



**ESSAI DE PHASE II DE CHIMIOOTHERAPIE PAR CISPLATINE PLUS  
PEMETREXED EN PREMIERE LIGNE, POUR LE TRAITEMENT DES  
PATIENTS PORTEURS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A  
PETITES CELLULES AVEC METASTASES CEREBRALES  
ASYMPTOMATIQUES**

# METAL

## Essai GFPC 07-01

### **Promoteur**

CHU de Brest.

### **Investigateur Coordonnateur**

Dr Gilles Robinet, ICH, CHU de Brest.

### **Rédacteurs**

- Dr Fabrice Barlési, CHU de Marseille.
- Dr Isabelle Monnet, CHI Créteil.

### **Statisticien**

Loundou Anderson, Unité INSERM 379, Marseille.

### **Comité de surveillance du protocole**

- Docteur Pierre Jezequel (Service de Pneumologie, Centre Hospitalier de Quimper).
- Docteur Hélène Simon (Institut de cancérologie et d'Hématologie, CHU de Brest).
- Docteur Cyrille Eveilleau (Cabinet de Pneumologie, Brest).

**ESSAI DE PHASE II DE CHIMIOThERAPIE PAR CISPLATINE PLUS  
PEMETREXED EN PREMIERE LIGNE, POUR LE TRAITEMENT DES  
PATIENTS PORTEURS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A  
PETITES CELLULES AVEC METASTASES CEREBRALES  
ASYMPTOMATIQUES**

Essai n°RB : 07.103

Version N°1.2 du 03/03/08

Approuvé par le CPP Ouest VI le 6 mars 2008

Autorisé par l'AFSSAPS le 14 mars 2008

SHAM n°: 111650

<p><b><u>L'investigateur coordonnateur :</u></b></p> <p>Docteur Gilles ROBINET Institut de Cancérologie et d'Hématologie CHU de Brest Avenue Maréchal Foch 29609 Brest cedex</p>	<p>Date : .....</p> <p>Signature :</p>
<p><b><u>Le Promoteur :</u></b></p> <p>Monsieur Louis Rolland Directeur Général CHU de Brest Avenue Maréchal Foch 29609 Brest cedex</p>	<p>Date : .....</p> <p>Signature :</p>
<p><b><u>L'Investigateur Principal :</u></b></p>	<p>Date : .....</p> <p>Signature :</p>

NB : Cette version correspond au texte du protocole et annexes acceptés par le CPP et autorisée par l'AFSSAPS.

Si par la suite cette version est modifiée, le protocole sera signé une nouvelle fois de toutes les parties.

## SOMMAIRE

Synopsis	3
1 - Introduction et justification de la recherche	10
2 - Données de la littérature et pré-requis	12
3 - Objectifs de la recherche	12
3.1 - Hypothèse testée	12
3.2 - Objectif principal	12
3.3 - Objectifs secondaires	12
4 - Plan expérimental	12
4.1 - Choix du plan expérimental et justification	12
4.2 - Mode de recrutement	12
4.3 - Critères d'inclusion	12
4.4 - Critères de non inclusion	13
4.5 - Taille de l'échantillon et justification	14
4.6 - Durée de participation du patient	15
5 - Schéma et conduite de la recherche	15
5.1 - Schéma	16
5.2 - Chronologie et contenu des visites	17
5.3- traitement	21
5.3.1 - Cisplatine	21
5.3.2 - Pemetrexed (Alimta®)	21
5.3.3 - Radiothérapie	22
5.4 - Traitements concomitants	22
5.5 - Recours à la leucovorine	23
5.6 - Surveillance et modifications de doses	23
5.7 - Examens et prélèvement	25
5.8 - Qualité de vie	26
5.9 - Traitement après progression	26
5.10 - Lieu de réalisation des examens, des prélèvements et des dosages	26
6 - Durée totale prévisionnelle de la recherche	26
7 -Médicaments	26
8 - Critères d'évaluation : variables mesurées et méthodologie	26
9 - Gestion des données et statistiques	27
9.1 - Saisie des données	27
9.2 - Taille de l'échantillon	27
9.3 - Résumé des caractéristiques des patients	28
9.4 - Analyse de l'efficacité	28
9.5 - Analyse de la tolérance	29
9.6 - Inclusion des patients	29
10 - Evénements indésirables	29
10.1 - Définitions	29
10.2 - Critères d'intensité	30
10.3 - Critère d'imputabilité	30
10.4 - Recueil des événements indésirables	31
10.5 - Conduite tenir en cas d'événement indésirables grave	31
10.6 - Déclaration des événements indésirables graves	31
10.7 - Formulaire de déclaration des événements indésirables graves	32
11 - Aspects légaux et éthiques	32
11.1 - Justification bénéfique/risque	32
11.2 - formulaire d'information et de consentement	32
11.3 - Comité de surveillance indépendant	32
11.4 - Obligations du promoteur	33
11.5 - Obligations de l'investigateur	33
11.6 - Obligations de l'investigateur-coordonnateur	33
11.7 - Monitoring	34
11.8 - Rapport final et publications	35
11.9 - Procédures d'amendement et d'avenant	35
11.10 - Assurance de qualité	35
11.11 - Comité d'évaluation	36
11.12 - Calendrier	36
11.13 - Arrêt prématuré de l'étude	36
12- Annexes	37-114

