique) en monothérapie est indiqué pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique qui présentent une bonne capacité fonctionnelle sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention avec un doublet à base de platine, sans pemetrexed. Voir la partie II : ESSAIS CLINIQUES.

Deuxième intention – Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde - monothérapie
ALIMTA (pemetrexed disodique) en monothérapie est indiqué comme option thérapeutique chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. L'approbation est fondée sur la similarité du

taux de réponse, du taux médian de survie et du taux de survie à 1 an entre ALIMTA et le docétaxel pour l'ensemble de la population à l'étude. Voir la partie II : ESSAIS CLINIQUES.

Gériatrie (> 65 ans) :
L'innocuité et l'efficacité d'ALIMTA chez les personnes âgées ont été établies (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et la partie II – ESSAIS CLINIQUES).

Pédiatrie (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité d'ALIMTA chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au pemetrexed ou à l'un des ingrédients du produit. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Vaccin concomitant contre la fièvre jaune (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- ALIMTA (pemetrexed disodique) doit être administré seulement par un médecin expérimenté dans la chimiothérapie du cancer et la prise en charge des effets toxiques qui y sont associés ou sous la supervision d'un tel médecin.
- Hépatotoxicité : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire.

Carcinogenèse et mutagenèse
Le pemetrexed n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité. Le pemetrexed s'est révélé clastogène au cours de tests *in vivo* sur des micronoyaux réalisés sur des cellules de moelle osseuse de souris, mais n'a pas exercé d'effet mutagène dans une batterie de tests *in vitro* (test d'Ames, test sur des cellules ovariennes de hamster chinois). L'administration de doses i.v. ≥ 0,1 mg/kg/jour à des souris mâles (environ 1/1 666 de la dose recommandée en mg/m^2 chez l'humain) a entraîné une baisse de la fertilité, une hypospermie et une atrophie testiculaire. Étant donné que le pemetrexed peut entraîner une infertilité irréversible, on recommande aux hommes de demander des conseils sur le stockage de sperme avant de commencer le traitement. Voir la partie II : section TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire
Aucune étude clinique approfondie de l'intervalle QT/QTc n'a été menée afin d'exclure l'effet d'ALIMTA sur l'allongement de l'intervalle QT. Les ECG réalisés régulièrement durant les essais cliniques n'ont pas mis en évidence de problèmes particuliers relatifs à un allongement de l'intervalle QT. Des événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux graves, notamment infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire, ont été signalés peu souvent lors des essais cliniques portant sur ALIMTA et habituellement lorsque ce produit est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez qui ces effets

ont été signalés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

Gastro-intestinale

Les stomatites, les nausées, les vomissements et la diarrhée sont courants chez les patients qui reçoivent ALIMTA avec ou sans cisplatine. Dans de rares cas, les effets toxiques gastro-intestinaux peuvent entraîner une déshydratation grave. Les toxicités gastro-intestinales devraient être traitées énergiquement (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Toxicités non hématologiques).

Hépatique/biliaire

Une toxicité hépatobiliaire grave et de rares cas d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort ont été signalés avec ALIMTA en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques lors des essais cliniques. Dans certains cas, des facteurs de risque sous-jacents de survenue d'une toxicité hépatique comprenant des métastases hépatiques ou une hépatopathie étaient présents. Aucun lien de causalité n'a été établi entre ALIMTA et ces effets.

Hématologique

ALIMTA peut causer une myélosuppression, se traduisant par une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie (ou pancytopénie) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES); la myélosuppression est habituellement la toxicité limitant la dose (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Surveillance et examens de laboratoire et réductions posologiques recommandées). Dans les essais cliniques, le sepsis, qui dans certains cas était mortel, est survenu chez environ 1 % des patients. Les réductions de la dose pour les cycles subséquents dépendront du nombre absolu de neutrophiles (NAN) le plus bas (nadir), de la numération plaquettaire et de la toxicité non hématologique maximale observés au cours du cycle précédent (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Réductions posologiques recommandées).

Au cours de l'essai clinique de phase 3 sur le mésothéliome, la toxicité globale et les effets toxiques hématologiques et non hématologiques de grade 3 ou 4 – neutropénie, neutropénie fébrile et infection accompagnée de neutropénie de grade 3 ou 4 – étaient moins marqués si une prémédication par acide folique et vitamine B_{12} avait été administrée. Par conséquent, il faut indiquer aux patients traités par ALIMTA de prendre de l'acide folique et de la vitamine B_{12} en même temps qu'ALIMTA comme mesure préventive pour réduire les effets toxiques inhérents à la chimiothérapie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Immunologique

Des cas d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, ont été signalés chez des patients traités par ALIMTA.

Rénale

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été signalés lors de traitement par ALIMTA en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. La plupart des patients chez qui des effets rénaux graves ont été observés présentaient des facteurs de risque sous-jacents de survenue de manifestations rénales, y compris une déshydratation et une hypertension ou un diabète préexistants. Aucun lien de causalité n'a été établi entre ALIMTA et ces effets.

Respiratoire

Des cas de pneumonie interstitielle accompagnée d'insuffisance respiratoire, ayant parfois entraîné la mort, ont été signalés lors des essais cliniques. Il faut interrompre le traitement par ALIMTA et entreprendre une évaluation rapidement chez les patients ayant une dyspnée progressive et de la toux.

Des cas de pneumonie radiothérapique ont été signalés avant, pendant ou après le traitement par ALIMTA.

Peau

De rares cas d'épidermolyse bulleuse congénitale, ayant parfois entraîné la mort, ont été signalés notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique

Les effets indésirables liés à ALIMTA observés lors des essais cliniques étaient réversibles. Une éruption cutanée a été signalée chez des patients n'ayant pas été prétraités par un corticostéroïde. Une prémédication par la dexaméthasone (ou un produit équivalent) réduit l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une dermatite de rappel a été signalée chez des patients sous ALIMTA ayant déjà reçu une radiothérapie. La gravité des symptômes peut aller de la dermatite légère à la nécrose (voir Barlesi *et al*, Hureaux *et al* dans la BIBLIOGRAPHIE).

Troisième secteur liquidien

L'effet sur ALIMTA d'un troisième secteur liquidien, constitué par un épanchement pleural ou ascitique, n'est pas bien défini. Une étude de phase 2 portant sur l'emploi d'ALIMTA chez 31 patients ayant des tumeurs solides et présentant un troisième secteur liquidien stable suggère qu'il n'y a pas de différence entre les concentrations plasmatiques normalisées selon la dose ni la clairance d'ALIMTA chez ces patients et chez ceux pour qui aucun épanchement n'a été prélevé. De faibles taux d'ALIMTA pouvaient être décelés dans le troisième secteur liquidien après plusieurs cycles. Un drainage du troisième secteur liquidien devrait être envisagé, bien qu'il puisse ne pas être nécessaire, avant l'administration d'ALIMTA.

Populations particulières

Femmes enceintes :

ALIMTA peut causer des anomalies fœtales s'il est administré à une femme enceinte. Voir la partie II : section TOXICOLOGIE. Les femmes enceintes étaient exclues des études cliniques sur ALIMTA. Les femmes en âge de procréer devraient passer un test de grossesse sanguin dont le résultat devra être négatif avant le traitement par ALIMTA et il faut leur conseiller d'éviter de devenir enceintes durant le traitement. Il convient de recommander aux femmes d'utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter de devenir enceintes pendant le traitement par ALIMTA. Si ALIMTA est utilisé pendant la grossesse ou que la patiente devient enceinte durant le traitement, il faut informer la patiente des risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le pemetrexed ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Comme c'est le cas d'un grand nombre de médicaments et que le pemetrexed peut occasionner des effets indésirables graves chez le nourrisson, les femmes devraient cesser d'allaiter pendant qu'elles sont sous ALIMTA.

Hommes :
L'administration de doses i.v. de 0,1 mg/kg/jour ou plus de pemetrexed à des souris mâles (environ 1/1 666 de la dose recommandée en mg/m^2 chez l'humain) a entraîné une baisse de la fertilité, une hypospermie et une atrophie testiculaire. Étant donné que le pemetrexed peut entraîner une infertilité irréversible, on recommande aux hommes de demander des conseils sur le stockage de sperme avant de commencer le traitement. Voir la partie II : section TOXICOLOGIE.

Le pemetrexed s'est révélé clastogène au cours de tests *in vivo* sur des micronoyaux réalisés sur des cellules de moelle osseuse de souris et il peut avoir des effets génétiquement nuisibles. On recommande aux hommes d'utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter de concevoir un enfant durant le traitement par ALIMTA et jusqu'à 6 mois après.

Pédiatrie (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité d'ALIMTA chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) :
Aucun ajustement posologique autre que ceux recommandés pour tous les patients n'a été nécessaire, en fonction de l'âge. Toutefois, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge et qu'une diminution de la fonction rénale réduit la clairance d'ALIMTA, les patients plus âgés devraient être suivis de près pour déceler tout signe d'effets toxiques.

Insuffisants hépatiques
Le pemetrexed subit un métabolisme hépatique négligeable. Toutefois, les patients atteints d'insuffisance hépatique, par exemple ceux dont la bilirubinémie dépassait 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou dont le taux de transaminases était > 3 fois la LSN (sans métastases hépatiques) ou > 5 fois la LSN (avec métastases hépatiques), n'ont pas été étudiés en particulier.

Pour des ajustements posologiques en fonction du degré d'insuffisance hépatique, se reporter à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Surveillance et examens de laboratoire et réductions posologiques recommandées.

Insuffisants rénaux
ALIMTA est éliminé essentiellement par les reins. L'expérience clinique concernant l'administration d'ALIMTA en présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min est limitée. Par conséquent, il ne faut pas administrer ALIMTA aux patients qui ont une clairance de la créatinine < 45 mL/min. Une diminution de la fonction rénale réduit la clairance d'ALIMTA par rapport à celle chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Pour des ajustements posologiques en fonction du degré d'insuffisance rénale, se reporter à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Surveillance et examens de laboratoire et réductions posologiques recommandées.

Emploi des anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée
La prudence s'impose lorsque l'ibuprofène est administré en concomitance avec ALIMTA en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 45 et

79 ml/min). Les autres AINS devraient aussi être administrés avec prudence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut effectuer de fréquentes analyses sanguines avec numération, y compris des formules leucocytaires et des numérations plaquettaires, ainsi que des tests de chimie sanguine périodiques, y compris les mesures de la créatinine, chez tout patient qui reçoit ALIMTA. Un nouveau cycle de chimiothérapie ne devrait être entrepris que si le nombre absolu de neutrophiles est ≥ 1 500 cellules/mm^3, la numération plaquettaire ≥ 100 000 cellules/mm^3 et la clairance de la créatinine ≥ 45 mL/min (voir POSOLOGIE ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans les essais cliniques, les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence ≥ 10 %) pendant le traitement par ALIMTA en monothérapie étaient fatigue, nausées, anorexie, anémie, vomissements, stomatite/pharyngite, éruption cutanée/desquamation, diarrhée, leucopénie et neutropénie. D'autres effets indésirables qui ont été observés couramment (incidence ≥ 10 %) lors du traitement par ALIMTA en association avec le cisplatine comprenaient thrombocytopénie, diminution de la clairance de la créatinine, constipation, alopécie, hausse de la créatininémie et neuropathie sensitive.

Dans les essais cliniques, le sepsis, qui dans certains cas était mortel, est survenu chez environ 1 % des patients.

Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération, de perforation et de nécrose, ayant parfois entraînés la mort, ainsi que d'oesophagite/oesophagite radiothérapique ont été signalés peu souvent lors des essais cliniques.

La prise de suppléments d'acide folique et de vitamine B_{12} au cours du traitement par ALIMTA réduit la fréquence et la gravité des toxicités hématologiques et non hématologiques.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Mésothéliome pleural malin

Traitement d'association avec le cisplatine

Les tableaux suivants donnent la liste des effets indésirables jugés liés à ALIMTA (pemetrexed disodique), qui ont été signalés lors des essais cliniques chez les patients atteints d'un MPM recevant 500 mg/m^2 d'ALIMTA et 75 mg/m^2 de cisplatine.

Dans l'ensemble, les effets indésirables graves (EIG) ont été significativement plus fréquents chez les patients sous pemetrexed-cisplatine, indépendamment du lien de causalité. C'est normal puisque ce protocole comprend un médicament de plus (pemetrexed) que le protocole témoin (cisplatine). Parmi le sous-groupe ayant reçu le plein supplément vitaminique, on n'a observé aucun EIG lié ou non au traitement à une incidence dépassant 5 %. Dans la majorité des cas, les EIG étaient d'ordre

hématologique ou gastro-intestinal et cadraient avec les effets attendus d'une chimiothérapie cytotoxique.

Le tableau 1 illustre l'incidence (pourcentage de patients) d'effets toxiques de grade 3 ou 4 selon les critères de toxicité courants (CTC) chez les patients dans le volet ALIMTA-cisplatine ayant reçu un supplément vitaminique quotidien (acide folique et vitamine B_{12}) à partir du moment de leur admission à l'étude (plein supplément) par rapport à l'incidence chez les patients qui n'ont pas reçu de supplément vitaminique (aucun supplément) durant l'étude. Les toxicités sur les valeurs biologiques et sur les paramètres autres que les valeurs biologiques étaient beaucoup moins marquées chez les patients ayant reçu un supplément dès le premier jour de traitement que chez les patients qui n'avaient jamais reçu de supplément.

Tableau 1 : Incidence (%) d'effets indésirables choisis de grade 3 ou 4 dans le volet ALIMTA-cisplatine – Comparaison entre les sujets ayant reçu le plein supplément et les sujets n'ayant reçu aucun supplément

Effet indésirable (peu importe la cause)* (%)	Plein supplément (N = 168)	Aucun supplément (N = 32)
Neutropénie	24	38
Thrombocytopénie	5	9
Nausées	12	31
Vomissements	11	34
Anorexie	2	9
Diarrhée sans colostomie	4	9
Déshydratation	4	9
Fièvre	0	6
Neutropénie fébrile	1	9
Infection avec neutropénie de grade 3 ou 4	1	6
Fatigue	17	25

*Prière de se reporter aux critères de toxicité courants (CTC) du *National Cancer Institute* (NCI) pour les valeurs de laboratoire correspondant à chaque grade de toxicité (version 2.0).

Le tableau 2 donne la fréquence et la sévérité des effets indésirables signalés chez > 5 % des 168 patients ayant un MPM qui ont été assignés de façon aléatoire au traitement d'association (cisplatine + pemetrexed) et des 163 patients assignés au cisplatine seul. Dans les deux groupes, les patients qui en étaient à leur première chimiothérapie ont reçu le plein supplément d'acide folique et de vitamine B_{12}.

Tableau 2 : Incidence (%) d'effets indésirables* chez les sujets atteints d'un MPM assignés au protocole ALIMTA-cisplatine et ayant reçu le plein supplément, selon les grades du CTC

	Tous les effets indésirables signalés, peu importe la cause					
	ALIMTA-cisplatine (N = 168)			Cisplatine (N = 163)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Données de laboratoire						
Hématologiques						
Neutropénie	58	19	5	16	3	1
Leucopénie	55	14	2	20	1	0
Anémie	33	5	1	14	0	0
Thrombocytopénie	27	4	1	10	0	0
Rénaux						
Hausse de la créatininémie	16	1	0	12	1	0
Insuffisance rénale	2	0	1	1	0	0
Données cliniques						
Symptômes constitutionnels						
Fatigue	80	17	0	74	12	1
Fièvre	17	0	0	9	0	0
Autres	11	2	1	8	1	1
Cardiovasculaires – Généraux						
Thrombose/embolie	7	4	2	4	3	1
Gastro-intestinaux						
Nausées	84	11	1	79	6	0
Vomissements	58	10	1	52	4	1
Constipation	44	2	1	39	1	0
Anorexie	35	2	0	25	1	0
Stomatite/pharyngite	28	2	1	9	0	0
Diarrhée sans colostomie	26	4	0	16	1	0
Déshydratation	7	3	1	1	1	0
Dysphagie/œsophagite/odynophagie	6	1	0	6	0	0
Pulmonaires						
Dyspnée	66	10	1	62	5	2
Douleur						
Douleur thoracique	40	8	1	30	5	1
Neurologiques						
Neuropathie sensitive	17	0	0	15	1	0
Altération de l'humeur/dépression	14	1	0	9	1	0
Infection/neutropénie fébrile						
Infection sans neutropénie	11	1	1	4	0	0
Infection avec neutropénie de grade 3 ou de grade 4	6	1	0	4	0	0
Autres réactions	3	1	0	2	0	0
Neutropénie fébrile	1	1	0	1	0	0
Immunologiques						
Réaction allergique/hypersensibilité	2	0	0	1	0	0
Dermatologiques						
Éruption cutanée/desquamation	22	1	0	9	0	0

*Prière de se reporter aux critères de toxicité courants (CTC) du *National Cancer Institute* (NCI) (version 2.0).

Les effets toxiques cliniquement importants survenus chez ≥ 1 % et ≤ 5 % (fréquents) des patients assignés de façon aléatoire au protocole cisplatine + pemetrexed comprenaient : hausse des taux d'AST, d'ALT et de GGT, infection, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, douleur thoracique, pyrexie et urticaire.

Les effets toxiques cliniquement importants signalés à une incidence < 1 % (rares) dans le groupe assigné de façon aléatoire au protocole cisplatine + pemetrexed comprenaient : arythmies et neuropathie motrice.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)
Traitement d'association avec le cisplatine
Le tableau 3 donne la fréquence et la gravité des effets indésirables signalés chez > 5 % des 839 patients ayant un CPNPC qui ont été répartis au hasard pour recevoir ALIMTA plus le cisplatine et les 830 patients ayant un CPNPC qui ont été répartis au hasard pour recevoir la gemcitabine plus le cisplatine. Tous les patients ont reçu le traitement à l'étude comme traitement initial du CPNPC au stade local avancé ou métastatique et les patients dans les deux groupes de traitement ont reçu le plein supplément d'acide folique et de vitamine B_{12}.

Tableau 3 : Effets indésirables chez les patients atteints de CPNPC assignés au protocole ALIMTA plus le cisplatine et ayant reçu le plein supplément vitaminique[a]

Effet indésirable[b]	ALIMTA-cisplatine (N = 839)		Gemcitabine-cisplatine (N = 830)	
	Toxicités de tous les grades (%)	Toxicités de grade 3-4 (%)	Toxicités de tous les grades (%)	Toxicités de grade 3-4 (%)
Tous les effets indésirables	90	37	91	53
Données de laboratoire				
Hématologiques				
Anémie[c, d]	33	6	46	10
Neutropénie[c, d]	29	15	38	27
Leucopénie[c]	18	5	21	8
Thrombocytopénie[c, d]	10	4	27	13
Rénaux				
Hausse de la créatininémie[d]	10	1	7	1
Données cliniques				
Symptômes constitutionnels				
Fatigue	43	7	45	5
Gastro-intestinaux				
Nausées[c]	56	7	53	4
Vomissements	40	6	36	6
Anorexie[c]	27	2	24	1
Constipation	21	1	20	0
Stomatite/pharyngite	14	1	12	0
Diarrhée	12	1	13	2
Dyspepsie/brûlures d'estomac	5	0	6	0
Neurologiques				
Neuropathie sensitive[c, d]	9	0	12	1
Dysgueusie	8	0[e]	9	0[e]
Dermatologiques				
Alopécie[d]	12	0[e]	21	1[e]

Effet indésirable[b]	ALIMTA-cisplatine (N = 839)		Gemcitabine-cisplatine (N = 830)	
	Toxicités de tous les grades (%)	Toxicités de grade 3-4 (%)	Toxicités de tous les grades (%)	Toxicités de grade 3-4 (%)
Éruption cutanée/desquamation	7	0	8	1

[a] Pour les besoins de ce tableau, le seuil de 5 % a été utilisé pour l'inclusion de tous les effets considérés par le déclarant comme ayant un lien possible avec l'association ALIMTA-cisplatine.

[b] Prière de se reporter aux critères de toxicité courants (CTC) du *National Cancer Institute* (NCI) version 2.0 pour chaque grade de toxicité.

[c] $p < 0,05$ pour les toxicités de grades 3/4.

[d] $p < 0,05$ pour les toxicités quel qu'en soit le grade.

[e] Selon les critères de toxicité courants (CTC) du *National Cancer Institute* (NCI) (version 2.0), cet effet indésirable devrait seulement être signalé comme un effet de grade 1 ou 2.

Les effets toxiques liés au médicament cliniquement importants survenus chez ≥ 1 % et ≤ 5 % (fréquents) des patients assignés de façon aléatoire au protocole cisplatine + pemetrexed comprenaient : hausse des taux d'AST, hausse des taux d'ALT, infection, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, pyrexie, déshydratation, conjonctivite et baisse de la clairance de la créatinine.

L'incidence de neutropénie fébrile était de 1,7 % dans le groupe ALIMTA-cisplatine par rapport à 4,1 % dans le groupe gemcitabine-cisplatine. Il y a eu 4 décès dus au sepsis dans le groupe ALIMTA-cisplatine par rapport à 1 dans le groupe gemcitabine-cisplatine.

Les effets toxiques cliniquement importants liés au médicament signalés à une incidence < 1 % (peu courants) dans le groupe assigné de façon aléatoire au protocole cisplatine + pemetrexed comprenaient : augmentation des taux de GGT, douleurs thoraciques, arythmies et neuropathie motrice.

Il n'y avait pas de différences cliniquement significatives pour ce qui est des effets indésirables dans les sous-populations en fonction du sexe, de l'ethnicité ni de l'histologie. En règle générale, les patients âgés de ≥ 65 ans ont présenté plus d'effets toxiques (par ex., neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, nausées, insuffisance rénale) que ceux âgés de < 65 ans, sans égard au groupe de traitement.

Entretien

Le tableau 4 donne la fréquence et la gravité des effets indésirables signalés chez > 5 % des 441 patients ayant un CPNPC qui ont été répartis au hasard pour recevoir ALIMTA et les 222 patients ayant un CPNPC qui ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo. Tous les patients sans évolution de la maladie ont reçu le traitement à l'étude immédiatement après 4 cycles d'une thérapie à base de sels de platine pour le traitement du CPNPC au stade local avancé ou métastatique. Les patients des deux groupes ont reçu le plein supplément d'acide folique et de vitamine B_{12}.

Tableau 4 : Effets indésirables chez les patients atteints de CPNPC répartis au hasard pour recevoir ALIMTA ou un placebo[a]

Effet indésirable[b]	ALIMTA (N = 441)		Placebo (N = 222)	
	Toxicités de tous les grades	Toxicités de grade 3-4 (%)	Toxicités de tous les grades	Toxicités de grade 3-4 (%)
Tous les effets indésirables	66	16	37	4
Données de laboratoire				
Hématologique				
Anémie	15	3	5	1
Neutropénie	6	3	0	0
Leucopénie	6	2	1	1
Hépatique				
Hausse des taux d'ALT	10	0	4	0
Hausse des taux d'AST	8	0	4	0
Données cliniques				
Symptômes constitutionnels				
Fatigue	25	5	10	1
Gastro-intestinaux				
Nausées	19	1	5	1
Anorexie	19	2	5	0
Vomissements	9	0	1	0
Mucite/stomatite	7	1	2	0
Diarrhée	5	1	3	0
Infection	5	2	2	0
Neurologie				
Neuropathie sensitive	9	1	4	0
Dermatologique				
Éruption cutanée/desquamation	10	0	3	0

[a] Pour les besoins de ce tableau, le seuil de 5 % a été utilisé pour l'inclusion de tous les effets considérés par le déclarant comme ayant un lien possible avec ALIMTA.
[b] Prière de se reporter aux critères de toxicité courants (CTC) du *National Cancer Institute* (NCI) version 3.0 pour chaque grade de toxicité.

Les effets rénaux de tous les grades étaient plus fréquents chez les patients de ≥ 65 ans que chez ceux de < 65 ans (12,2 % par rapport à 6,8 %). La myélosuppression de tous les grades étaient plus fréquente chez les patients de ≥ 65 ans que chez ceux de < 65 ans (24,5 % par rapport à 16,7 %).

Il n'y avait pas de différences cliniquement pertinentes pour ce qui est des effets indésirables de grades 3/4 entre les patients en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'histologie sauf pour une incidence plus élevée d'effets gastro-intestinaux de grades 3/4 chez les patients de ≥ 65 ans par rapport à ceux de < 65 ans (7,5 % par rapport à 2,4 %) et de fatigue chez les patients de race blanche par rapport aux patients d'autres races (6,5 % par rapport à 0,6 %).

L'innocuité a été évaluée en fonction de l'exposition pour les patients qui avaient été randomisés et avaient reçu au moins une dose d'ALIMTA (N = 434). L'incidence d'effets indésirables a été évaluée pour les patients qui avaient reçu ≤ 6 cycles d'ALIMTA et comparée à celle pour les patients qui avaient reçu > 6 cycles d'ALIMTA. Des augmentations de l'incidence des effets indésirables (tous les grades) ont été observées avec une exposition plus longue; toutefois, il n'y avait pas de différences cliniquement pertinentes pour ce qui est des effets indésirables de grades 3/4.

En concordance avec l'incidence accrue d'anémie (tous les grades) dans le groupe ALIMTA, le recours aux transfusions (principalement de globules rouges) et aux agents stimulant l'érythropoïèse (agents stimulant l'érythropoïèse; érythropoïétine et darbépoétine) était significativement plus élevé dans le groupe ALIMTA par rapport au groupe placebo (transfusions : 9,5 % par rapport à 3,2 %, p = 0,003; agents stimulant l'érythropoïèse : 5,9 % par rapport à 1,8 %, p = 0,017).

Les effets toxiques cliniquement significatifs survenus chez ≥ 1 % et ≤ 5 % (fréquents) des patients répartis au hasard dans le groupe ALIMTA comprenaient : œdème, fièvre (sans neutropénie), constipation, thrombocytopénie, diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinine, diminution du taux de filtration glomérulaire, alopécie, prurit/démangeaisons, maladies de la surface oculaire (dont la conjonctivite) et larmoiements accrus.

Les effets toxiques cliniquement significatifs survenus chez < 1 % (peu fréquents) des patients répartis au hasard dans le groupe ALIMTA comprenaient : neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, neuropathie motrice, insuffisance rénale, arythmie supraventriculaire et érythème multiforme.

Après une chimiothérapie antérieure

L'innocuité d'ALIMTA a été évaluée chez 265 patients assignés de manière aléatoire au traitement par ALIMTA en monothérapie associé à un supplément d'acide folique et de vitamine B_{12} et chez 276 patients assignés de manière aléatoire au traitement par le docétaxel en monothérapie. Tous les patients avaient fait l'objet d'un diagnostic de CPNPC au stade local avancé ou métastatique et avaient reçu une chimiothérapie antérieure. Les effets indésirables liés au médicament qui ont été observés chez > 1 % des patients sont énumérés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables choisis (> 1 %) chez les patients atteints de CPNPC – Comparaison entre les patients recevant ALIMTA et ceux recevant le docétaxel

	Incidence en fonction des grades CTC (%)					
	ALIMTA (N = 265)			**Docétaxel (N = 276)**		
Effet indésirable	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Données de laboratoire*						
Hématologiques						
Hémoglobine	19,2	2,6	1,5	22,1	4,3	0
Leucocytes[a]	12,1	3,8	0,4	34,1	16,7	10,5
Neutrophiles[a]	10,9	3,4	1,9	45,3	8,7	31,5
Plaquettes	8,3	1,9	0	1,1	0,4	0
Hépatiques/rénaux						
Hausse des ALT[b]	7,9	1,5	0,4	1,4	0	0
Hausse des AST	6,8	0,8	0,4	0,7	0	0
Diminution de la clairance de la créatinine	2	< 1	0	< 1	0	0
Hausse de la créatininémie	2,3	0	0	0	0	0
Données cliniques*						
Symptômes constitutionnels						

	Incidence en fonction des grades CTC (%)					
	ALIMTA (N = 265)			Docétaxel (N = 276)		
Effet indésirable	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Fatigue	34	5,3	0	35,9	5,1	0,4
Fièvre	8,3	0	0	7,6	0	0
Alopécie**	6,4	0,4	0	37,7	1,4	0,7
Gastro-intestinaux						
Nausées	30,9	2,6	0	16,7	1,8	0
Anorexie	21,9	1,5	0,4	23,9	2,2	0,4
Vomissements	16,2	1,5	0	12	1,1	0
Stomatite/pharyngite	14,7	1,1	0	17,4	1,1	0
Diarrhée	12,8	0,4	0	24,3	2,5	0
Constipation	5,7	0	0	4	0	0
Douleur						
Douleur abdominale	2,6	0	0	3,3	1,1	0
Neurologiques						
Neuropathie sensitive	4,9	0	0	15,9	1,1	0
Neuropathie motrice	2,6	0,4	0	4,7	1,1	0
Infection/neutropénie fébrile						
Infection sans neutropénie	1,9	0,4	0	3,3	0	0,4
Neutropénie fébrile[a]	1,9	1,1	0,8	13,8	10,1	2,5
Immunologiques						
Réaction allergique/hypersensibilité	1,1	0	0	2,2	1,1	0
Dermatologiques						
Éruption cutanée/desquamation	14	0	0	6,2	0	0
Prurit	6,8	0,4	0	1,8	0	0
Érythème multiforme	1,1	0	0	2,5	0	0

*Prière de se reporter aux critères de toxicité courants (CTC) du *National Cancer Institute* (NCI) pour les valeurs de laboratoire correspondant à chaque grade de toxicité (version 2.0).

**Selon les critères de toxicité courants (CTC) du *National Cancer Institute* (NCI) (version 2.0), les cas d'alopécie doivent être signalés comme des effets de grade 1 ou 2.

[a]$p < 0,001$ pour les toxicités de grades 3/4.

[b]$p = 0,028$ pour les toxicités de grades 3/4.

En ce qui concerne l'incidence des effets toxiques de grade 3 ou 4 (grades CTC) sur les paramètres biologiques, une différence significative sur le plan statistique a été observée entre le groupe traité par ALIMTA et le groupe recevant du docétaxel (12,8 % par rapport à 46,4 %; $p < 0,001$). Ceci était dû en grande partie à un taux significativement plus élevé de neutropénie dans le groupe docétaxel. Le pourcentage de patients hospitalisés à cause d'un effet indésirable, quel qu'il soit, était significativement plus faible dans le groupe ALIMTA que dans le groupe docétaxel (31,7 % par rapport à 40,6 %; $p = 0,032$), en particulier pour la neutropénie fébrile liée au médicament (1,5 % par rapport à 13,4 %; $p < 0,001$). Cependant, le nombre total de jours d'hospitalisation, toutes causes confondues (c.-à-d. pour l'administration du médicament, en raison d'effets indésirables, pour la réalisation des tests du protocole ou pour des raisons sociales), était plus élevé dans le groupe ALIMTA que dans le groupe docétaxel (1 722 par rapport à 1 410 jours).

Les effets toxiques (CTC) liés au médicament cliniquement significatifs survenus chez < 1 % (rares) des patients assignés de manière aléatoire au pemetrexed comprenaient des arythmies supraventriculaires.

Les effets toxiques liés au médicament cliniquement significatifs de grade 3 et 4 sur les paramètres biologiques étaient similaires entre les résultats de l'ensemble des trois études de phase 2 portant sur le pemetrexed en monothérapie (n = 164, patients ayant reçu des suppléments vitaminiques) et de l'étude de phase 3 portant sur le pemetrexed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception de la neutropénie (12,8 % par rapport à 5,3 %, respectivement) et de l'élévation de l'alanine transaminase (15,2 % par rapport à 1,9 %, respectivement). Ces différences étaient probablement dues aux différences existantes au sein de la population de patients puisque les études de phase 2 comprenaient des patients atteints de cancer du sein n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et des patients lourdement prétraités avec des métastases hépatiques préexistantes ou des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique.

Il n'y avait pas de différences cliniquement pertinentes entre les différents sous-groupes histologiques pour ce qui est du profil d'innocuité d'ALIMTA.

Effets indésirables du médicament signalés au cours du programme de pharmacovigilance

Gastro-intestinaux – De rares cas de colite ont été signalés chez des patients traités par ALIMTA.

Troubles généraux et réactions au point d'administration – De rares cas d'œdème ont été signalés chez des patients traités par ALIMTA.

Hépatobiliaires – De très rares cas d'insuffisance hépatobiliaire ayant parfois entraîné la mort ont été signalés.

Immunitaires – De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés chez des patients traités par ALIMTA.

Blessures, empoisonnement et complications dues aux interventions – De rares cas de réactivation d'une zone irradiée ont été signalés chez des patients ayant déjà reçu une radiothérapie.

Des cas d'ischémie périphérique entraînant une nécrose des extrémités ont été signalés.

Rénaux – De rares cas graves d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés.

Respiratoires – De rares cas de pneumonie interstitielle ont été signalés chez des patients traités par ALIMTA.

Peau – De rares cas de troubles bulleux, ayant parfois entraîné la mort, ont été signalés notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le pemetrexed est éliminé essentiellement sous forme inchangée par voie rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les études *in vitro* indiquent que le pemetrexed est sécrété activement par le OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La coadministration de médicaments néphrotoxiques pourrait retarder la clairance du pemetrexed. L'emploi concomitant de substances

également éliminées par sécrétion tubulaire (p. ex. probénécide) peut en principe ralentir la clairance du pemetrexed.

AINS

Patients ayant une fonction rénale normale : L'ibuprofène (400 mg quatre fois par jour), ainsi que les autres AINS, peut être administré avec ALIMTA aux patients qui ont une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 mL/min) bien qu'il puisse réduire la clairance du pemetrexed.

Patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée : La prudence s'impose lorsqu'un AINS est administré concomitamment avec ALIMTA à des patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 45 et 79 mL/min). Les essais cliniques indiquent une réduction de la clairance du pemetrexed après coadministration d'ibuprofène. Il est recommandé que les patients qui ont une insuffisance rénale légère ou modérée doivent éviter de prendre des AINS à demi-vie d'élimination courte au moins 2 jours avant, le jour même et au moins 2 jours après l'administration d'ALIMTA. Faute de données concernant les interactions possibles entre le pemetrexed et les AINS dotés d'une demi-vie plus longue, les patients devront s'abstenir de prendre des AINS pendant au moins 5 jours avant, le jour même et au moins 2 jours après l'administration d'ALIMTA. Si le patient doit absolument prendre un AINS, il faudra le suivre de près pour déceler tout signe d'effets toxiques, surtout de myélosuppression, de toxicités rénale et gastro-intestinale.

Acide acétylsalicylique :

L'acide acétylsalicylique (AAS) ne modifie pas la pharmacocinétique du pemetrexed s'il est pris à des doses faibles à modérées (325 mg par voie orale toutes les 6 heures).

Produits de chimiothérapie :

La pharmacocinétique du pemetrexed n'est pas influencée par l'administration concomitante de cisplatine ou de carboplatine. De même, le pemetrexed n'influe pas sur les paramètres pharmacocinétiques du platine total.

Vitamines :

Les suppléments d'acide folique par voie orale et de vitamine B_{12} par voie intramusculaire ne modifient pas la pharmacocinétique du pemetrexed.

Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 :

Le pemetrexed est peu métabolisé dans le foie. D'après les résultats des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains, le pemetrexed ne devrait pas inhiber de façon cliniquement significative la clairance des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2. Aucune étude visant à déterminer l'effet inducteur possible du pemetrexed sur les isoenzymes du CYP450 n'a été effectuée, car ALIMTA utilisé à la posologie recommandée (une fois tous les 21 jours) ne devrait pas occasionner une induction enzymatique significative.

Vaccins

L'administration concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiquée en raison du risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'administration concomitante de vaccins vivants atténués (autre que le vaccin contre la fièvre jaune

qui est contre-indiqué) n'est pas recommandée en raison du risque de maladie systémique, possiblement mortelle. Le risque est encore plus grand chez les sujets immunodéprimés par une maladie sous-jacente. Il y a lieu d'utiliser un vaccin inactivé s'il existe (par ex., poliomyélite).