## SYNOPSIS METAL (GFPC 07- 01)

<b>TITRE</b>	<b>Essai de Phase II de chimiothérapie par cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne pour le traitement des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec métastases cérébrales asymptomatiques</b>
<b>PROMOTEUR</b>	CHU de Brest
<b>CENTRES PARTICIPANTS</b>	Investigateurs du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC)
<b>INVESTIGATEUR PRINCIPAL</b>	Dr Gilles ROBINET Institut de Cancérologie et d'Hématologie, CHU de Brest.
<b>RÉDACTEURS</b>	- Dr Fabrice Barlési, CHU de Marseille. - Dr Isabelle Monnet, CHI Créteil.
<b>DUREE DE L'ETUDE ET CALENDRIER</b>	- Durée d'inclusion : 12 mois - Durée de traitement par patient : 6 mois - Durée de suivi post-traitement par patient : 12 mois - Durée totale de l'étude : 30 mois - Début des inclusions : 1 <sup>er</sup> trimestre 2008
<b>RATIONNEL</b>	<p>Les patients porteurs de CBNPC présentent fréquemment des localisations secondaires cérébrales : 10% au moment du diagnostic initial et 40% au cours de l'évolution (1).</p> <p>Dans la majorité des cas, le traitement neuro-chirurgical est contre-indiqué du fait de la situation anatomique ou de la multiplicité des localisations cérébrales, de l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le plus souvent inextirpable chirurgicalement, ou de l'existence de métastases extra-cérébrales. Les métastases cérébrales sont alors la cause du décès dans 30 à 50% des cas.</p> <p>Dans cette situation, la prise en charge standard des patients repose sur des soins de support (traitement anti-oedémateux par corticoïdes, traitement anti-convulsivant en cas de crise convulsive, traitement antalgique, etc.) et sur la radiothérapie pan-cérébrale (30 grays en 10 fractions sur tout l'encéphale) (2).</p> <p>Longtemps discutée, le rôle de la chimiothérapie systémique chez les patients en bon état général est maintenant admis (3). Néanmoins, la place de nouvelles drogues de chimiothérapie, comme le pemetrexed (Alimta®), doit encore être précisée.</p>
<b>OBJECTIFS</b>	<p><b>Principal</b> : Taux de réponse objective</p> <p><b>Secondaires</b> : Survie sans progression après la première ligne, profil de tolérance de l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) dans cette population de patients, survie globale.</p>
<b>METHODES</b>	Essai de phase II, multicentrique, ouvert, non randomisé (un seul groupe, comparaison avant-après).