Interactions médicament-aliments
Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbes médicinales
Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les examens de laboratoire
Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ALIMTA (pemetrexed disodique) est réservé à l'administration par perfusion intraveineuse. La perfusion doit se faire sous la supervision d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Mésothéliome pleural malin (MPM)
En association avec le cisplatine : La dose recommandée d'ALIMTA est de 500 mg/m^2 par perfusion intraveineuse de 10 minutes le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m^2 par perfusion de 2 heures débutant environ 30 minutes après l'administration d'ALIMTA. Une hydratation appropriée doit être assurée avant et après l'administration du cisplatine. Dans les essais cliniques, le nombre médian de cycles était de 6 (fourchette de 1 à 12 cycles). La section ESSAIS CLINIQUES de la partie II contient plus de renseignements.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)
En association avec le cisplatine : La dose recommandée d'ALIMTA est de 500 mg/m^2 par perfusion intraveineuse de 10 minutes le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m^2 par perfusion de 2 heures débutant environ 30 minutes après l'administration d'ALIMTA. Une hydratation appropriée doit être assurée avant et après l'administration du cisplatine. Dans les essais cliniques, le traitement a été administré pendant un total de 6 cycles maximum, et le nombre médian de cycles était de 5 (fourchette de 1 à 7 cycles). Voir la section ESSAIS CLINIQUES de la partie II pour plus de renseignements.

Utilisation en monothérapie : La dose recommandée d'ALIMTA est de 500 mg/m^2 administrée par perfusion intraveineuse pendant 10 minutes le jour 1 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à l'évolution de la maladie, pour le traitement d'entretien et de deuxième intention. Le nombre médian de cycles était de 5 (fourchette de 1 à 55 cycles) pour le traitement d'entretien et de 4 (fourchette de 1 à 20 cycles) pour le traitement de deuxième intention.

Prémédication pour toutes les indications :
Corticostéroïde : Une éruption cutanée a été signalée chez les patients qui n'avaient pas été prétraités par un corticostéroïde. La prémédication par la dexaméthasone (ou un produit équivalent) réduit l'incidence et la sévérité des réactions cutanées. Dans les essais cliniques, on a fait prendre aux patients 4 mg de dexaméthasone par voie orale deux fois par jour la veille, le jour même et le lendemain de l'administration d'ALIMTA.

Supplément vitaminique : Afin de réduire le risque de toxicité, on demande aux patients traités par ALIMTA de prendre une préparation à faible dose d'acide folique ou une préparation de multivitamines contenant de l'acide folique tous les jours (voir tableau 6). Les patients devront prendre 400 μg/jour d'acide folique pendant au moins 5 des 7 jours précédant la première dose d'ALIMTA, pendant toute la durée du traitement et pendant les 21 jours qui suivent la dernière dose d'ALIMTA. Ils recevront également une (1) injection intramusculaire de vitamine B_{12} (1 000 μg) au cours de la semaine précédant la première dose d'ALIMTA et tous les 3 cycles par la suite. Les injections subséquentes de vitamine B_{12} pourront se faire le même jour que les injections d'ALIMTA. Dans les essais cliniques, la dose d'acide folique était de 350 à 1 000 μg et la dose de vitamine B_{12} de 1 000 μg. La dose d'acide folique le plus souvent utilisée dans les essais cliniques était de 400 μg (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 6 : Supplément vitaminique

Produit	Dose et voie d'administration	Calendrier
Acide folique	350 à 600 μg par jour par voie orale (une dose limite de 1 000 μg est permise, mais la dose usuelle est de 400 μg)	Commencer une semaine avant la chimiothérapie par ALIMTA (prendre pendant au moins 5 des 7 jours avant le début de la chimiothérapie par ALIMTA) et poursuivre tous les jours jusqu'à 3 semaines après la dernière dose d'ALIMTA
Vitamine B_{12}	1 000 μg par injection intramusculaire	Commencer au moins 1 semaine avant la première dose d'ALIMTA et poursuivre toutes les 9 semaines jusqu'à 3 semaines après la dernière dose d'ALIMTA

Surveillance et examens de laboratoire et réductions posologiques recommandées :
Surveillance : Des hémogrammes incluant des numérations plaquettaires ainsi que des analyses de chimie sanguine doivent être effectués chez tout patient recevant ALIMTA. On surveillera le nadir et la récupération aux jours 8 et 15 de chaque cycle. Un nouveau cycle de chimiothérapie ne sera entrepris que si le NAN est ≥ 1 500 cellules/mm^3, la numération plaquettaire ≥ 100 000 cellules/mm^3 et la clairance de la créatinine ≥ 45 mL/min. On procédera à des analyses périodiques de la chimie sanguine pour évaluer les fonctions rénales et hépatiques.

Réductions posologiques généralement recommandées : Au début d'un cycle, les doses seront ajustées en fonction des numérations globulaires minimales ou de la toxicité non hématologique maximale observée au cours du cycle précédent. Le traitement pourra être différé pour permettre suffisamment de temps pour la récupération. Après récupération, on répétera le traitement conformément aux lignes directrices des tableaux 7-9 qui conviennent à l'emploi d'ALIMTA en monothérapie ou en association avec le cisplatine. Advenant tout effet toxique de grades 3 ou 4 après 2 réductions de dose, le traitement par ALIMTA doit être interrompu.

Toxicité hématologique : Advenant des effets hématotoxiques, on ajustera la dose recommandée d'ALIMTA et du cisplatine conformément aux lignes directrices décrites dans le tableau 7.

Tableau 7 : Réduction des doses d'ALIMTA en monothérapie ou en association avec du cisplatine – Toxicités hématologiques

Nadir de neutrophiles < 500/mm^3 et nadir de plaquettes ≥ 50 000/mm^3	75 % de la dose d'ALIMTA et de la dose de cisplatine utilisées au cycle précédent
Nadir de plaquettes < 50 000/mm^3 peu importe le nadir des neutrophiles	75 % de la dose d'ALIMTA et de la dose de cisplatine utilisées au cycle précédent
Nadir de plaquettes < 50 000/mm^3 avec saignements[a] peu importe le nadir des neutrophiles	50 % de la dose d'ALIMTA et de la dose de cisplatine utilisées au cycle précédent

[a] Correspond à la définition d'un saignement de grade ≥ 2 selon la version 2.0 des critères de toxicité courants (NCI 1998).

Toxicités non hématologiques : En cas d'effets toxiques non hématologiques (neurotoxicité exclue) de grade 3 ou plus, le traitement par ALIMTA devrait être suspendu jusqu'à ce que la valeur soit inférieure ou égale à la valeur préthérapeutique. Le traitement sera repris conformément aux lignes directrices du tableau 8.

Tableau 8 : Réduction des doses d'ALIMTA en monothérapie ou en association avec du cisplatine – Toxicités non hématologiques[a, b]

	Dose d'ALIMTA (mg/m^2)	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
Mucite de grades 3 ou 4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grades 3 ou 4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Toute toxicité de grades 3 ou 4 sauf mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente

[a] Critères de toxicité courants (CTC) du NCI
[b] Voir le tableau 9 ci-dessous pour les lignes directrices sur la neurotoxicité.

Neurotoxicité : Les ajustements recommandés des doses d'ALIMTA et de cisplatine en cas de neurotoxicité sont indiqués au tableau 9. Advenant une neurotoxicité de grades 3 ou 4, le traitement devra être suspendu immédiatement.

Tableau 9 : Réduction des doses d'ALIMTA en monothérapie ou en association avec du cisplatine – Neurotoxicité

Grade CTC	**Dose d'ALIMTA (mg/m^2)**	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
0-1	100 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente
2	100 % de la dose précédente	50 % de la dose précédente

Populations et situations particulières

Gériatrie : Dans les essais cliniques, aucune réduction de la dose autre que celle recommandée pour tous les patients ne s'appliquait spécifiquement à la population gériatrique. Toutefois, dans l'étude comparant le traitement de première intention par ALIMTA-cisplatine au traitement par

gemcitabine-cisplatine chez les patients atteints de CPNPC, les patients âgés de 65 ans et plus ont généralement présenté plus de toxicités (p. ex., neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, nausées, insuffisance rénale) que les patients âgés de moins de 65 ans, peu importe le groupe de traitement. Dans l'essai sur le traitement d'entretien du CPNP, la myélosuppression et les effets indésirables rénaux ont été plus fréquents chez les patients de 65 ans et plus. Étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge et qu'une diminution de la fonction rénale réduit la clairance d'ALIMTA, les patients plus âgés devraient être suivis de près pour déceler tout signe d'effets toxiques.

Pédiatrie : ALIMTA n'est pas recommandé chez les enfants puisque son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population.

Insuffisants rénaux : Au cours des essais cliniques, il n'a pas été nécessaire de faire des ajustements posologiques autres que ceux recommandés pour tous les patients pour les patients dont la clairance de la créatinine était supérieure ou égale à 45 mL/min. Le nombre insuffisant de patients traités qui avaient une clairance de la créatinine au-dessous de 45 mL/min ne permet pas de formuler des recommandations pour ce groupe. Par conséquent, ALIMTA ne devrait pas être administré aux patients qui ont une clairance de la créatinine < 45 mL/min, déterminée par la formule standard de Cockcroft et Gault (ci-dessous) ou la mesure de la filtration glomérulaire d'après la clairance plasmatique du pentétate (DPTA) marqué au ^{99}Tc :

Hommes	$\frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{50 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$	= mL/sec[a]
Femmes	Valeur calculée de la clairance de la créatinine pour les hommes x 0,85	

[a] Pour convertir en mL/min, multiplier la valeur en mL/sec par 60.

Il faut être vigilant si ALIMTA est administré à un patient qui prend des AINS et dont la clairance de la créatinine est inférieure à 80 mL/min (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Insuffisants hépatiques : ALIMTA subit un métabolisme hépatique négligeable. Les ajustements posologiques à apporter en fonction de l'insuffisance hépatique manifestée durant le traitement par le pemetrexed sont indiqués au tableau 8 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire et Populations particulières, Insuffisants hépatiques).

Dose oubliée

Le patient devra communiquer avec son médecin s'il a manqué une séance de chimiothérapie pour recevoir des instructions concernant la prise d'acide folique et de vitamine B_{12} (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Administration

ALIMTA (pemetrexed disodique) est destiné exclusivement à l'administration par perfusion intraveineuse.

PRÉCAUTIONS LORS DE LA PRÉPARATION ET DE L'ADMINISTRATION :

À l'instar d'autres agents antinéoplasiques potentiellement toxiques, les solutions pour perfusion

d'ALIMTA doivent être manipulées et préparées avec soin. Il est recommandé de porter des gants. En cas de contact avec la peau, laver immédiatement et soigneusement la peau à l'eau savonneuse. Si les muqueuses sont touchées, rincer à grande eau. Plusieurs guides sur la manipulation et l'élimination des anticancéreux ont été publiés (voir PARTIE II : BIBLIOGRAPHIE). Il n'y a pas unanimité quant à la nécessité ou à la pertinence d'appliquer toutes les mesures mentionnées.

ALIMTA n'est pas un vésicant. Il n'existe pas d'antidote pour neutraliser les effets d'une extravasation d'ALIMTA. Quelques cas seulement d'extravasation ont été signalés jusqu'à présent et aucun n'a été jugé sérieux par le chercheur. Advenant une extravasation d'ALIMTA, prendre les mesures locales standards qui s'appliquent aux autres agents non vésicants.

Reconstitution :

Volume de la fiole	Volume de diluant nécessaire par fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
10 mL (100 mg de pemetrexed)	4,2 mL de NaCl injectable à 0,9 %	Environ 4,2 mL	25 mg/mL
50 mL (500 mg de pemetrexed)	20 mL de NaCl injectable à 0,9 %	Environ 20 mL	25 mg/mL

Le volume approprié de solution reconstituée d'ALIMTA doit être dilué jusqu'à un volume total de 100 mL avec une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (sans agent de conservation) et administré par perfusion intraveineuse sur une période de 10 minutes.

PRÉPARATION EN VUE DE LA PERFUSION INTRAVEINEUSE :

1. Utiliser une technique aseptique durant la reconstitution et la dilution d'ALIMTA pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de fioles d'ALIMTA nécessaires. Chaque fiole contient 100 mg ou 500 mg de pemetrexed. Les fioles renferment en fait un peu plus d'ALIMTA; ce qui permet d'administrer la quantité indiquée sur l'étiquette.
3. Reconstituer les fioles de 100 mg avec 4,2 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (sans agent de conservation) pour obtenir une solution de 25 mg/mL de pemetrexed. Reconstituer les fioles de 500 mg avec 20 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (sans agent de conservation) pour obtenir une solution de 25 mg/mL de pemetrexed. Agiter doucement la fiole dans un mouvement circulaire jusqu'à dissolution complète de la poudre. La solution obtenue est claire, mais sa couleur varie de transparente à jaune ou jaune-vert sans affecter la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée se situe entre 6,6 et 7,8. IL FAUT DILUER DAVANTAGE LA SOLUTION.
4. Comme pour tout produit destiné à un usage parentéral, il faut examiner visuellement les solutions reconstituées et diluées pour s'assurer de la limpidité du produit et déceler toute particule ou précipité, toute coloration anormale et toute fuite avant l'administration. La solution ne sera pas utilisée si elle est trouble, si elle contient des particules ou un précipité, si elle a une couleur anormale ou si on observe une fuite. Jeter toute portion inutilisée.
5. Le volume approprié de solution reconstituée d'ALIMTA doit être dilué davantage avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % (sans agent de conservation) jusqu'à obtention d'un volume de 100 mL et doit être administré par perfusion intraveineuse sur 10 minutes.
6. La stabilité physico-chimique des solutions reconstituées et diluées d'ALIMTA a été démontrée

jusqu'à 24 heures après la reconstitution initiale, si la solution est conservée au réfrigérateur (2° à 8 °C) ou à la température ambiante (15° à 30 °C) dans un endroit éclairé. Lorsqu'elles sont préparées conformément aux instructions, les solutions reconstituées et diluées d'ALIMTA ne contiennent pas d'agent de conservation antimicrobien. Jeter toute portion inutilisée.

La seule solution recommandée pour la reconstitution et la dilution précédant la perfusion intraveineuse est le chlorure de sodium injectable à 0,9 % (sans agent de conservation), USP. ALIMTA est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, y compris le soluté de Ringer au lactate, USP et la solution de Ringer, USP; ces solutions sont à éviter. La coadministration d'ALIMTA et d'autres médicaments et diluants n'a pas été évaluée et n'est donc pas recommandée.

SURDOSAGE

Peu de cas de surdosage par ALIMTA (pemetrexed disodique) ont été rapportés. Les toxicités signalées incluaient neutropénie, anémie, thrombocytopénie, mucite et éruption cutanée. Les complications anticipées du surdosage comprennent la myélosuppression et ses manifestations (neutropénie, thrombocytopénie et anémie). On peut également observer une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et une mucite. Il n'y a pas d'antidote connu du surdosage par ALIMTA. Advenant un surdosage, le médecin traitant prendra les mesures de soutien jugées nécessaires.

On ignore si le pemetrexed est dialysable. Dans le cadre des essais cliniques, l'administration de leucovorine était autorisée en présence d'une leucopénie de grade 4 (CTC) durant ≥ 3 jours et d'une neutropénie de grade 4 durant ≥ 3 jours; la leucovorine était administrée d'emblée en cas de thrombocytopénie de grade 4 (CTC), d'hémorragie associée à une thrombocytopénie de grade 3 ou de mucite de grade 3 ou 4. Voici le schéma posologique de leucovorine recommandé : une dose de 100 mg/m^2 par voie intraveineuse, suivie de 50 mg/m^2 par voie intraveineuse à intervalles de 6 heures pendant 8 jours.

Pour connaître le traitement d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ALIMTA (pemetrexed disodique) est un antinéoplasique de la classe des antagonistes des folates qui agit en entravant les processus métaboliques clés tributaires des folates essentiels à la réplication cellulaire.

Pharmacodynamie

Le pemetrexed est un antifolique renfermant le noyau de structure nouvelle pyrrolopyrimidinique qui exerce son activité antinéoplasique en entravant les processus métaboliques clés tributaires des folates essentiels à la réplication cellulaire. Les études *in vitro* ont montré que le pemetrexed se comporte comme un antifolate multicible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT),

enzymes dépendantes des folates qui sont essentielles à la biosynthèse *de novo* de nucléotides contenant la thymidine ou une base purique. Le pemetrexed pénètre dans les cellules par l'intermédiaire du transporteur des folates réduits et d'une protéine de fixation des folates transmembranaire. Une fois dans la cellule, il est transformé rapidement et efficacement en polyglutamate par la folylpolyglutamate-synthétase. Les dérivés polyglutamylés sont retenus dans les cellules et constituent des inhibiteurs encore plus puissants des enzymes TS et GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration dépendant qui se produit dans les cellules tumorales, et à un degré moindre, dans les tissus sains. Les métabolites polyglutamylés ont une demi-vie intracellulaire plus longue, ce qui prolonge l'action du médicament dans les cellules malignes. Des données indiquent qu'il y a corrélation entre une surexpression de la thymidylate synthétase (TS) et une diminution de la sensibilité au pemetrexed dans les lignées cellulaires résistantes aux antifolates. Les résultats d'une récente étude menée sur des échantillons prélevés chez des patients atteints d'un CPNPC n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ont démontré que l'expression de la TS était moins forte dans les échantillons des patients atteints d'un adénocarcinome par comparaison à ceux des patients atteints d'un carcinome épidermoïde. Bien que ces données suggèrent que le pemetrexed soit possiblement plus efficace chez les patients atteints d'un adénocarcinome que chez ceux qui ont un carcinome épidermoïde, cette hypothèse doit être confirmée par d'autres études évaluant la valeur prédictive et pronostique de l'expression de la TS chez les patients atteints de CPNPC.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du pemetrexed administré en monothérapie à raison de 0,2 à 838 mg/m^2 par perfusion pendant 10 minutes a été évaluée chez 426 personnes porteuses de diverses formes de tumeurs solides.

Absorption :

Le degré d'exposition de l'organisme au pemetrexed (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à la dose. La pharmacocinétique du pemetrexed est constante au cours des cycles répétés de chimiothérapie.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du pemetrexed est de 16,1 litres. Les études *in vitro* indiquent que le pemetrexed est lié aux protéines plasmatiques à environ 81 %. Le taux de liaison aux protéines n'est pas influencé par une dysfonction rénale.

Métabolisme :

La métabolisation du pemetrexed est négligeable.

Élimination :

Le pemetrexed est éliminé essentiellement par les reins, 70 à 90 % de la dose administrée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine au bout de 24 heures. La clairance totale du pemetrexed est de 91,8 mL/min et la demi-vie d'élimination plasmatique est de 3,5 heures chez les sujets qui ont une fonction rénale normale (Cl_{Cr} 90 mL/min [calculée par la formule standard de Cockcroft et Gault ou la mesure de la filtration glomérulaire d'après la clairance plasmatique du pantétate marqué au ^{99}Tc]). La variabilité interpatients de la clairance est modérée (19,3 %).

Des analyses pharmacodynamiques de population ont permis de caractériser le nombre absolu de

neutrophiles après l'administration du pemetrexed seul à des patients ne recevant pas de supplément d'acide folique et de vitamine B_{12}. La gravité de l'hématotoxicité, déterminée par la profondeur du nadir des neutrophiles, est inversement proportionnelle à l'exposition systémique à ALIMTA. On a également observé que le nadir de neutrophiles était plus bas chez les patients ayant des concentrations élevées de cystathionine ou d'homocystéine avant le début du traitement. Un supplément d'acide folique et de vitamine B_{12} permet de réduire les concentrations de ces substances. Il n'y a pas d'effet cumulatif de l'exposition au pemetrexed sur le nadir de neutrophiles au cours de cycles de traitement multiples.

Le nadir de neutrophiles a été observé 8 à 9,6 jours après l'administration du pemetrexed pour des ASC de 38,3 à 316,8 µg·h/mL. Le nombre absolu de neutrophiles était revenu à la valeur préthérapeutique 4,2 à 7,5 jours après le nadir pour la même gamme d'expositions.

Populations et situations particulières

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques du pemetrexed chez des populations particulières dans le cadre d'études contrôlées et d'études non contrôlées regroupant quelque 400 sujets.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité d'ALIMTA chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie :

On n'a relevé aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique du pemetrexed de 26 à 80 ans.

Sexe :

La pharmacocinétique du pemetrexed n'est pas influencée par le sexe.

Race :

La pharmacocinétique du pemetrexed était similaire chez les sujets de race blanche et les sujets de race noire. On ne possède pas suffisamment de données pour comparer les paramètres pharmacocinétiques dans le cas des autres groupes ethniques.

Insuffisance hépatique :

Les taux élevés d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT) et de bilirubine totale n'ont pas influencé la pharmacocinétique du pemetrexed. Toutefois, on n'a pas effectué d'études chez les sujets présentant une insuffisance hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale :

Les analyses pharmacocinétiques sur le pemetrexed ont inclus 127 insuffisants rénaux. La clairance plasmatique du pemetrexed en présence de cisplatine diminue en fonction du degré de dysfonction rénale, avec augmentation correspondante de l'exposition systémique. Des valeurs de la Cl_{Cr} de 45, 50 et 80 mL/min ont été associées à des augmentations respectives de l'exposition systémique totale au pemetrexed (ASC) de 65, 54 et 13 %, par rapport à une valeur de 100 mL/min (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONSERVATION ET STABILITÉ

ALIMTA doit être conservé à une température ambiante contrôlée de 25 °C; des écarts sont permis dans la plage de 15° à 30 °C.

La stabilité physico-chimique des solutions reconstituées et diluées d'ALIMTA a été démontrée jusqu'à 24 heures après la reconstitution initiale, si la solution est conservée au réfrigérateur (entre 2° et 8 °C) ou à 25 °C, des écarts sont permis dans la plage de 15° à 30 °C. Lorsqu'elles sont préparées conformément aux instructions, les solutions reconstituées et diluées d'ALIMTA ne contiennent pas d'agent de conservation antimicrobien et doivent être utilisées immédiatement. Jeter toute portion inutilisée.

ALIMTA n'est pas sensible à la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation :
ALIMTA (pemetrexed disodique pour injection) est offert en fioles stériles unidoses contenant 100 mg ou 500 mg de pemetrexed sous forme de poudre lyophilisée. La poudre est blanche à jaune pâle ou jaune-vert.

Composition :
ALIMTA, pemetrexed pour injection, est offert en fiole de verre stérile unidose sous forme de poudre lyophilisée. Chaque fiole de 10 mL contient du pemetrexed disodique équivalant à 100 mg de pemetrexed et 106 mg de mannitol. Chaque fiole de 50 mL contient du pemetrexed disodique équivalant à 500 mg de pemetrexed et 500 mg de mannitol. De l'acide phosphorique ou de l'hydroxyde de sodium, ou les deux, ont pu être ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

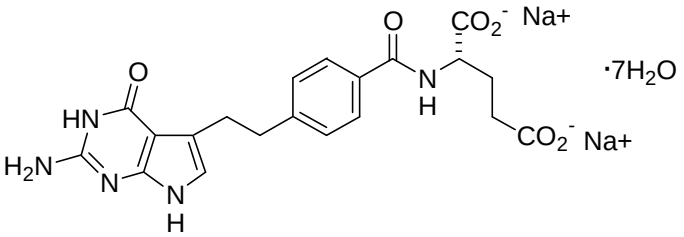
Substance médicamenteuse

Nom propre : pemetrexed disodique

Nom chimique : sel disodique de l'acide N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-5-yl) éthyl]benzoyl]-L-glutamique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{19}N_5O_6 \cdot 2Na \cdot 7H_2O$
597,49

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Description : poudre blanche à blanchâtre

Solubilité du pemetrexed disodique :

Solvant	**Solubilité**
Eau	Très soluble
Méthanol	Soluble
Éthanol	Très peu soluble
Solvants organiques polaires	Soluble

pH (solution aqueuse à 1 %) : 8

pKa : 11,34, 4,37, 3,23, 2,22

ESSAIS CLINIQUES

Mésothéliome pleural malin : **ALIMTA-cisplatine par rapport au cisplatine seul**

On a évalué l'innocuité et l'efficacité d'ALIMTA en association avec le cisplatine chez des sujets porteurs d'un mésothéliome pleural malin (MPM) n'ayant jamais reçu de chimiothérapie.

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 10 : Données démographiques – Essais cliniques appuyant l'efficacité d'ALIMTA dans le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets et sexe (N = nombre)	Âge médian (plage d'âge)
H3E-MC-JMCH	Étude internationale multicentrique randomisée, à simple insu, avec groupes parallèles	ALIMTA 500 mg/m^2 par injection intraveineuse Cisplatine 75 mg/m^2 par injection intraveineuse Durée du traitement : 6 cycles de chimiothérapie de 21 jours	Sujets inscrits : 456 Sujets traités : 448 ALIMTA-cisplatine : 226 (hommes : 184; femmes : 42) Cisplatine : 222 (hommes : 181; femmes : 41) Sujets ayant reçu le plein supplément vitaminique : 331 ALIMTA-cisplatine : 168 Cisplatine : 163 Sujets n'ayant pas reçu de supplément vitaminique (supplément partiel + aucun supplément) : 117 ALIMTA-cisplatine : 58 Cisplatine : 59	ALIMTA-cisplatine Âge médian : 61 ans Plage d'âge : 29-85 ans Cisplatine Âge médian : 60 ans Plage d'âge : 19-84 ans

Essai randomisé

Une étude multicentrique, randomisée, à simple insu de phase 3 menée auprès de 448 sujets porteurs d'un MPM n'ayant jamais subi de chimiothérapie a comparé la médiane de survie obtenue avec l'association ALIMTA-cisplatine et celle avec le cisplatine seul. ALIMTA (n = 226) a été administré par injection intraveineuse de 500 mg/m^2 durant 10 minutes et le cisplatine (n = 222) a été administré par injection intraveineuse de 75 mg/m^2 sur une période de 2 heures débutant 30 minutes environ après la fin de la perfusion d'ALIMTA, les deux au jour 1 d'un cycle de 21 jours. Des suppléments d'acide folique et de vitamine B_{12} ont été ajoutés aux deux protocoles pour réduire la leucopénie et les effets toxiques gastro-intestinaux observés chez les 117 premiers patients traités. Tous les patients ont reçu de la dexaméthasone en prophylaxie pour prévenir ou réduire les effets toxiques cutanés. Les paramètres démographiques sont résumés au tableau 11.

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques des patients

Paramètre démographique	Sujets randomisés et traités		Sujets ayant reçu le plein supplément	
	ALIMTA-cisplatine (n = 226)	Cisplatine (n = 222)	ALIMTA-cisplatine (n = 168)	Cisplatine (n = 163)
Âge (ans)				
Âge médian (plage d'âge)	61 (29-85)	60 (19-84)	60 (29-85)	60 (19-82)
Sexe (%)				
Hommes	184 (81,4)	181 (81,5)	136 (81,0)	134 (82,2)
Femmes	42 (18,6)	41 (18,5)	32 (19,0)	29 (17,8)
Origine (%)				
Caucasienne	204 (90,3)	206 (92,8)	150 (89,3)	153 (93,9)
Hispanique	11 (4,9)	12 (5,4)	10 (6,0)	7 (4,3)
Asiatique	10 (4,4)	4 (1,9)	7 (4,2)	3 (1,8)
Africaine	1 (0,4)	0	1 (0,6)	0
Stade de la tumeur au moment de l'admission (%)				
I	16 (7,1)	14 (6,3)	15 (8,9)	12 (7,4)
II	35 (15,6)	33 (15,0)	27 (16,2)	27 (16,8)
III	73 (32,4)	68 (30,6)	51 (30,5)	49 (30,4)
IV	101 (44,9)	105 (47,2)	74 (44,3)	73 (45,3)
Non précisé	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,6)	2 (1,2)
Diagnostic/type histologique[a] (%)				
Épithélial	154 (68,1)	152 (68,5)	117 (69,6)	113 (69,3)
Mixte	37 (16,4)	36 (16,2)	25 (14,9)	25 (15,3)
Sarcomatoïde	18 (8,0)	25 (11,3)	14 (8,3)	17 (10,4)
Autre	17 (7,5)	9 (4,1)	12 (7,1)	8 (4,9)
Indice de Karnofsky[b] de base (%)				
70-80	109 (48,2)	97 (43,7)	83 (49,4)	69 (42,3)
90-100	117 (51,8)	125 (56,3)	85 (50,6)	94 (57,7)

[a] Seulement 67 % des sujets avaient un diagnostic histologique de mésothéliome malin confirmé par un groupe indépendant.
[b] Selon l'échelle de Karnofsky.

Le tableau 12 résume le nombre de cycles de chimiothérapie complétés par tous les sujets randomisés et traités ayant reçu le plein supplément vitaminique. Les sujets ayant reçu le plein supplément ont suivi un nombre médian de 6 cycles pour le groupe ALIMTA-cisplatine et de 4 cycles pour le groupe cisplatine. Les sujets qui n'ont pas reçu d'acide folique ni de vitamine B_{12} durant le traitement ont été soumis à 2 cycles (médiane) pour chacun des deux protocoles.

Tableau 12 : Résumé des cycles administrés aux patients randomisés et traités

Statistiques sur les cycles	Tous les patients*		Plein supplément		Aucun supplément	
	ALIMTA-cisplatine (n = 226)	Cisplatine (n = 222)	ALIMTA-cisplatine (n = 168)	Cisplatine (n = 163)	ALIMTA-cisplatine (n = 32)	Cisplatine (n = 38)
Nombre médian de cycles complétés	6	4	6	4	2	2
Plage d'âge	(1-12)	(1-9)	(1-12)	(1-9)	(1-6)	(1-6)
Nombre total de cycles complétés	1 066	877	825	650	-	-
Cycles à la pleine dose	1 030	874	802	648	-	-
(%)	(96,6 %)	(99,7 %)	(97,2 %)	(99,7 %)	-	-

*Tous les sujets randomisés et traités, qu'ils aient reçu un supplément vitaminique ou non (N = 448)

Le tableau 13 indique l'intensité des doses administrées. Les sujets des deux groupes ont reçu plus de 90 % de la dose prévue.

Tableau 13 : Intensité des doses administrées aux sujets atteints de MPM randomisés et traités

	Tous les patients*			Patients ayant reçu le plein supplément		
	ALIMTA-cisplatine (n = 226)		Cisplatine (n = 222)	ALIMTA-cisplatine (n = 168)		Cisplatine (n = 163)
	ALIMTA	Cisplatine	Cisplatine	ALIMTA	Cisplatine	Cisplatine
Dose moyenne prévue par patient (mg/m^2/semaine)	166,7	25	25	166,7	25	25
Dose moyenne délivrée par patient (mg/m^2/semaine)	153,4	23,2	24,1	154,6	23,4	24,1
Pourcentage de l'intensité de la dose prévue (dose délivrée/dose prévue)	92,0 %	92,8 %	96,4 %	92,7 %	93,6 %	96,4 %

*Tous les sujets randomisés et traités, qu'ils aient reçu un supplément vitaminique ou non (N = 448)

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité pour tous les sujets randomisés et traités, qu'ils aient reçu un supplément vitaminique ou non, et pour les sujets ayant reçu le plein supplément vitaminique à compter du premier jour de l'étude sont résumés au tableau 14. Dans la population englobant tous les patients traités qu'ils aient reçu un supplément vitaminique ou non (analyse principale), la médiane de survie était significativement plus longue avec l'association pemetrexed-cisplatine (12,1 mois) qu'avec la monothérapie par le cisplatine (9,3 mois) (Tableau 14; Figure 1). La différence (2,8 mois) était statistiquement significative (p = 0,020).

Tableau 14 : Efficacité de l'association ALIMTA-cisplatine par rapport à celle du cisplatine seul chez les sujets randomisés et traités atteints de MPM

Critère d'efficacité	Tous les patients*		Patients ayant reçu le plein supplément	
	ALIMTA-cisplatine (n = 226)	Cisplatine (n = 222)	ALIMTA-cisplatine (n = 168)	Cisplatine (n = 163)
Médiane de survie globale	12,1 mois	9,3 mois	13,3 mois	10,0 mois
(IC à 95 %)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Rapport des risques	0,77		0,75	
Valeur p (test de Mantel-Haenzel)**	0,02		0,051	
Cas censurés (%)	35,8	28,4	43,5	36,8

* Tous les patients randomisés et traités, qu'ils aient reçu un supplément vitaminique ou non (n = 448)
** La valeur p représente la comparaison entre les groupes

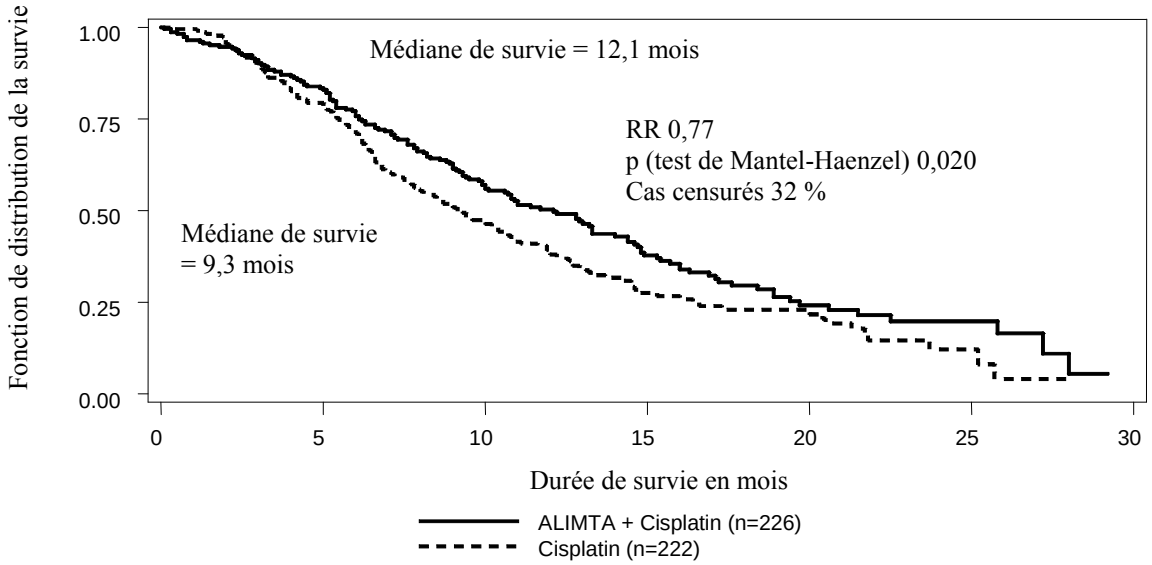


Figure 1 : Courbes de survie (méthode de Kaplan-Meier)

La réponse tumorale objective dans le cas du mésothéliome pleural malin est difficile à évaluer, et il n'existe pas de critères de réponse universels. Toutefois, d'après les critères définis de manière prospective, le taux de réponse objective était plus élevé dans le groupe ALIMTA-cisplatine que dans le groupe cisplatine seul (41,3 % contre 16,7 %; p = 0,001), il en était de même pour le délai d'évolution de la maladie (5,7 contre 3,9 mois) et le délai avant l'échec thérapeutique (4,5 contre 2,7 mois; p = 0,001). Les gains étaient encore plus appréciables en faveur de la bithérapie chez les sujets ayant reçu un supplément vitaminique [taux de réponse objective = 45,5 % contre 19,6 %; délai d'évolution de la maladie = 6,1 contre 3,9 mois (p = 0,008) et délai avant l'échec thérapeutique = 4,7 contre 2,7 mois (p = 0,001)].

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*) mesurant 6 symptômes (anorexie, fatigue, douleur, toux, hémoptysie et dyspnée), de trois échelles abrégées (symptômes de détresse, interférence avec le niveau d'activité et QoL globale) et de la moyenne des échelles individuelles (score total LCSS). Les données LCSS devaient être présentes au point de départ et au moins à une évaluation subséquente entre le cycle 1 et le cycle 6 pour être incluses dans l'analyse; ces données étaient disponibles pour 93,8 % des patients sous ALIMTA-cisplatine et 98,1 % des patients sous cisplatine seul. Au cycle 6, on a noté une différence significative en faveur de la chimiothérapie d'association en ce qui concerne la dyspnée, la fatigue, les symptômes de détresse, l'interférence avec le niveau d'activité et le score total LCSS. Les scores relatifs à la douleur se sont améliorés dans le groupe recevant l'association; la différence par rapport à la monothérapie était statistiquement significative pour les cycles 3 à 6 [cycle 3 : la moyenne des moindres carrés (moyenne s'appuyant sur des méthodes de modélisation d'après l'analyse en mesures répétées) était de - 3,51 pour l'association ALIMTA-cisplatine et de - 3,27 pour le cisplatine seul (p = 0,005); cycle 6 : la moyenne des moindres carrés était de - 1,23 pour le protocole ALIMTA-cisplatine et de 5,8 pour la monothérapie (p = 0,009)].