<p><b>CRITERES D'INCLUSION</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients avec un cancer bronchique non à petites cellules prouvé histologiquement ou cytologiquement.</li> <li>2. Patients avec métastase(s) cérébrale(s) non opérable(s) à visée curative.</li> <li>3. Au moins une lésion cérébrale mesurable selon les critères RECIST.</li> <li>4. ECOG Performance Status <math>\leq 2</math>.</li> <li>5. Pas de chimiothérapie préalable pour ce cancer.</li> <li>6. Une chirurgie préalable est autorisée en cas de rechute ou progression documentée.</li> <li>7. Fonctions biologiques adéquates : hématologique (PNN <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>, plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, et hémoglobine <math>\geq 9</math> g/dL), hépatique (bilirubine <math>\leq 1.5</math> fois la limite supérieure de la normale LSN , phosphatases alcalines, aspartate transaminase (ASAT) et alanine transaminase (ALAT) <math>\leq 3.0 \times LSN</math> (ou <math>\leq 5 \times LSN</math> en cas de métastases hépatiques); rénale (clairance de la créatinine (CrCl) <math>\geq 60</math> mL/min par la formule standard de Cockcroft and Gault).</li> <li>8. Consentement signé par le patient.</li> <li>9. Patients âgés de plus de 18 ans.</li> <li>10. Survie estimée d'au moins 12 semaines.</li> <li>11. Contraception effective pour les femmes en âge de procréer pendant et durant les 6 mois après le traitement.</li> </ol>
<p><b>CRITERES DE NON INCLUSION</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients porteurs d'une lésion cérébrale éligible pour une prise en charge neurochirurgicale ou radiochirurgicale à visée curatrice.</li> <li>2. Métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s).</li> <li>3. Antécédent de radiothérapie pancrébrale.</li> <li>4. Incapacité à prendre la supplémentation vitaminique par acide folique ou vitamine B12, ou la prémédication par dexaméthasone (ou autre corticoïde équivalent), ou toute incapacité à se conformer aux procédures de l'étude.</li> <li>5. Antécédent de cancer, à l'exception des cancer du col utérin in situ, cancer cutané autre que mélanome, cancer de prostate de bas grade (score de Gleason <math>&lt; 6</math>) traité de manière adéquate, sauf si ce cancer a été diagnostiqué et traité depuis plus de 5 ans sans signe de récurrence.</li> <li>6. Patients présentant une pathologie systémique qui de l'avis de l'investigateur compromet sa participation à l'étude pour des raisons de tolérance du traitement ou de compliance.</li> <li>7. Patients incapables de stopper leur traitement par aspirine lorsque la dose est <math>&gt; 1300</math> mg/j, ou leur traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien deux jours avant, le jour et deux jours après l'administration de pemetrexed (Alimta®).</li> <li>8. Patients présentant un 3ème secteur (épanchement pleural, ascite) détectable cliniquement et non contrôlable par des mesures simples de type ponction évacuatrice ou autre traitement avant l'inclusion dans l'étude.</li> <li>9. Patients présentant une neuropathie de grade <math>&gt; 2</math> selon les critères CTC v3.0.</li> <li>10. Patients dont la compliance prévisible ou l'éloignement géographique rend le suivi difficile.</li> <li>11. Femme enceinte ou allaitant.</li> <li>12. Perte de poids significative (<math>\geq 10\%</math>) pendant les 6 semaines précédant l'inclusion dans l'étude.</li> <li>13. Vaccination contre la fièvre jaune dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude.</li> </ol>