Les épreuves fonctionnelles respiratoires ont servi à l'évaluation objective de la fonction pulmonaire. Les mesures de la capacité vitale lente (CVL), de la capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire maximal-seconde (VEMS), exprimés en valeur absolue et en pourcentage de la valeur

normale prédite, ont été effectuées avant le début du traitement et répétées jusqu'au cycle 6 chez les sujets de chaque groupe. Pour chaque paramètre (CVL, CVF et VEMS), les volumes pulmonaires étaient plus élevés dans le groupe ALIMTA-cisplatine que dans le groupe cisplatine au cycle 6 durant tout le traitement. L'analyse de la variation par rapport à la valeur de départ a donné des résultats semblables. La fonction respiratoire moyenne durant le traitement, exprimée en fonction des trois paramètres, était significativement plus élevée d'un point de vue statistique dans le groupe ALIMTA-cisplatine [CVL ($p = 0,001$), CVF ($p = 0,002$) et VEMS ($p < 0,001$)].

Première intention – Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde – ALIMTA-cisplatine par rapport à gemcitabine-cisplatine

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 15 : Données démographiques – Essais cliniques appuyant l'efficacité de l'association ALIMTA-cisplatine par rapport à l'association gemcitabine-cisplatine dans le traitement du CPNPC

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets et sexe (N = nombre)	Âge médian (plage)
H3E-MC-JMDB	Étude de phase 3, randomisée, ouverte, contrôlée sur le traitement initial du CPNPC de stade IIIb/IV	ALIMTA à 500 mg/m^2 plus cisplatine à 75 mg/m^2 le J1 d'un cycle de 21 jours contre gemcitabine à 1 250 mg/m^2 le J1 et le J8 plus cisplatine à 75 mg/m^2 le J1 d'un cycle de 21 jours	Sujets inscrits : 1 833 Sujets randomisés : 1 725 ALIMTA-cisplatine : 862 (hommes : 605; femmes : 257) Gemcitabine-cisplatine : 863 (hommes : 605; femmes : 258)	ALIMTA-cisplatine Âge médian : 61 ans Plage d'âge : 29-83 ans Gemcitabine-cisplatine Âge médian : 61 ans Plage d'âge : 26-79 ans

L'approbation d'ALIMTA en association avec le cisplatine dans le traitement de première intention du CPNPC repose sur un seul essai de non-infériorité.

Une étude multicentrique, randomisée de phase 3 a été menée chez 1 725 patients atteints de CPNPC n'ayant jamais reçu de chimiothérapie afin de comparer la survie globale après un traitement associant ALIMTA et le cisplatine (AC) par rapport à un traitement associant la gemcitabine et le cisplatine (GC). ALIMTA était administré par voie intraveineuse pendant 10 minutes à une dose de 500 mg/m^2. Le cisplatine était administré par voie intraveineuse à une dose de 75 mg/m^2 après l'administration d'ALIMTA, le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. La gemcitabine était administrée à une dose de 1 250 mg/m^2 les jours 1 et 8. Le cisplatine était administré par voie intraveineuse à une dose de 75 mg/m^2 après l'administration de la gemcitabine, le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Les patients des deux groupes de traitement recevaient des suppléments d'acide folique, de vitamine B_{12} et de dexaméthasone. L'étude visait à démontrer la non-infériorité de la survie avec l'association ALIMTA-cisplatine par rapport à l'association gemcitabine-cisplatine. Les données démographiques de la population en intention de traiter (ITT) sont présentées au tableau 16. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées. Tous les patients présentaient un bon indice de performance (ECOG 0 ou 1). Les résultats de l'analyse de la population admissible au protocole (N = 1 666) correspondaient à ceux de l'analyse de la population ITT.

Tableau 16 : Résumé des caractéristiques des patients

Caractéristiques	ALIMTA plus cisplatine (N = 862)	Gemcitabine plus cisplatine (N = 863)
Âge (ans)		
Âge médian, ans (plage)	61,05 (28,8-83,2)	60,95 (26,4-79,4)
Sexe (%)		
Femmes	257 (29,8)	258 (29,9)
Hommes	605 (70,2)	605 (70,1)
Ethnicité (%)		
Africaine	18 (2,1)	18 (2,1)
Caucasienne	669 (77,6)	680 (78,8)
Asiatique de l'Est/du Sud-Est	116 (13,5)	104 (12,1)
Hispanique	27 (3,1)	23 (2,7)
Asiatique de l'Ouest	30 (3,5)	37 (4,3)
Autre	2 (0,2)	1 (0,1)
Tabagisme (%)[a]		
Fumeur	629 (73,0)	637 (73,8)
Non-fumeur	128 (14,8)	122 (14,1)
Inconnu	105 (12,2)	104 (12,1)
Indice de performance (%)[b]		
IP ECOG 0	305 (35,4)	307 (35,6)
IP ECOG 1	556 (64,5)	554 (64,2)
Inconnu	1 (0,1)	2 (0,2)
Données diagnostiques		
Cytologique	289 (33,5)	288 (33,4)
Histologique	573 (66,5)	575 (66,6)
Stade de la maladie (%)		
Stade IIIb	205 (23,8)	210 (24,3)
Stade IV	657 (76,2)	653 (75,7)
Histologie (%)		
Adénocarcinome	436 (50,6)	411 (47,6)
Carcinome épidermoïde	244 (28,3)	229 (26,5)
Carcinome à grandes cellules	76 (8,8)	77 (8,9)
Inconnue	106 (12,3)	146 (16,9)

Abréviations : IP ECOG = indice de performance du *Eastern Cooperative Oncology Group*; N = nombre total de patients inscrits; n = nombre de patients inscrits dans le groupe.

[a] Les antécédents de tabagisme n'ont pas été notés pour tous les patients. Les pourcentages correspondent à N = 757 dans le groupe ALIMTA-cisplatine et à N = 759 dans le groupe gemcitabine-cisplatine.

[b] L'indice de performance ECOG n'a pas été signalé pour tous les patients. Les pourcentages correspondent à N = 861 dans le groupe ALIMTA-cisplatine et à N = 861 dans le groupe gemcitabine-cisplatine.

Le traitement a été administré pendant jusqu'à 6 cycles en tout conformément au protocole. Le nombre médian de cycles était de 5 pour les deux groupes. L'intensité relative de la dose dans le groupe ALIMTA-cisplatine était de 94,8 % de la dose d'ALIMTA prévue dans le protocole et de 95,0 % de la dose de cisplatine prévue dans le protocole. L'intensité relative de la dose dans le

groupe gemcitabine-cisplatine était de 85,8 % de la dose de gemcitabine prévue dans le protocole et de 93,5 % de la dose de cisplatine prévue dans le protocole.

Résultats de l'étude

Le critère principal de non-infériorité de la survie globale a été atteint dans la population ITT du groupe ALIMTA-cisplatine par rapport au groupe gemcitabine-cisplatine. La durée médiane de survie était de 10,3 mois dans les deux groupes, avec un rapport de risque ajusté de 0,94 (intervalle de confiance à 95 % de 0,84 à 1,05), d'après une marge de non-infériorité de 1,17647. Cette marge provient d'une seule étude (Sandler 2000). La survie sans évolution (SSÉ) et le taux de réponse objective (TRO) étaient semblables dans les deux groupes. Le tableau 17 contient le sommaire des résultats de l'étude pour l'ensemble de la population de l'étude.

Tableau 17 : Efficacité de l'association ALIMTA-cisplatine (AC) par rapport à l'association gemcitabine-cisplatine (GC) pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules – Population ITT

	ALIMTA plus cisplatine (N = 862)	**Gemcitabine plus cisplatine (N = 863)**
Survie globale médiane (IC à 95 %)	10,3 mois (9,8-11,2)	10,3 mois (9,6-10,9)
Rapport de risque ajusté (RR)[a, b] (IC à 95 %)	0,94[c] (0,84-1,05)	
Rapport de risque non ajusté (RR)[b] (IC à 95 %)	0,93[c] (0,83-1,04)	
Valeur p (test de Mantel-Haenzel)	0,209	
Survie à 12 mois (IC à 95 %)	43,5 % (40,1-46,9)	41,9 % (38,5-45,4)
Survie médiane sans évolution (IC à 95 %)	4,8 mois (4,6-5,3)	5,1 mois (4,6-5,5)
Taux de réponse global[d] (IC à 95 %)	30,6 % (27,3-33,9)	28,2 % (25,0-31,4)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; RR = rapport de risque; ITT = intention de traiter; N = ensemble de la population.

[a] Ajusté en fonction du sexe, du stade de la maladie, du diagnostic et de l'indice de performance.

[b] Un RR inférieur à 1,0 signifie que la survie est meilleure dans le groupe AC que dans le groupe GC. Inversement, un rapport de risque supérieur à 1,0 signifie que la survie est meilleure dans le groupe GC que dans le groupe AC.

[c] Non-infériorité statistiquement significative.

[d] Nombre de patients ayant répondu aux critères dans le groupe AC (N = 762) et dans le groupe GC (N = 755).

La figure 2 montre la courbe de survie de Kaplan-Meier pour la population ITT.

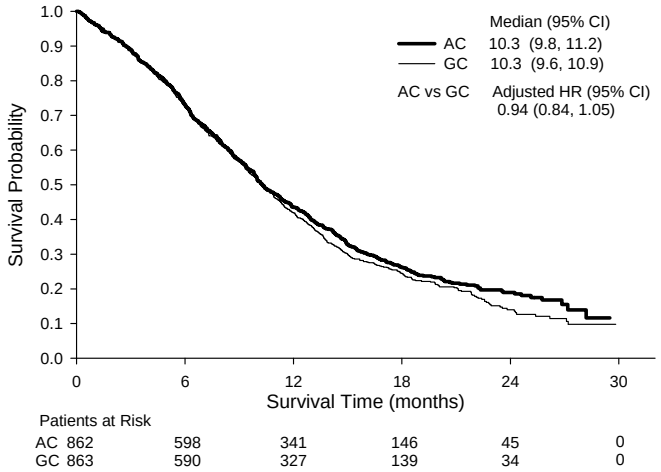


Figure 2 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier pour l'association ALIMTA-cisplatine (AC) et l'association gemcitabine-cisplatine (GC) dans le cancer du poumon non à petites cellules – Population ITT

Des sous-groupes de patients ont été examinés dans des analyses secondaires planifiées dont les résultats sont présentés à la figure 3.

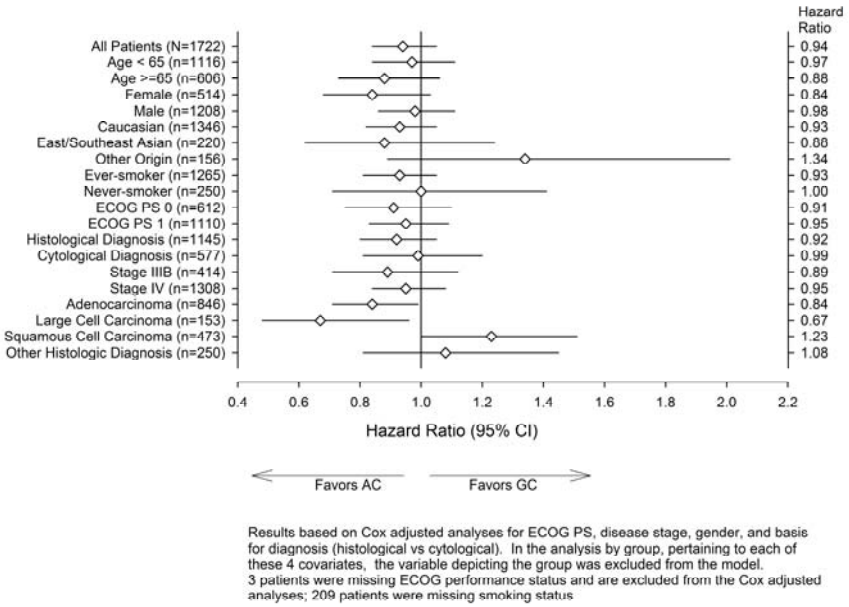


Figure 3 : Graphique en forêt des rapports de risques ajustés de la survie globale des sous-groupes ALIMTA-cisplatine contre gemcitabine-cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules – Population ITT

Les effets de l'association ALIMTA-cisplatine sur la survie étaient semblables, peu importe l'âge, le

sexe, l'ethnicité, le tabagisme et l'indice de performance (0 ou 1). Une analyse de sous-groupes prédéterminés des répercussions de l'histologie du CPNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes pour ce qui est de la survie en fonction de l'histologie (voir Tableau 18 ci-dessous). Dans l'analyse du sous-groupe de patients ayant une histologie épidermoïde, la non-infériorité de l'association ALIMTA-cisplatine au comparateur n'a pas été démontrée. Il est donc possible qu'il ne soit pas efficace chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules à histologie épidermoïde (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Tableau 18 : Survie globale avec l'association ALIMTA-cisplatine par rapport à l'association gemcitabine-cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules – Sous-groupes histologiques – Population ITT

Sous-groupe histologique	Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)				Rapport de risque (RR)[a] (IC à 95 %)
	ALIMTA plus cisplatine		Gemcitabine plus cisplatine		
Adénocarcinome (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84[b] (0,71 – 0,98)
Carcinome à grandes cellules (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,68[b] (0,48 – 0,97)
Carcinome épidermoïde (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,22 (0,99 – 1,50)
Autres (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,12 (0,84 – 1,49)

[a] RR basé sur des analyses non ajustées. Un RR inférieur à 1,0 signifie que la survie est meilleure dans le groupe AC que dans le groupe GC. Inversement, un rapport de risque supérieur à 1,0 signifie que la survie est meilleure dans le groupe GC que dans le groupe AC.

[b] Valeur p (test de Mantel-Haenzel) < 0,05 non ajustée pour les comparaisons multiples.

La figure 4 montre les courbes de survie de Kaplan-Meier pour les sous-groupes histologiques (adénocarcinome et carcinome épidermoïde) dans la population ITT.

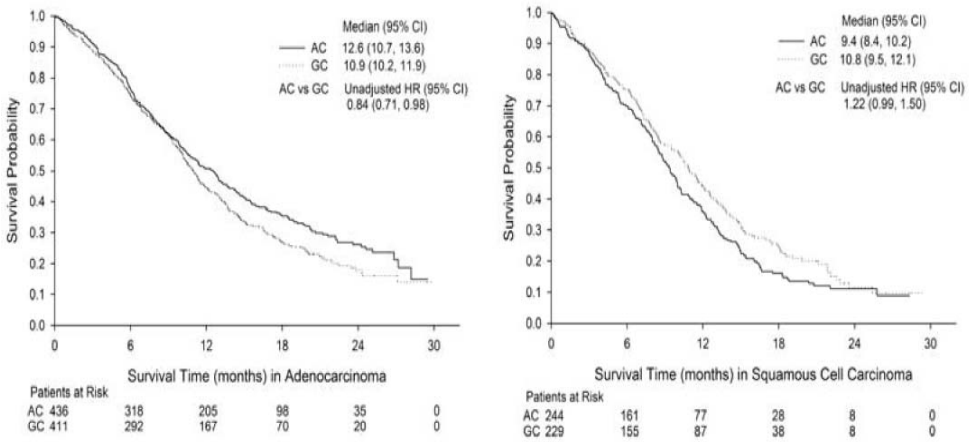


Figure 4 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier pour ALIMTA-cisplatine (AC) contre gemcitabine-cisplatine (GC) dans le cancer du poumon non à petites cellules – Sous-groupes histologiques : Adénocarcinome et carcinome épidermoïde – Population ITT

Aucune évaluation formelle de la qualité de vie n'a été menée pendant l'étude. Les patients du groupe ALIMTA-cisplatine ont nécessité moins de transfusions (16,4 % contre 28,9 %), de transfusions de globules rouges (16,1 % contre 27,3 %) et de transfusions de plaquettes (1,8 % contre 4,5 %). Ces patients ont également requis moins d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % contre 18,1 %), de G-CSF/GM-CSF (3,1 % contre 6,1 %) et de préparations de fer (4,3 % contre 7,0 %). L'incidence des hospitalisations en raison d'un effet indésirable lié au traitement était de 17,9 % dans le groupe ALIMTA-cisplatine et de 16,9 % dans le groupe gemcitabine-cisplatine.

Traitement d'entretien – Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde - monothérapie

Données démographiques et plan de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ALIMTA en monothérapie ont été évaluées pour le traitement d'entretien du CPNPC au stade local avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), immédiatement après une chimiothérapie de première intention à base de platine.

Tableau 19 : Données démographiques – Essais cliniques appuyant l'efficacité d'ALIMTA dans le traitement d'entretien du CPNPC

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets et sexe (N = nombre)	Âge médian (plage)
H3E-MC-JMEN	Étude de phase 3 à double insu, contrôlée par placebo sur le traitement d'entretien par le pemetrexed plus les MSS immédiatement après un traitement d'induction pour un CPNPC de stade IIIb ou IV	ALIMTA à 500 mg/m^2 le jour 1 d'un cycle de 21 jours plus les MSS	Sujets inscrits : 741 Sujets randomisés : 663 ALIMTA : 441 (hommes :322; femmes :119) Placebo : 222 (hommes : 161; femmes :61)	ALIMTA Âge médian = 60,6 ans Plage d'âge = 25,6-82,6 ans Placebo Âge médian = 60,4 ans Plage d'âge = 35,4-78,5 ans

Abréviation : MSS = meilleurs soins de soutien

Un essai multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo, randomisé de phase 3 a été mené auprès de 663 patients atteints d'un CPNPC de stade IIIb/IV qui n'avait pas évolué après quatre cycles de chimiothérapie de première intention par un doublet à base de platine (cisplatine ou carboplatine plus gemcitabine, paclitaxel ou docétaxel, mais pas ALIMTA). Les patients dont le cancer n'a pas évolué ont été répartis selon un rapport 2:1 pour recevoir ALIMTA ou un placebo immédiatement après une chimiothérapie à base de platine. Le principe de minimisation utilisé pour la randomisation ne tenait pas compte de l'histologie. ALIMTA était administré par voie intraveineuse pendant 10 minutes à une dose de 500 mg/m^2 le jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à l'évolution de la maladie. Les patients des deux groupes de traitement recevaient des suppléments d'acide folique, de vitamine B_{12} et de dexaméthasone.