<p><b>TRAITEMENT</b></p>	<p>Pemetrexed (Alimta®) 500mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion de 10 min, précédé de la prémédication habituelle par acide folique, vitamine B12 et corticoïdes, et cisplatine 75mg/m<sup>2</sup> IV 60 min au jour 1 avec hydratation adéquate. Les cycles seront répétés tous les 21 jours.</p> <p>La radiothérapie pancrébrale sera administrée avec des photons de haute énergie systématiquement après le 6ème cycle de chimiothérapie, ou en cas de maladie stable après le cycle 4 ou à n'importe quel moment en cas de progression de la maladie. La dose sera de 3Gy par fraction, 1 fraction par jour, pendant 10 jours.</p> <p>En cas de progression de la maladie, pour les patients éligibles à une seconde ligne, le traitement est laissé au libre choix de l'investigateur. L'erlotinib à la dose de 150mg/jour est une option.</p>
<p><b>BILAN INITIAL ET EVALUATION</b></p>	<p><b>Bilan initial</b></p> <p><u>Examen clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids (perte pondérale chiffrée), taille, surface corporelle.</li> <li>- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7).</li> <li>- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9).</li> <li>- Les lésions cibles et non cibles doivent être déterminées et mesurées (pour les lésions cibles) selon les critères RECIST.</li> <li>- Consentement informé écrit et signé.</li> <li>- Questionnaire de qualité de vie : EORTC QLQ C30 + LC13 (cf. annexe 12).</li> </ul> <p><u>Biologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Numération formule sanguine.</li> <li>- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine.</li> <li>- Bilan Hépatique.</li> <li>- Bilan d'hémostase.</li> </ul> <p><u>Para-clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiographie thoracique de face.</li> <li>- Electrocardiogramme.</li> <li>- TDM thoracique avec coupes sur les surrénales.</li> <li>- Fibroscopie bronchique.</li> <li>- TDM cérébral systématique. Une lésion unique fera pratiquer systématiquement une IRM cérébrale sauf si celle ci est jugée non résécable par les neurochirurgiens.</li> <li>- TDM hépatique ou échographie hépatique.</li> <li>- Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel.</li> </ul> <p><b>Pendant le traitement</b></p> <p><u>Examen clinique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids, taille, surface corporelle.</li> <li>- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7).</li> <li>- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9).</li> <li>- Evaluation de la tolérance au traitement selon les critères CTC v3.0.</li> </ul> <p><u>Questionnaire de qualité de vie :</u> EORTC QLQ C30 + LC13 (voir annexe 12)</p> <p><u>Biologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Numération formule sanguine.</li> <li>- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine.</li> <li>- Bilan hépatique.</li> </ul> <p><u>Para-clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiographie thoracique.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scanner thoracique avec coupes sur les surrénales.</li> <li>- Scanner cérébral (ou IRM cérébrale si réalisée initialement) systématique.</li> <li>- TDM hépatique ou échographie hépatique.</li> <li>- Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel.</li> </ul> <p><b>Après le traitement</b></p> <p><u>Examen clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids.</li> <li>- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7).</li> <li>- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9).</li> <li>- Evaluation de la tolérance au traitement selon les critères CTC v3.0.</li> </ul> <p><u>Biologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Numération formule sanguine.</li> <li>- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine.</li> <li>- Bilan hépatique.</li> </ul> <p><u>Para-clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiographie thoracique de face.</li> <li>- Scanner thoracique avec coupes sur les surrénales.</li> <li>- Scanner cérébral (ou IRM cérébrale si réalisée initialement) systématique.</li> <li>- .</li> <li>- TDM hépatique ou échographie hépatique.</li> <li>- Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel.</li> </ul>
<p><b>CRITERES DE JUGEMENT</b></p>	<p><b>Critère de jugement principal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réponse objective sur les lésions cérébrales.</li> </ul> <p><b>Critères de jugement secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réponse objective globale.</li> <li>- survie sans progression après cisplatine plus pemetrexed (Alimta®).</li> <li>- Profil de tolérance.</li> <li>- Qualité de vie.</li> <li>- Symptômes neurologiques. Survie globale.</li> </ul> <p><b>Critères d'évaluation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse : critères RECIST</li> <li>- Tolérance : critères NCIC-CTC (version 3.0)</li> <li>- Qualité de vie: EORTC QLQ C30 + LC13 (voir annexe 12).</li> </ul>