Cet essai visait à démontrer la prolongation de la survie sans évolution et de la survie globale avec ALIMTA par rapport au placebo. La survie sans évolution (SSÉ) a été évaluée par un groupe

indépendant. Les caractéristiques des patients de la population en intention de traiter (ITT) sont présentées au tableau 20. Les deux groupes étaient bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques de la maladie au départ et des données démographiques.

Tableau 20 : Résumé des caractéristiques des patients dans l'étude sur le traitement d'entretien du CPNPC

Caractéristiques des patients	**ALIMTA (N = 441)**	**Placebo (N = 222)**
Âge (ans)		
Médiane (plage d'âge)	60,6 (25,6-82,6)	60,4 (35,4-78,5)
Sexe		
Hommes/femmes	73,0 %/27,0 %	72,5 %/27,5 %
Origine ethnique		
Caucasienne	279 (63,3 %)	149 (67,1 %)
Sud-Est asiatique	104 (23,6 %)	50 (22,5 %)
Autre	58 (13,2 %)	23 (10,4 %)
Stade au moment de l'admission[a]		
IIIb/IV	18,0 %/82,0 %	21,2 %/78,8 %
Histologie (%)		
CPNPC non épidermoïde[b]	325 (73,7 %)	156 (70,3 %)
Adénocarcinome	222 (50,3 %)	106 (47,7 %)
carcinome à grandes cellules	10 (2,3 %)	10 (4,5 %)
Autre[c]	93 (21,1 %)	40 (18,0 %)
Épidermoïde	116 (26,3 %)	66 (29,7 %)
IP ECOG[d]		
0/1	40,1 %/59,9 %	38,3 %/61,7 %
Antécédents de tabagisme[e]		
Fumeur/non-fumeur	74,1 %/25,9 %	71,5 %/28,5 %
Temps écoulé depuis le début du traitement d'induction jusqu'à la randomisation (mois)		
Médiane (range)	3,25 (1,6-4,8)	3,29 (2,7-5,1)

a Le stade au moment de l'admission n'a pas été indiqué pour tous les patients randomisés. Les pourcentages correspondent à N = 440 pour le groupe ALIMTA et N = 222 pour le groupe placebo.

b Comprend les patients ayant un adénocarcinome, un carcinome à grandes cellules ou une autre histologie.

c La sous-catégorie « autre » désigne les patients qui ont reçu à l'origine un diagnostic de CPNPC et dont le cancer n'a pu être qualifié sans équivoque d'adénocarcinome, de carcinome à grandes cellules ou de carcinome épidermoïde.

d Indice de performance du *Eastern Cooperative Oncology Group* (IP ECOG) n'a pas été signalé pour tous les patients randomisés. Les pourcentages correspondent à N = 439 pour le groupe ALIMTA et N = 222 pour le groupe placebo.

e Les antécédents de tabagisme n'ont pas été notés pour tous les patients randomisés. . Les pourcentages correspondent à N = 437 pour le groupe ALIMTA et N = 221 pour le groupe placebo.

Les patients ont reçu un nombre médian de 5 cycles d'ALIMTA et 3,5 cycles de placebo. L'intensité relative de la dose dans le groupe ALIMTA était de 95,7 %. En tout, 213 patients (48,3 %) ont reçu ≥ 6 cycles et 98 patients (22,6 %), ≥ 10 cycles de traitement par ALIMTA. Des patients du groupe ALIMTA, 51,5 % ont reçu une thérapie systémique après l'arrêt du traitement. Ce fut aussi le cas pour 67,1 % de ceux du groupe placebo.

Résultats de l'étude

Pour l'ensemble de la population de l'étude, ALIMTA était supérieur sur le plan statistique au placebo pour ce qui est de la survie globale (SG) (13,4 mois par rapport à 10,6 mois, RR : 0,79; IC à 95 % : 0,65 – 0,95; p = 0,012) et de la SSÉ (4,0 mois par rapport à 2,0 mois, RR = 0,60; IC à 95 % : 0,49 – 0,73, p < 0,00001). Une différence quant aux résultats du traitement a été observée selon la classification histologique. Chez les patients ayant un CPNPC non épidermoïde, ALIMTA était supérieur au placebo pour ce qui est de la SG (15,5 mois par rapport à 10,3 mois, RR = 0,70; IC à 95 % : 0,56 – 0,88, p = 0,002) et de la SSÉ (4,4 mois par rapport à 1,8 mois, RR = 0,47; IC à 95 % : 0,37 – 0,60; p < 0,00001). Chez les patients ayant un CPNPC épidermoïde, ALIMTA n'a pas amélioré la SG par rapport au placebo (médiane de 9,9 mois par rapport à 10,8 mois, RR = 1,07; IC à 95 % : 0,77 – 1,50) ni la SSÉ (médiane de 2,4 mois par rapport à 2,5 mois, RR = 1,03; IC à 95 : 0,71 – 1,49). Les résultats d'efficacité pour l'ensemble des patients sont présentés au tableau 21 et ceux pour les sous-groupes histologiques prédéfinis sont présentés au tableau 22 ci-dessous.

Tableau 21 : Efficacité d'ALIMTA par rapport au placebo dans le CPNPC – population en intention de traiter (ITT)

Paramètre d'efficacité[a, b]	**ALIMTA (N = 441)**	**Placebo (N = 222)**
Survie globale médiane (IC à 95 %)	13,4 mois (11,9-15,9)	10,6 mois (8,7-12,0)
Rapport de risques (RR)[c] (IC à 95 %)	0,79 (0,65 - 0,95)	
Valeur p	p = 0,012	
Survie médiane sans évolution[b] (IC à 95 %)	4,0 mois (3,1-4,4)	2,0 mois (1,5-2,8)
Rapport de risques (RR)[c] (IC à 95 %)	0,60 (0,49 - 0,73)	
Valeur p	p < 0,00001	

a La SSÉ et la SG ont été calculées du moment de la randomisation, après 4 cycles de chimiothérapie d'induction à base de platine.

b Les valeurs pour la SSÉ ont été déterminés par un examen indépendant (ALIMTA N = 387, placebo N = 194).

c Les RR non ajustés sont fournis. Un RR < 1,0 indique que le résultat est meilleur dans le groupe ALIMTA que dans le groupe placebo.

Tableau 22 : Efficacité d'ALIMTA par rapport au placebo dans le CPNPC – sous-groupes histologiques[a]

	Survie globale		**Survie sans évolution[b]**	
	ALIMTA	**Placebo**	**ALIMTA**	**Placebo**
	Médiane (mois)	**Médiane (mois)**	**Médiane (mois)**	**Médiane (mois)**
	RR[c] (IC à 95 %)		**RR[c] (IC à 95 %)**	
CPNPC non épidermoïde[d] **N = 481** **Valeur p**	**15.5** **0,70 (0,56 - 0,88)** **p = 0,002**	**10,3**	**4,4** **0,47 (0,37 - 0,60)** **p < 0,00001**	**1,8**
Adénocarcinome N = 328	16,8 0,73 (0,56 - 0,96)[e]	11,5	4,6 0,51 (0,38 - 0,68)[e]	2,7
Carcinome à grandes cellules N = 20	8,4 0,98 (0,36-2,65)	7,9	4,5 0,40 (0,12-1,29)	1,5
Autre[f] N = 133	11,3 0,61 (0,40-0,94)[e]	7,7	4,1 0,44 (0,28-0,68)[e]	1,6
Épidermoïde	**9,9**	**10,8**	**2,4**	**2,5**

N = 182	**1,07 (0,77-1,50)**	**1,03 (0,71-1,49)**
Valeur p	**p = 0,678**	**p = 0,896**

a La SSÉ et la SG ont été calculées du moment de la randomisation, après 4 cycles de chimiothérapie d'induction à base de platine. Les résultats ne sont pas ajustés pour les comparaisons multiples.

b Les valeurs pour la SSÉ ont été déterminés par un examen indépendant (ALIMTA N = 387, placebo N = 194).

c Les RR non ajustés sont fournis. Un RR < 1,0 indique que le résultat est meilleur dans le groupe ALIMTA que dans le groupe placebo. Un RR > 1,0 indique que le résultat est meilleur dans le groupe placebo que dans le groupe ALIMTA.

d Comprend les patients ayant un adénocarcinome, un carcinome à grandes cellules ou une autre histologie.

e p < 0,05 non ajusté pour les comparaisons multiples.

f La sous-catégorie « autre » désigne les patients qui ont reçu à l'origine un diagnostic de CPNPC et dont le cancer n'a pu être qualifié sans équivoque d'adénocarcinome, de carcinome à grandes cellules ou de carcinome épidermoïde.

Les figures 5 et 6 présentent les courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier pour l'ensemble des patients et les sous-groupes histologiques (CPNPC non épidermoïde et CPNPC épidermoïde), respectivement.

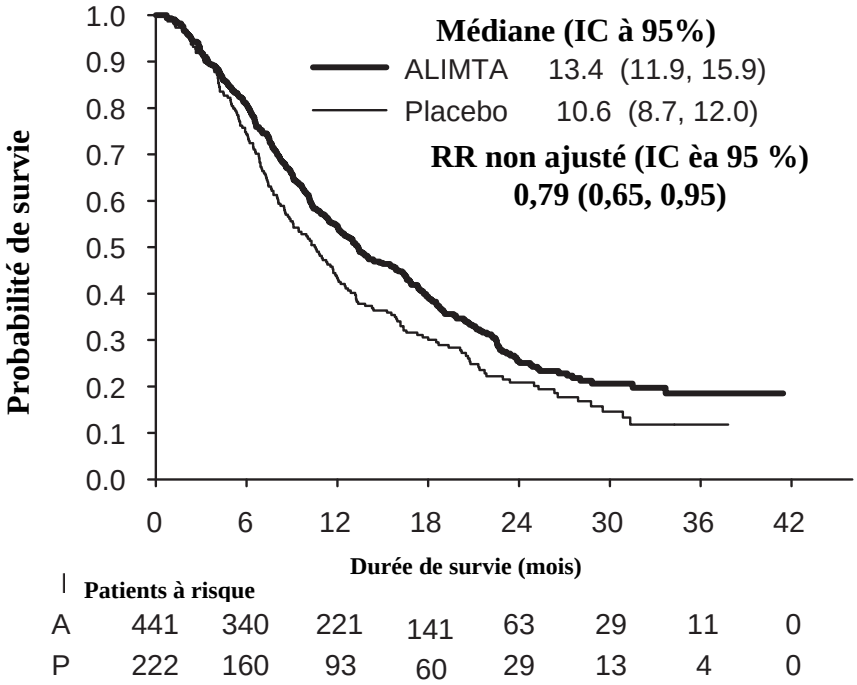


Figure 5 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier pour ALIMTA (A) par rapport au placebo (P) dans le CPNPC – Population ITT

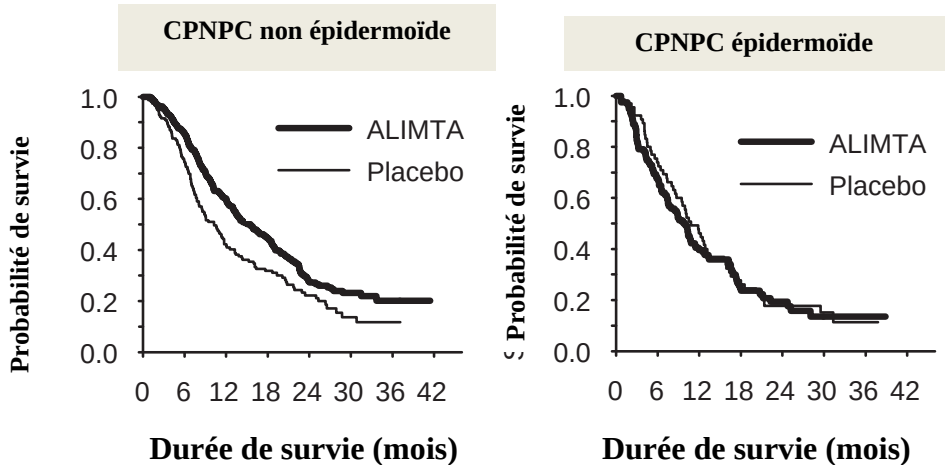


Figure 6 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier pour ALIMTA par rapport au placebo dans le CPNPC - CPNPC non épidermoïde et CPNPC épidermoïde

Des sous-groupes de patients ont été examinés en fonction de leurs caractéristiques au début de l'étude dans des analyses prédéterminées d'efficacité, dont les résultats sont présentés à la figure 7.

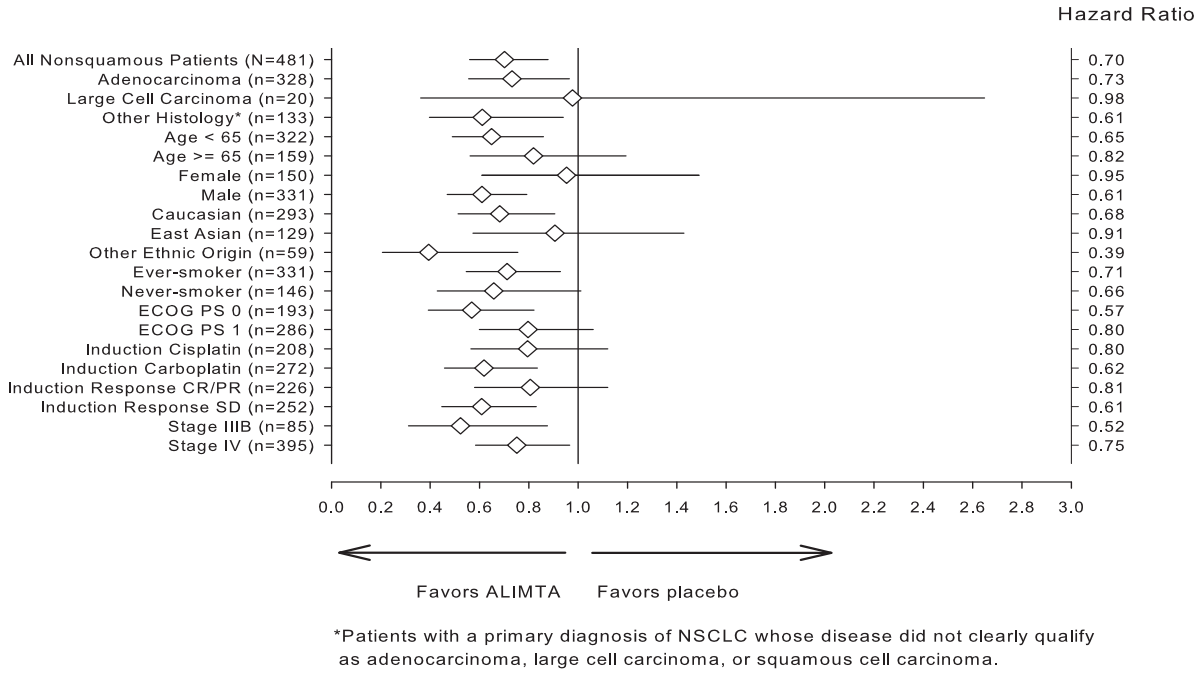


Figure 7 : Graphique en forêt des rapports de risques de la survie globale pour ALIMTA par rapport au placebo – CPNPC non épidermoïde

Les mesures de soutien étaient semblables pour les deux groupes, sauf : transfusions de globules rouges (9,5 % avec ALIMTA par rapport à 3,2 5 avec le placebo; agents stimulant l'érythropoïèse (5,9 % avec ALIMTA par rapport à 1,8 5 avec le placebo); hospitalisations en raison d'un effet indésirable lié au médicament (5 % avec ALIMTA par rapport à 0 % avec le placebo); soutien nutritionnel entéral/parentéral (5 % avec ALIMTA par rapport à 1 % avec le placebo).

Deuxième intention – Cancer pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde - ALIMTA contre le docétaxel

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 23 : **Données démographiques – Essais cliniques appuyant l'efficacité d'ALIMTA par rapport au docétaxel dans le traitement du CPNPC après une chimiothérapie antérieure**

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets et sexe (N = nombre)	Âge médian (plage d'âge)
H3E-MC-JMEI	Étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique de phase 3	ALIMTA 500 mg/m^2 Perfusion i.v. de 10 minutes Docétaxel 75 mg/m^2 Perfusion i.v. de 1 heure Durée du traitement Cycle de 21 jours Médiane de 4 cycles de traitement dans les deux groupes (ALIMTA : 1 à 20 cycles; Docétaxel : 1 à 14 cycles)	Inscrits : 698 Randomisés : 571 ALIMTA : 283 (hommes : 194; femmes : 89) Docétaxel : 288 (hommes : 217; femmes : 71)	Groupe ALIMTA Âge médian : 59 ans Plage d'âge : 22-81 ans Groupe docétaxel : Âge médian : 57 ans Plage d'âge : 28-87 ans

Une seule étude ouverte, multicentrique, randomisée de phase 3 a été menée afin de comparer l'innocuité et l'efficacité d'ALIMTA et du docétaxel chez des patients atteints de CPNPC au stade local avancé ou métastatique (stade III ou IV) ayant reçu une chimiothérapie antérieure. L'étude avait pour objectif de démontrer la supériorité d'ALIMTA en termes de survie globale ou la non-infériorité d'ALIMTA par rapport au docétaxel. ALIMTA était administré par voie intraveineuse pendant 10 minutes à une dose de 500 mg/m^2. Le docétaxel était administré à la dose de 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 1 heure. Les deux médicaments étaient administrés le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Tous les patients traités par ALIMTA recevaient un supplément vitaminique d'acide folique et de vitamine B_{12}. Des résumés des données démographiques et des caractéristiques des patients sont donnés aux tableaux 23 et 24 (respectivement).

Tableau 24 : Résumé des caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	ALIMTA (N = 283)	Docétaxel (N = 288)
Âge (ans)		
Âge médian, ans (plage)	59 (22-81)	57 (28-87)
Sexe (%)		
Femme	31,4	24,7
Homme	68,6	75,3
IP ECOG 0 ou 1 (%)	88,6	87,6
Maladie de stade III/IV (%)	25,1/74,9	25,3/74,7
Taux d'homocystéine < 12 µm (%)	71,4	68,9
Diagnostic/histologie (%)		
Adénocarcinome	54,4	49,3
Squameux	27,6	32,3
Meilleure réponse obtenue avec la chimiothérapie antérieure (%)		
RC/RP	35,6	36,5
Temps écoulé depuis la dernière chimiothérapie (%)		
< 3 mois	50,4	48,1
> 3 mois	49,6	51,9
Thérapie antérieure (%)		
Paclitaxel	25,8	27,8
Dérivés du platine	92,6	89,9

Abréviations : RC = réponse complète; IP = indice de performance; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; N = nombre de patients; RP = réponse partielle.

[a] L'indice de performance n'a pas été signalé pour tous les patients. Les pourcentages correspondent à N = 264 dans le groupe ALIMTA et à N = 274 dans le groupe docétaxel.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de départ étaient similaires entre les deux groupes de traitement. Environ trois quarts des patients étaient des hommes, proportion qui reflète le rapport de sexe observé dans la population générale atteinte de cette maladie. L'âge médian de 58 ans avec une plage d'âge étendue (22 à 87 ans) correspond aux données démographiques attendues dans la population générale atteinte de CPNPC. Environ la moitié des patients étaient atteints d'adénocarcinomes et environ 30 % avaient un carcinome épidermoïde. Environ trois quarts des patients avaient une maladie de stade IV au début de l'étude, comme on pourrait s'y attendre chez des patients qui présentaient une rechute d'une maladie antérieurement traitée. Quatre-vingt-huit pour cent des patients présentaient un bon indice de performance. Environ 90 % des patients avaient reçu au préalable des traitements contenant des dérivés du platine.

Le tableau 25 résume les thérapies antérieures déclarées pour les patients en intention de traiter (ITT). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés par rapport à l'ensemble des catégories de thérapies antérieures.

Tableau 25 : Résumé des thérapies antérieures déclarées

	ALIMTA (N = 283) n (%)	**Docétaxel (N = 288) n (%)**
Chirurgie antérieure	64 (22,6)	67 (23,3)
Radiothérapie antérieure	125 (44,2)	131 (45,5)
Immunothérapie antérieure	1 (0,4)	1 (0,3)
Chimiothérapie antérieure	283 (100)	288 (100)
Contexte adjuvant	21 (7,4)	18 (6,3)
Contexte néoadjuvant	26 (9,2)	23 (8,0)
Contexte de maladie locale avancée	101 (35,7)	111 (38,5)
Contexte métastatique	147 (51,9)	148 (51,4)
Une thérapie	143 (50,5)	146 (50,7)
Deux thérapies	4 (1,4)	2 (0,7)
Traitement médicamenteux nécessitant une classification	1 (0,4)	0

Abréviations : n = nombre de patients ayant reçu la thérapie antérieure précisée; N = nombre de patients en intention de traiter (ITT)

Résultats d'étude

La survie globale était le paramètre principal. La durée médiane de survie était de 8,3 mois pour le groupe de patients traités par ALIMTA et de 7,9 mois pour le groupe de patients traités par le docétaxel, avec un rapport des risques de 0,99. L'étude n'a pas réussi à démontrer une supériorité d'ALIMTA par rapport au docétaxel en ce qui concerne la survie globale. La non-infériorité d'ALIMTA par rapport au docétaxel n'a pas pu être démontrée parce que l'estimation d'un effet fiable et constant du docétaxel sur la survie n'a pas pu être établie à partir d'essais historiques; or cette donnée est nécessaire pour les analyses de non-infériorité. Cependant, les similarités des taux de réponse, des taux médians de survie et de survie à 1 an entre le traitement par ALIMTA et le traitement par le docétaxel étaient des preuves suffisantes pour pouvoir considérer le traitement par ALIMTA comme une option thérapeutique pour les patients atteints de CPNPC ayant reçu une chimiothérapie antérieure. Voir le tableau 26.

Tableau 26 : Efficacité d'ALIMTA par rapport au docétaxel dans le CPNPC

	ALIMTA (N = 283)	**Docétaxel (N = 288)**
Survie globale médiane (IC à 95 %)	8,3 mois (7,0-9,4)	7,9 mois (6,3-9,2)
Méthode des marges fixes Rapport des risques (IC à 95 %) Valeur p de non-infériorité	0,99 (0,82-1,20) 0,226	
Valeur p (test de Mantel-Haenzel)	0,93	
Survie à 1 an (IC à 95 %)	29,7 % (23,7-35,6)	29,7 % (23,9-35,5)
Taux de réponse global* (IC à 95 %)	9,1 % (5,9-13,2)	8,8 % (5,7-12,8)
Valeur p	> 0,999	

Abréviations : IC = Intervalle de confiance; N = nombre de patients en intention de traiter (ITT);
* Nombre de patients ayant répondu aux critères dans le groupe ALIMTA (N = 264) et dans le groupe docétaxel (N = 274)

La figure 8 montre un graphique de la durée de survie (méthode de Kaplan-Meier) de la population en intention de traiter. Les courbes de distribution de la survie dans le groupe ALIMTA et dans le groupe docétaxel sont superposables.

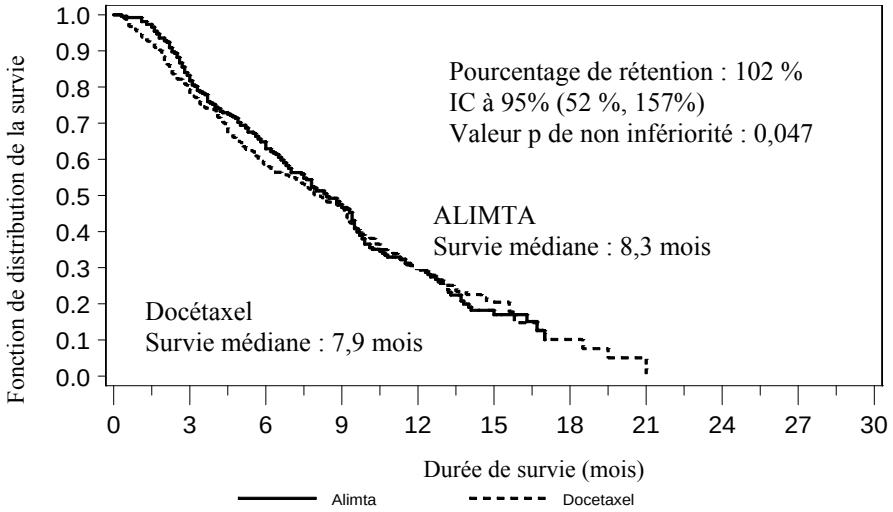


Figure 8 : Courbes de survie avec ALIMTA par rapport au docétaxel (méthode de Kaplan-Meier)

Une analyse rétrospective des répercussions de l'histologie du CPNPC sur l'effet thérapeutique sur la survie globale était en faveur d'ALIMTA par rapport au docétaxel chez les patients ayant un CPNPC non épidermoïde (n = 399, 9,3 par rapport à 8,0 mois, rapport de risque ajusté = 0,78; IC à 95 % = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel chez ceux ayant un carcinome épidermoïde (n = 172, 6,2 par rapport à 7,4 mois, rapport de risque ajusté = 1,56; IC à 95 % = 1,08-2,26, p = 0,018).

Il n'y a pas eu de différences significatives au niveau des résultats des paramètres secondaires entre les patients du groupe ALIMTA et ceux du groupe docétaxel. Voir le tableau 27.

Tableau 27 : Paramètres secondaires d'efficacité – ALIMTA par rapport au docétaxel dans le cancer du poumon non à petites cellules

	ALIMTA	Docétaxel
Survie sans évolution (mois)		
Nombre de patients évalués	283	288
Médiane	2,9	2,9
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,97 (0,82–1,16)	
Valeur p (test de Wald)	0,759	
Délai avant évolution (mois)		
Nombre de patients évalués	283	288
Médiane	3,4	3,5
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,97 (0,80–1,17)	
Valeur p (test de Wald)	0,721	
Délai avant l'échec thérapeutique (mois)		
Nombre de patients évalués	282	288
Médiane	2,3	2,1
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,84 (0,71–0,997)	

	ALIMTA	Docétaxel
Valeur p (test de Wald)	0,046	
Délai de réponse tumorale (mois)		
Nombre de patients évalués	24	24
Médiane	2,9	1,7
Valeur p (test ANOVA)	0,105	
Durée de réponse clinique (mois)		
Nombre de patients évalués	24	24
Médiane	4,6	5,3
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,77 (0,40–1,47)	
Valeur p (test de Wald)	0,427	
Durée du bienfait clinique (mois)		
Nombre de patients évalués	145	151
Médiane	5,4	5,2
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,91 (0,71–1,16)	
Valeur p (test de Wald)	0,450	

Aucune différence n'a été observée au niveau des scores LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*) entre les deux groupes de traitement. Dans les deux groupes de traitement, on a observé initialement une augmentation de l'index moyen du fardeau lié aux symptômes, des symptômes de détresse et de l'interférence avec le niveau d'activité, augmentation qui s'est suivie par la suite d'une stabilisation. Dans les deux groupes de traitement, on a également observé une détérioration de la qualité de vie globale et du score total LCSS, détérioration qui s'est elle aussi suivie d'une stabilisation.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie :

Dans le cadre des études précliniques, le pemetrexed a inhibé, quoiqu'à un degré variable (Tableau 28), la croissance *in vitro* de multiples lignées cellulaires [MSTO-211H, NCI-H2052 (mésothéliome), A549, LX-1 (CPNPC), MCF7, ZR-75-1 (tumeur mammaire), GC3, HT8, WiDr (tumeur colorectale), CCRF-CEM, L1210 (leucémie) et IGROV-1, SKOV3 (tumeur de l'ovaire), de même que les cellules de ces types de tumeurs provenant de spécimens de patients fraîchement prélevés. De plus, ces études *in vitro* ont montré que, dans certaines lignées cellulaires, on pourrait obtenir une activité inhibitrice additive ou synergique en combinant de façon optimale le pemetrexed avec la radiothérapie [WiDr (cancer du côlon), MCF7 (cancer du sein), HeLa (cancer du col de l'utérus) et LX1 (cancer du poumon)] et d'autres agents antinéoplasiques, par exemple le cisplatine [NCI-H23 et NCI-H460 (cancer du poumon)], le carboplatine [NCI-H23 (cancer du poumon), SKOV3 (cancer de l'ovaire), HT29 (cancer colorectal)], l'oxaliplatine [HT29 (cancer du côlon)], la doxorubicine [ZR-75-1 (cancer du sein)], la gemcitabine [HCT8 et HT29 (cancer colorectal)] ainsi que le docétaxel et le paclitaxel [NCI-H460 (cancer du poumon)]. Surtout, les études portant sur la lignée cellulaire MSTO-211H de mésothéliome ont mis en évidence des effets synergiques résultant de la coadministration du pemetrexed et du cisplatine. Toutefois, les rapports entre la dose de pemetrexed et la dose de cisplatine dans ces essais étaient différents de ceux utilisés chez l'humain. Les études *in vitro* indiquent que le pemetrexed pourrait exercer une activité sur certaines cellules tumorales qui résistent au méthotrexate, au 5-fluoro-uracile et au raltitrexed. En outre, des études précliniques menées chez l'animal laissent croire que l'acide folique peut réduire la sévérité des effets toxiques du médicament tout en maintenant l'activité antitumorale du pemetrexed sur plusieurs

lignées cellulaires. De plus, l'acide folique et la vitamine B_{12} n'ont pas eu d'effet négatif sur l'activité antitumorale du pemetrexed chez la souris. Il faut cependant noter qu'aucune de ces études n'a été réalisée chez des animaux porteurs d'un mésothéliome.

Tableau 28 : CI_{50} du pemetrexed pour des lignées de cellules tumorales représentatives

Type de tumeur[a]	CI_{50} (nM)
Mésothéliome (MSTO-211H)	30
Mésothéliome (NCI-H2052)	209
CPNPC (LX-1)	4
CPNPC (A549)	156
Leucémie (CCRF CEM)	23-54
Leucémie murine (L1210)	14
Cancer du côlon (GC3)	34
Cancer du côlon (HCT8)	220
Cancer mammaire (MCF7)	8,1-31
Cancer mammaire (ZR-75-1)	110
Cancer de l'ovaire (IGROV-1)	44

a Ces exemples s'appliquent à des lignées cellulaires facilement accessibles n'ayant pas été soumises à la pression sélective médicamenteuse et n'ayant pas subi d'altérations génétiques.

Des analyses pharmacodynamiques de population ont permis de caractériser le nombre absolu de neutrophiles suivant l'administration du pemetrexed en monothérapie à des patients n'ayant pas reçu de supplément vitaminique. La gravité de l'hématotoxicité, déterminée par la profondeur du nadir de neutrophiles, est influencée principalement par le degré d'exposition systémique au médicament (ASC). La multiplication de l'ASC par 5 ou 6 entraîne une baisse correspondante du nadir des neutrophiles. On a également relevé une relation inverse, quoique moins marquée, entre les concentrations de cystathionine ou d'homocystéine et le nadir de neutrophiles, ce qui corrobore les bienfaits d'un supplément vitaminique. Il n'y a pas d'effet cumulatif de l'exposition au pemetrexed sur le nadir des neutrophiles au cours de cycles répétés de chimiothérapie.

Le délai d'obtention du nadir est également corrélé avec l'exposition systémique (ASC) au pemetrexed, variant de 8 à 9,6 jours après son administration pour une gamme d'ASC de 38,3 à 316,8 µg·h/mL. Le nombre absolu de neutrophiles retourne à la valeur préthérapeutique 4,2 à 7,5 jours après le nadir pour la même plage d'ASC.

TOXICOLOGIE

ALIMTA (pemetrexed disodique) a été évalué dans le cadre d'une série exhaustive d'études de toxicologie (Tableau 29).

Tableau 29 : Études de toxicologie sur le pemetrexed disodique

Type d'étude et durée	Voie d'administration	Espèces
Toxicité à dose unique	Intraveineuse	Souris, rat, chien
Toxicité à doses répétées		
2 semaines (1 fois/jour)	Intrapéritonéale	Souris
6 semaines (1 fois/jour, 2 fois/semaine, 1 fois/semaine)	Intrapéritonéale	Souris
6 mois (1 fois/semaine)	Intrapéritonéale	Souris
2 semaines (1 fois/jour, 2 fois/semaine)	Intraveineuse	Chien
6 semaines (1 fois/jour, 2 fois/semaine, 1 fois/semaine)	Intraveineuse	Chien
1 mois (1 fois/semaine), 3 semaines pour réversibilité	Intraveineuse	Chien
6 mois (1 fois/semaine ou 1 fois toutes les 3 semaines)	Intraveineuse	Chien
9 mois (1 fois toutes les 3 semaines)	Intraveineuse	Chien
Génotoxicité		
Mutation bactérienne (Ames)	*In vitro*	*S. typhimurium*, *E. coli*
Mutation directe	*In vitro*	HGPRT + cellules ovariennes de hamster chinois
Aberrations chromosomiques	*In vitro*	Cellules ovariennes de hamster chinois
Micronoyau	Intraveineuse	Souris
Toxicologie de la reproduction et du développement		
Fertilité masculine	Intrapéritonéale	Souris
Embryo-fœtotoxicité	Intraveineuse	Souris
Autres études de toxicologie		
Sauvetage par la leucovorine	Intraveineuse	Chien
Sauvetage par la thymidine	Intraveineuse	Chien
Irritation oculaire	Sac conjonctival	Lapin
Irritation cutanée	Dermique	Lapin

Le pemetrexed est administré par voie intraveineuse chez l'humain. Toutes les études de toxicologie menées chez le chien ont porté sur l'administration par voie intraveineuse. La voie intrapéritonéale a été utilisée pour évaluer la toxicité chronique chez la souris. Les études pharmacocinétiques ont indiqué que le pemetrexed est rapidement absorbé quand il est administré par voie intrapéritonéale et que le profil pharmacocinétique global est semblable au profil pour la voie intraveineuse. Dans l'étude d'embryo-fœtotoxicité chez la souris, on a opté pour l'administration intrapéritonéale pour éviter que la ponction i.v. endommage l'utérus gravide.

Les études de toxicité à dose unique ont été réalisées par voie intraveineuse chez la souris, le rat et le chien. Le pemetrexed s'est révélé peu toxique chez la souris à la dose de 4 722 mg/m^2; chez le rat, la dose létale minimale (DLM) était de 7 922 mg/m^2. La DLM chez le chien n'a pas été établie.

Le profil toxicologique du pemetrexed après l'administration répétée chez le chien et la souris concorde avec les activités antiprolifératives connues des antimétabolites de la classe des antifolates. Des lésions des muqueuses, une entéropathie, une hypocellularité lymphoïde et médullaire, ainsi que des effets sur la spermatogenèse sont fréquents avec les antifolates et d'autres oncolytiques. Les principaux effets pathologiques de l'administration du pemetrexed touchaient les voies digestives et les tissus lymphoïdes; l'atteinte médullaire a été minime chez les chiens et les souris ayant reçu des doses multiples pendant ≤ 6 semaines. Toutefois, l'hématotoxicité était la toxicité limitant la dose chez les chiens traités pendant plus de 6 semaines. Les signes cliniques de toxicité se sont manifestés environ une semaine après l'administration, le délai variant d'un animal à l'autre. En général, les

signes discrets de toxicité se sont résolus après un traitement de soutien et l'interruption du traitement par le pemetrexed. Les mesures de soutien comprenaient l'administration parentérale de liquides, un supplément nutritionnel et une antibiothérapie, lorsque l'état clinique le justifiait.