<p><b>STATISTIQUES</b></p>	<p>Jusqu'à 45 patients seront inclus dans cette étude de phase II à un bras, avec la possibilité de stopper l'étude plus tôt en cas d'efficacité insuffisante du traitement (analyse en 2 étapes de Simon). Approximativement 90% des patients seront évaluables pour la réponse, et un échantillon de 40 patients évaluables est nécessaire. L'étude inclura 20 patients dans une 1<sup>ère</sup> phase. Si aucun patient ne répond au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace dans cette population, sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si au moins une réponse est observée chez les 20 premiers patients, alors les inclusions se poursuivront pour 20 patients supplémentaires. Si moins de 5 patients sur 40 présentent une réponse objective au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si 5 réponses objectives ou plus sont observées parmi les 40 patients évaluables, ce traitement sera considéré pour de plus amples investigations.</p> <p>Ces considérations statistiques sont basées sur un risque alpha de 5% et une puissance de 90% au regard de l'hypothèse nulle H0 que le taux de réponse est de 5% versus l'hypothèse alternative Ha que le taux de réponse est de 20%.</p> <p>Les paramètres de l'étude seront décrits sur la base des statistiques descriptives suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variables quantitatives : moyenne, médiane, déviation standard, minimum et maximum</li> <li>- Variables qualitatives : fréquences et pourcentages</li> </ul> <p>Tous les effets du traitement seront estimés avec un risque bilatéral de 5% sauf indication contraire. Toutes les autres analyses exploratoires seront conduites de manière considérée comme appropriée.</p>				
<p><b>SURVEILLANCE ET ADAPTATION DE DOSES</b></p>	<p><b>Surveillance</b></p> <p>Avant chaque administration de pemetrexed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.</p> <p>Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>.</p> <p>La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 60 ml/min.</p> <p>Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.</p> <p><b>Adaptation de doses</b></p> <p>- En fonction de la toxicité hématologique :</p> <table border="1" data-bbox="523 1906 1350 2047"> <tr> <td data-bbox="523 1906 938 1980">Au nadir: PNN &lt; 500 /mm<sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm<sup>3</sup></td> <td data-bbox="938 1906 1350 1980">75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1980 938 2047">Au nadir: plaquettes ≤ 50 000 /mm<sup>3</sup> qqsoit le taux de PNN</td> <td data-bbox="938 1980 1350 2047">50 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)</td> </tr> </table>	Au nadir: PNN < 500 /mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)	Au nadir: plaquettes ≤ 50 000 /mm <sup>3</sup> qqsoit le taux de PNN	50 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)
Au nadir: PNN < 500 /mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)				
Au nadir: plaquettes ≤ 50 000 /mm <sup>3</sup> qqsoit le taux de PNN	50 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)				



- En fonction des toxicités non-hématologiques:  
En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  (sauf neurotoxicité), le traitement par Alimta® doit être suspendu jusqu'à récupération d'un niveau égal à celui d'avant le début du traitement. Le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous :

CTC grade*	Alimta® dose (mg/m <sup>2</sup> )	Cisplatine dose (mg/m <sup>2</sup> )
Toxicité Gr3-4, sauf mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Diarrhée nécessitant une hospitalisation (qqsoit le grade) ou diarrhée de Gr3-4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Mucite Gr3-4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

- En fonction de la toxicité neurologique :

En cas de neurotoxicité, le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous. En cas de neurotoxicité de grade 3-4, le traitement doit être définitivement arrêté.

CTC grade*	Alimta® dose (mg/m <sup>2</sup> )	Cisplatine dose (mg/m <sup>2</sup> )
0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
2	100% de la dose précédente	50% de la dose précédente

Le traitement par Alimta® doit être stoppé si le patient présente une toxicité hématologique ou extra-hématologique de Gr3-4 après deux réductions de dose, ou immédiatement en cas de toxicité neurologique de Gr3-4.

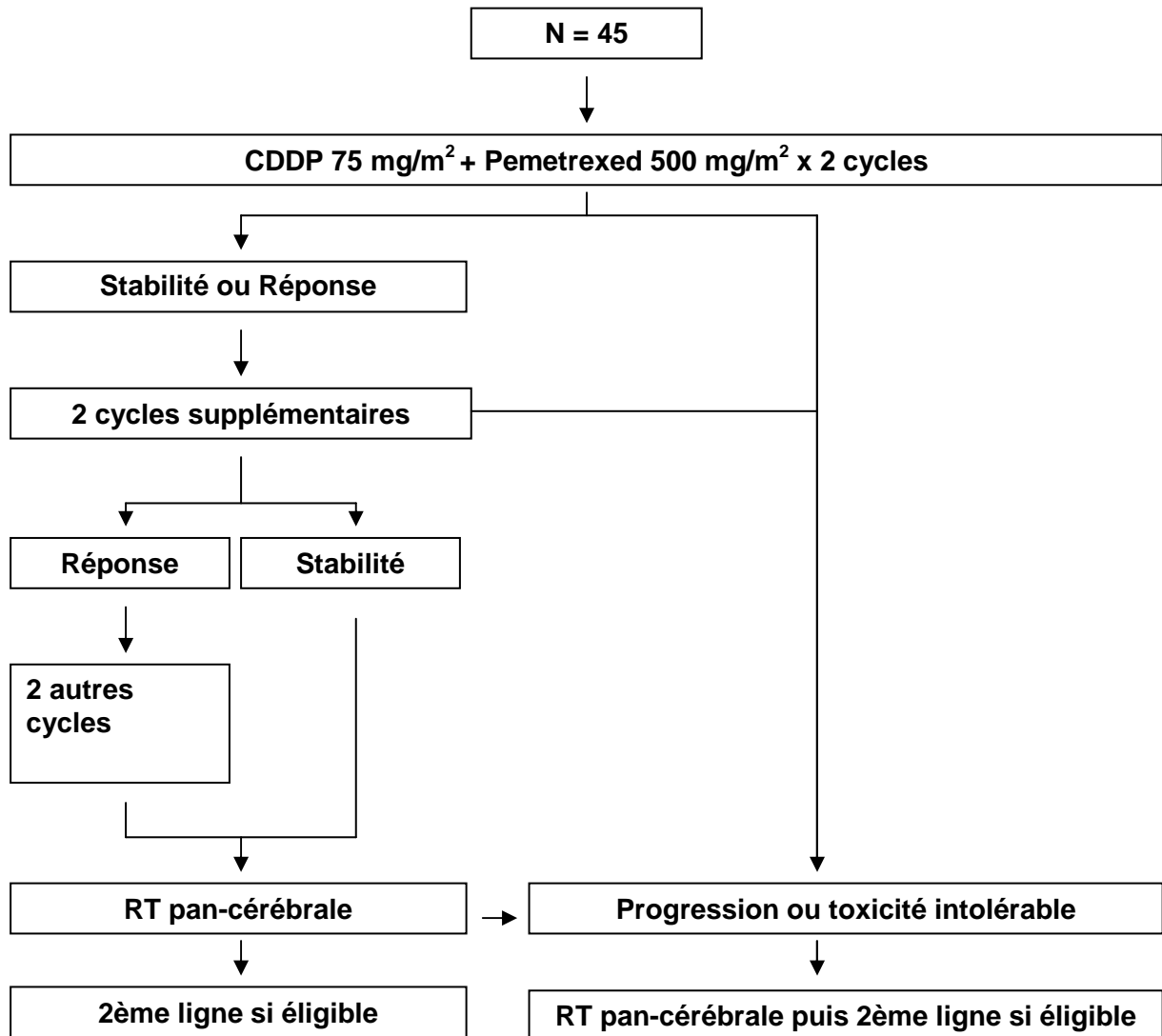
- En fonction de la clairance à la créatinine :

Avant le début du cycle, la clairance doit être  $\geq 60$ ml/min. Un cycle peut être décalé jusqu'à 42 jours pour permettre une récupération des toxicités. Si la créatinine du patient n'est pas  $\geq 60$ ml/min après 42 jours, le patient doit être sorti de l'étude.

## REFERENCES

- Schuetz W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004;45 Suppl 2:S253-7.
- Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol;52:199-215.
- Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III Study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo Cancérologie, Annals of Oncology, 2001, 12,59-67.

## Schéma de l'étude



## 1 - Introduction et justification de la recherche

Les patients porteurs de carcinome bronchique présentent fréquemment des localisations secondaires cérébrales: 10% au moment du diagnostic initial et 40% au cours de l'évolution. A l'autopsie des métastases cérébrales sont retrouvées dans 50 à 80% des cas (1).

De manière exceptionnelle, il existe un cancer bronchique opérable avec une métastase cérébrale unique résécable, le traitement repose alors sur une double chirurgie, en général cérébrale puis thoracique (2,3).

Dans la majorité des cas, le traitement neuro-chirurgical est contre-indiqué du fait de la situation anatomique ou de la multiplicité des localisations cérébrales, de l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le plus souvent inextirpable chirurgicalement, ou de l'existence de métastases extra-cérébrales. Les métastases cérébrales sont alors la cause du décès dans 30 à 50% des cas.

---

1 Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004;45 Suppl 2:S253-7.

2 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:494-500.

3 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485-9

## 2 - Données de la littérature et pré-requis

La prise en charge standard des patients porteurs de métastase(s) cérébrale(s) asymptomatiques inextirpables repose sur des soins de support (traitement anti-oedémateux par corticoïdes, traitement anti-convulsivant en cas de crise convulsive, traitement antalgique, ...etc.) et sur la radiothérapie pan-cérébrale (30 grays en 10 fractions sur tout l'encéphale) (4).