Les chiens se sont révélés plus vulnérables aux effets toxiques du pemetrexed que les souris. C'était à prévoir puisque les souris disposent d'un mécanisme de « sauvetage » résidant dans une fraction circulante de thymidine, qui sert de source de recharge en folates intracellulaires à la suite d'un traitement par un antifolate. De plus, le chien constitue un meilleur modèle prédictif de la toxicité chez l'humain que la souris. Les souris ont toléré des doses de 26,2 mg/kg (78,6 mg/m^2) par jour pendant 6 semaines et 700 mg/kg une fois par semaine pendant 6 mois sans mortalité causée par le composé ni signes cliniques de toxicité. La plupart des chiens (5 sur 6) ont reçu les doses quotidiennes de 0,11 mg/kg (2,2 mg/m^2) jusqu'au terme des 6 semaines de traitement sans effets clinicopathologiques importants. Le seul chien qui n'a pu achever la période de traitement était devenu de plus en plus anorexique, ce qui a amplifié la toxicité intrinsèque des antifolates. Des doses quotidiennes plus élevées n'ont pas été tolérées pendant plus de 3 semaines. Les signes prédominants de toxicité étaient en général plus évidents dans le cas d'une administration quotidienne; il faut toutefois noter que la dose administrée dans le cadre du schéma hebdomadaire était beaucoup plus élevée. La dose maximale tolérée (DMT) chez les souris recevant une dose de pemetrexed par semaine pendant 6 semaines était de 314,8 mg/kg (944,4 mg/m^2). La dose toxique minimale chez le chien après quatre doses de pemetrexed à raison d'une par semaine était de 25 mg/kg (500 mg/m^2). Quatre doses de 25 mg/kg (une dose par semaine pendant 4 semaines) ont causé des baisses légères à modérées du nombre de neutrophiles, de lymphocytes, de plaquettes et de réticulocytes. La principale observation histopathologique était une entéropathie minime à légère touchant tout l'appareil digestif. Toutes ces valeurs, sauf le nombre de plaquettes, s'étaient partiellement ou complètement régularisées pendant la période de récupération de 3 semaines.

Une étude à doses répétées de 6 mois a été effectuée chez le chien beagle en vue d'évaluer la toxicité chronique du pemetrexed aux doses de 0, 10 ou 25 mg/kg (0, 200 ou 500 mg/m^2) à raison d'une injection intraveineuse par semaine, ce qui fait le lien avec l'étude d'un mois décrite ci-dessus. Toutefois, après environ 3 mois, la fréquence d'administration a été portée à 3 semaines pour les chiens du groupe recevant 10 mg/kg, et l'administration a été interrompue dans le groupe recevant 25 mg/kg à cause d'effets hématotoxiques. L'hématotoxicité était donc l'effet limitant dans cette étude, et la dose de 10 ou 25 mg/kg par semaine était supérieure à la dose tolérée. Les effets hématotoxiques ont été réversibles; en effet, ils avaient disparu après une pause thérapeutique de 3 mois chez les chiens qui avaient reçu 25 mg/kg. De plus, même lorsque le nombre de plaquettes et de neutrophiles était dangereusement bas dans le groupe traité par 10 mg/kg, il a suffi d'une période de 3 semaines sans traitement pour une récupération complète.

Dans une autre étude sur le traitement prolongé chez le chien, on a administré le pemetrexed par voie intraveineuse à des doses de 0, 10 ou 25 mg/kg (0, 200 ou 500 mg/m^2) toutes les 3 semaines pendant 9 mois. Les effets observés étaient similaires à ceux notés pendant l'étude à doses répétées de 6 mois chez le chien. L'hémotoxicité n'était toutefois par aussi grave étant donné que le traitement était administré toutes les semaines dans l'étude de 6 mois par rapport à toutes les 3 semaines dans l'étude de 9 mois. Les autres changements constatés dans l'étude de 9 mois étaient une baisse du poids des testicules avec dégénérescence/nécrose des tubes séminifères et une caryomégalie et une dégénérescence tubulaire rénale minimales à légères sans corrélation au poids des organes ni à une

maladie clinique. Ces modifications ont été observées chez les chiens mâles seulement. Bien qu'aucun effet sur les testicules n'ait été observé dans les études précédentes (possiblement en raison de l'âge des chiens), ces effets n'étaient pas étonnants compte tenu des effets constatés chez la souris et de la nature cytotoxique du pemetrexed.

Un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur des cellules de moelle osseuse de souris s'est révélé positif; ce résultat n'est pas étonnant, puisque le pemetrexed entraîne une accumulation de désoxyuridine monophosphate par inhibition de la thymidylate synthétase. Le pemetrexed pourrait donc être clastogène chez l'humain.

Dans les études sur la souris, le pemetrexed s'est révélé embryotoxique à la dose de 30 mg/m^2 (1/17 de la dose recommandée chez l'humain) et a entraîné une résorption complète des fœtus de toutes les portées à la dose de 150 mg/m^2 (1/3 de la dose recommandée chez l'humain) lorsqu'il a été administré entre le sixième et le quinzième jour de la gestation. Une ossification incomplète a été observée à 0,6 mg/m^2 (1/833 de la dose recommandée chez l'humain). La posologie de 15 mg/m^2 (1/33 de la dose recommandée chez l'humain) a été fœtotoxique (fente palatine).

L'administration de pemetrexed à des souris gravides a provoqué une diminution du poids des fœtus aux doses ≥ 0,6 mg/m^2, une ossification incomplète de certaines structures osseuses aux doses ≥ 3 mg/m^2 et des fentes palatines à 15 mg/m^2. Ces observations étaient prévisibles pour cette classe de composés (antifolates) et coïncident avec les résultats déjà rapportés avec l'emploi d'antagonistes des folates et un déficit en acide folique. L'administration de pemetrexed à raison de 0,3 à 30 mg/m^2 a entraîné une toxicité reproductive chez les mâles, caractérisée par une légère diminution du taux de fertilité, une atrophie testiculaire et une hypospermie épididymaire.

Deux études ont été réalisées en vue d'évaluer l'emploi de la leucovorine et de la thymidine comme antidotes possibles, pour contrer les effets toxiques graves du pemetrexed. Or, l'administration concomitante de la leucovorine (forme réduite de l'acide folinique) a neutralisé les signes cliniques de toxicité et les anomalies hématologiques, et l'administration de la thymidine par perfusion continue pendant 3 jours, à la suite du traitement par le pemetrexed, a neutralisé les effets toxiques constituant un danger de mort observés chez le chien.

Le pemetrexed a occasionné une légère irritation oculaire et une irritation cutanée modérée au cours des épreuves menées chez le lapin afin d'assurer la sécurité en milieu de travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA.* 1985;253:1590-1591.

2. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47:1033-1049.

3. Barlesi F, Tummino C, Tasei A, Astoul P. 2006. Unsuccessful rechallenge with Pemetrexed after a previous radiation recall dermatitis. *Lung Cancer* 54, 423-425.

4. Bleyer WA. 1989. New vistas for leucovorin in cancer chemotherapy. *Cancer* 63:995 -1007.

5. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, Lo Iacono M, Cappia S, Papotti M, Scagliotti GV. 2006. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 107(7):1589-1596.

6. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. *Med J Australia*. 1983;1:426-428.

7. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu Y-L, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhaven J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. 2009. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374:1432-1440.

8. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA Work-Practice Guidelines). *Am J Health-Syst Pharm.* 1996;53:1669-1685.

9. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. 1966. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep* 50:219-244.

10. Giovannetti E, Mey V, Nannizzi S, Pasqualetti G, Marini L, Del Tacca M, Danesi R. 2005. Cellular and pharmacogenetics foundation of synergistic interaction of pemetrexed and gemcitibine in human non-small-cell lung cancer cells. *Mol Pharmacol* 68(1):110-118.

11. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Chang Yao Tsao T, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn Jr P. 2004. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 22(9); 1589-1597.

12. Hureaux J, Le Guen Y, Tuchais, C, Savary L, Urban T. 2005. Radiation recall dermatitis with pemetrexed. *Lung Cancer* 50, 255-258.

13. Jackman AL, Taylor GA, Calvert AH, Harrap KR. 1984. Modulation of anti-metabolite effects. Effects of thymidine on the efficacy of the quinazoline-based thymidylate synthetase inhibitor, CB3717. *Biochem Pharmacol* 33:3269-3275.

14. Jones RB, Frank R, Mass T. 1983. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. CA – A *Cancer J for Clin*. 33:258-263.

15. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. 1987. Available from Louis P. Jeffrey, ScD, Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, MA 02115.

16. Oncology Nursing Society (ONS) Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 1999:32-41.

17. Peterson P, Park K, Fossella F, *et al*. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thoracic Oncol* 2007;2 Suppl 4:S851.

18. Philips FS, Sternberg SS, Sodergren JE, Vidal P. 1971. Toxicologic studies of the 2,4-diamino-quinazoline antifolate, methasquin (NSC-122870). *Cancer Chemother Rep* 55:35-42.

19. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. Washington, DC: Division of Safety, Clinical Center Pharmacy Department and Cancer Nursing Services, National Institutes of Health; 1992. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service Publication NIH 92-2621.

20. Sandler AB, Nemunaitis C, Denham J *et al*. 2000. Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 18:122-130.

21. Scagliotti GS, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *The Oncologist* 2009; 14:000-000.

22. Schardein JL. 1993. Cancer chemotherapeutic agents. In: Chemically induced birth defects. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc. p 457-508.

23. Sigmond J, Backus HHJ, Wouters D, Temmink OH, Jansen G, Peters GJ. 2003. Induction of resistance to the multitargeted antifolate Pemetrexed (ALIMTA) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol* 66(3):431-438.

24. Scagliotti GV *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. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-3551.

25. Valeriote F, Santelli G. 1984. 5-Fluorouracil. *Pharmacol Ther* 24:107-132.

26. Vogelzang NJ, Rusthoven J, Paoletti P, Denham C, Kaukel E, Ruffie P et al. July 2003. Phase III single-blinded study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin alone in chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology* 21(14):2636-2644.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrALIMTA®
(pemetrexed disodique pour injection)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ALIMTA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur ALIMTA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage du médicament :
ALIMTA est utilisé dans le traitement des types de cancers suivants :

- Mésothéliome pleural malin (cancer de la plèvre, membrane qui tapisse la surface interne de la cavité thoracique) en association avec le cisplatine (un autre agent anticancéreux)
- Cancer du poumon non à petites cellules au stade local avancé ou métastatique, comme :
  - traitement initial en association avec du cisplatine;
  - traitement d'entretien, administré seul immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de platine;
  - traitement de deuxième intention, administré seul après une chimiothérapie antérieure.

Action du médicament :
ALIMTA est un produit anticancéreux antifolique qui agit en entravant les processus métaboliques essentiels à la réplication cellulaire, contribuant ainsi à arrêter la multiplication des cellules.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas ALIMTA si vous :

- êtes allergique au pemetrexed disodique ou à tout autre ingrédient contenu dans ALIMTA;
- avez reçu ou allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

Ingrédient médicinal :
Le principe actif d'ALIMTA est le pemetrexed disodique.

Ingrédients non médicinaux importants :
ALIMTA contient du mannitol. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium ou les deux ont pu être ajoutés pour ajuster le pH.

Forme posologique :
ALIMTA est offert sous forme de poudre stérile lyophilisée pour perfusion intraveineuse en fioles unidoses. Chaque fiole contient 100 ou 500 mg de pemetrexed sous forme de pemetrexed disodique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- ALIMTA doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.
- Des effets toxiques hépatiques et de rares cas d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort ont été signalés lors d'essais cliniques chez des patients traités par ALIMTA seul ou en association avec d'autres agents anticancéreux.

Pour réduire la possibilité d'effets indésirables, vous devrez également prendre de l'acide folique et de la vitamine B_{12} avant et durant votre traitement par ALIMTA.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de recevoir ALIMTA si :

- vous avez une hypersensibilité grave à ALIMTA ou à l'un des ingrédients du produit;
- vous êtes enceinte ou projetez de devenir enceinte (ALIMTA peut nuire au bébé à naître);
- vous projetez d'engendrer un enfant (ALIMTA peut entraîner une infertilité permanente);
- vous allaitez;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous avez une maladie des reins;
- vous avez une maladie du foie;
- Vous avez un problème cardiaque;
- vous avez déjà reçu une radiothérapie;
- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir un vaccin contre la fièvre jaune ou tout vaccin vivant.

Vous devriez parler avec votre médecin des méthodes de contraception efficaces. Les hommes ne devraient pas engendrer d'enfants pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris d'autres médicaments y compris des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre, des vitamines, ou des produits de santé naturels.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec ALIMTA comprennent :

- AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens, p. ex. l'ibuprofène) : vous devrez arrêter de les prendre au moins 5 jours avant la première dose d'ALIMTA, le jour de l'administration d'ALIMTA et au moins 2 jours après la fin du traitement. S'il faut absolument que vous preniez des AINS, informez-en votre médecin pour qu'il puisse vous suivre de près.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :
ALIMTA est injecté lentement (perfusé) dans une veine. La perfusion dure environ 10 minutes. Habituellement, les injections sont répétées à intervalles de 21 jours (3 semaines).

Vous pouvez recevoir ALIMTA seul ou en association avec du cisplatine, un autre agent anticancéreux. Votre médecin élaborera votre plan de traitement. Si vous avez des questions, assurez-vous d'en parler avec votre médecin ou votre équipe de soins de santé.

Si votre médecin vous a prescrit du cisplatine, ce médicament vous sera administré par voie intraveineuse (dans votre veine) pendant 2 heures environ, 30 minutes après l'injection d'ALIMTA.

Prémédication
Pour réduire la possibilité d'effets indésirables nocifs, il est important que vous preniez les médicaments et les vitamines énumérés ci-après avant ou pendant votre traitement par ALIMTA.

Corticostéroïde
Votre médecin vous prescrira un corticostéroïde à prendre la veille, le jour et le lendemain de l'injection d'ALIMTA. Ce genre de médicament réduit le risque de réactions cutanées.

Comprimés d'acide folique
Vous devrez prendre 350 à 600 microgrammes d'acide folique tous les jours pendant au moins 5 des 7 jours qui précèdent la première dose d'ALIMTA, pendant tout le temps que vous serez traité et pendant 21 jours après la dernière dose de chimiothérapie.

Vous n'avez pas besoin d'une ordonnance pour vous procurer un supplément d'acide folique. Il existe également de nombreux produits multivitaminiques qui contiennent de l'acide folique. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous conseiller dans l'achat d'un supplément d'acide folique.

Injection de vitamine B_{12}
Votre médecin vous fera des injections de vitamine B_{12} pendant que vous recevrez le traitement par ALIMTA. Vous recevrez votre première injection de vitamine B_{12} au cours de la semaine précédant la première dose d'ALIMTA; puis toutes les 9 semaines jusqu'à 3 semaines après la dernière dose d'ALIMTA.

Prenez contact avec votre médecin si vous oubliez de prendre vos prémédications.

On fera régulièrement des prélèvements de sang avant et durant le traitement par ALIMTA. Votre médecin pourra modifier votre dose ou retarder le traitement par ALIMTA d'après les résultats des analyses de sang et votre état général.

Surdose :

En cas de surdosage, contactez un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :
Contactez votre médecin immédiatement pour de plus amples instructions.

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

La plupart des personnes traitées par ALIMTA auront des effets indésirables. Dans certains cas, il est impossible de déterminer si les effets indésirables sont dus à ALIMTA, à un autre médicament ou au cancer. **Téléphonez immédiatement à votre médecin si vous avez de la fièvre, des frissons, une diarrhée ou des ulcérations buccales,** car il se pourrait que vous ayez contracté une infection.

Les effets indésirables les plus fréquents d'ALIMTA quand il est pris seul ou avec du cisplatine sont :
- Maux d'estomac, incluant nausées, vomissements, diarrhée et constipation.
- Diminution du nombre de cellules sanguines
  - Un nombre trop faible de globules rouges peut faire en sorte que vous soyez fatigué, vous vous fatiguez facilement, vous semblez pâle et vous êtes essoufflé.
  - Un nombre insuffisant de globules blancs réduit la résistance aux infections. Si vous avez de la fièvre (élévation de la température au-dessus de 38 °C) ou d'autres signes d'infection, appelez immédiatement votre médecin.
  - Un nombre insuffisant de plaquettes augmente le risque de saignement. On fera des analyses de sang pour vérifier votre numération globulaire avant et pendant votre traitement par ALIMTA.
- Fatigue. Vous éprouverez peut-être une certaine fatigue ou faiblesse pendant quelques jours après une séance de chimiothérapie. Si vous vous sentez extrêmement faible ou fatigué, appelez votre médecin.
- Aphtes (stomatite, pharyngite). Il se peut que vous ayez des aphtes (ulcérations ou rougeurs au niveau de la bouche, de la gorge ou des lèvres) quelques jours après une séance de traitement par ALIMTA. Demandez à votre médecin les règles d'hygiène de la bouche et de la gorge à suivre.
- Perte d'appétit. Il est possible que vous ayez peu d'appétit et que vous perdiez du poids durant le traitement.
- Reins. La fonction de vos reins peut être diminuée, parfois gravement et vous pourriez donc ne pas vous sentir bien. Votre médecin fera peut-être des analyses de sang pour surveiller la fonction de vos reins.
- Éruption cutanée. Des éruptions cutanées ou des démangeaisons risquent de survenir entre les séances de traitement par ALIMTA; la plupart du temps, elles disparaissent avant le traitement suivant. Parfois, vous pourriez avoir des réactions cutanées graves. Téléphonez à votre médecin si vous avez une éruption ou des démangeaisons graves.
- Fièvre

Des effets sur le coeur et le cerveau ont été signalés peu souvent dans le cadre des études cliniques. Des effets graves sur l'estomac et l'intestin incluant des saignements ont été signalés

peu souvent dans le cadre des études cliniques. Parfois, les effets sur l'intestin sont plus graves après la radiation. Dans les études cliniques, des effets graves sur les poumons et la respiration ont été signalés. Des troubles de la circulation sanguine entraînant des lésions tissulaires ont également été signalés.

De rares cas d'enflure inhabituelle des jambes ou du visage (œdème) ont été signalés.

Un petit nombre de patients ont signalé des changements d'humeur/de la dépression.

Avertissez votre médecin si les problèmes respiratoires s'aggravent pendant le traitement par ALIMTA.

Si un effet indésirable vous incommode ou tarde à disparaître, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien. Il est important de continuer à prendre vos suppléments de vitamine B_{12} et d'acide folique même en présence d'effets indésirables graves.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme/effet indésirable		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien*
		Seulement en cas d'effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Réaction allergique		√	
	Saignement		√	
	Problème respiratoire (tout changement)		√	
	Apparition ou aggravation d'une douleur à la poitrine		√	
	Diarrhée		√	
	Fièvre	√		
	Aphtes		√	
	Nausée	√		
	Éruption cutanée	√		
	Difficulté à avaler		√	
	Fatigue	√		
	Vomissements	√		

*Continuez à prendre vos suppléments de vitamine B_{12} et d'acide folique même en présence d'effets indésirables graves. Courant = 1 % à < 10 %

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par ALIMTA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La poudre d'ALIMTA doit être conservée à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **Par Télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
  - **par la poste au : Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter le site Web à www.lilly.ca.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 24 septembre 2010