Longtemps discuté, le rôle de la chimiothérapie systémique chez les patients en bon état général est maintenant admis (5). Néanmoins, la place de nouvelles drogues de chimiothérapie, comme le pemetrexed (Alimta®) (6), qui possède l'AMM en traitement de deuxième ligne des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules doit encore être précisée. On sait néanmoins déjà que l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) est efficace dans les cancers bronchiques non à petites cellules avec des taux de réponse comparables à ceux des associations classiques et un profil de tolérance peut être meilleur (résultats attendus pour L'IASLC, septembre 2007, Séoul) (7,8).

Une étude de cette association chez les patients porteurs d'une extension cérébrale de leur maladie est donc licite.

---

4 Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol*;52:199-215.

5 Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III Study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo Cancérologie, *Annals of Oncology*, 2001, 12,59-67.

6 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed (Alimta®) versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97.

7 Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, Pemetrexed (Alimta®) disodium, ALIMTA™) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2000,11:435-440.

8 Shepherd FA, Dancey J, Arnold A et al. Phase II of Pemetrexed (Alimta®) Disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001, 92:595-600.

**3 - Objectifs de la recherche** (hypothèses testées, objectif primaire, objectifs secondaires).

### **3.1- Hypothèse testée**

L'hypothèse soutenant cet essai de phase II est que l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) permettra d'obtenir une efficacité au moins comparable aux associations de chimiothérapie utilisées à ce jour avec un profil de tolérance meilleur.

On rappelle que les taux de réponse objective utilisés dans cet essai sont ceux communément utilisés en cancérologie : somme des maladies mesurées selon les critères RECIST soit en réponse complète soit en réponse partielle sur le nombre de maladies évaluables (= taux de réponse objective pour les patients évaluable) ou sur le nombre de patients inclus (=taux de réponse objective en intention de traiter). C'est ce dernier qui sera privilégié.

### **3.2- Objectif principal**

Taux de réponse objective des métastases cérébrales à la chimiothérapie par cisplatine plus pemetrexed (Alimta®).

### **3.3- Objectifs secondaires**

- Taux de réponse objective globale
- Survie sans progression sous cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne
- Profil de tolérance de l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne
- Qualité de vie sous cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne
- Symptômes neurologiques sous cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne
- Survie globale

## **4 – Plan expérimental**

### **4.1- Choix du plan expérimental et justification**

Le plan expérimental choisi est celui d'une phase II, multicentrique, ouverte et non randomisée afin d'évaluer l'efficacité en terme de réponse cérébrale de l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®).

### **4.2- Mode de recrutement**

Les patients seront recrutés de manière prospective par les médecins investigateurs.

#### **4.3- Critères d'inclusion**

1. Patients avec un cancer bronchique non à petites cellules prouvé histologiquement ou cytologiquement.
2. Patients avec métastase(s) cérébrale(s) non opérable(s) à visée curative.
3. Au moins une lésion cérébrale mesurable selon les critères RECIST.
4. ECOG Performance Status  $\leq 2$ .
5. Pas de chimiothérapie préalable pour ce cancer.
6. Une chirurgie préalable est autorisée en cas de rechute ou progression documentée.
7. Fonctions biologiques adéquates : hématologique (PNN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ , et hémoglobine  $\geq 9$  g/dL), hépatique (bilirubine  $\leq 1.5$  fois la limite supérieure de la normale LSN , phosphatases alcalines, aspartate transaminase (ASAT) et alanine transaminase (ALAT)  $\leq 3.0 \times LSN$  (ou  $\leq 5 \times LSN$  en cas de métastases hépatiques); rénale (clairance de la créatinine (CrCl)  $\geq 60$  mL/min par la formule standard de Cockcroft and Gault).
8. Consentement signé par le patient.
9. Patients âgés de plus de 18 ans.
10. Survie estimée d'au moins 12 semaines.
11. Contraception effective pour les femmes en âge de procréer pendant et durant les 6 mois après le traitement.

#### **4.4- Critères de non inclusion**

1. Patients porteurs d'une lésion cérébrale éligible pour une prise en charge neurochirurgicale ou radiochirurgicale à visée curatrice.
2. Métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s).
3. Antécédent de radiothérapie pancrébrale.
4. Incapacité à prendre la supplémentation vitaminique par acide folique ou vitamine B12, ou la prémédication par dexaméthasone (ou autre corticoïde équivalent), ou toute incapacité à se conformer aux procédures de l'étude.
5. Antécédent de cancer, à l'exception des cancer du col utérin in situ, cancer cutané autre que mélanome, cancer de prostate de bas grade (score de Gleason  $< 6$ ) traité de manière adéquate, sauf si ce cancer a été diagnostiqué et traité depuis plus de 5 ans sans signe de récurrence.

6. Patients présentant une pathologie systémique qui de l'avis de l'investigateur compromet sa participation à l'étude pour des raisons de tolérance du traitement ou de compliance.
7. Patients incapables de stopper leur traitement par aspirine lorsque la dose est > 1300 mg/j, ou leur traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien deux jours avant, le jour et deux jours après l'administration de pemetrexed (Alimta®), 5 jours pour les AINS à demi-vie longue comme le piroxicam
8. Patients présentant un 3ème secteur (épanchement pleural, ascite) détectable cliniquement et non contrôlable par des mesures simples de type ponction évacuatrice ou autre traitement avant l'inclusion dans l'étude.
9. Patients présentant une neuropathie de grade > 2 selon les critères CTC v3.0
10. Patients dont la compliance prévisible ou l'éloignement géographique rend le suivi difficile.
11. Femme enceinte ou allaitant.
12. Perte de poids significative ( $\geq 10\%$ ) pendant les 6 semaines précédant l'inclusion dans l'étude.
13. Vaccination contre la fièvre jaune dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude.

#### **4.5- Taille de l'échantillon et justification**

Jusqu'à 45 patients seront inclus dans cette étude de phase II à un bras, avec la possibilité de stopper l'étude plus tôt en cas d'efficacité insuffisante du traitement (analyses en deux étapes de Simon\*)(9). Approximativement 90% des patients seront évaluables pour la réponse, et un échantillon de 40 patients évaluables est nécessaire. L'étude inclura 20 patients dans une 1ère phase. Si aucun patient ne répond au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace dans cette population, sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si au moins une réponse est observée chez les 20 premiers patients, alors les inclusions se poursuivront pour 20 patients supplémentaires. Si moins de 5 patients sur 40 présentent une réponse objective au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si 5 réponses objectives ou plus sont observées parmi les 40 patients évaluables, ce traitement sera considéré pour de plus amples investigations

---

9 Simon R. Optimal two-stage designs for Phase II clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1989; 10:1-10

Ces considérations statistiques sont basées sur un risque alpha de 5% et une puissance de 90% au regard de l'hypothèse nulle H0 que le taux de réponse est de 5% versus l'hypothèse alternative Ha que le taux de réponse est de 20%.

Les paramètres de l'étude seront décrits sur la base des statistiques descriptives suivantes :

- Variables quantitatives : moyenne, médiane, déviation standard, minimum et maximum.
- Variables qualitatives : fréquences et pourcentages

Tous les effets du traitement seront estimés avec un risque bilatéral de 5% sauf indication contraire. Toutes les autres analyses exploratoires seront conduites de manière considérée comme appropriée.

#### **\* Procédures en deux étapes de Simon**

*Cette méthode comporte deux étapes ; lors de la première étape, une valeur seuil du nombre de réponses est déterminée. Si le nombre de réponses observées est inférieur à cette valeur, l'essai peut être arrêté en raison de la très faible efficacité du produit. Une acceptation précoce du traitement n'est pas permise à cette étape. Si le nombre de réponses observées est supérieur à la valeur seuil, on poursuit donc l'essai lors de la deuxième étape pour laquelle une autre valeur seuil est déterminée. À la fin de l'étude, soit le nombre de réponses observées est inférieur ou égal à cette valeur et le produit est considéré comme vraisemblablement inefficace, soit il est supérieur et le produit est déclaré potentiellement efficace.*

#### **4.6- Durée de participation du patient**

Chaque patient recevra au maximum 6 cycles de chimiothérapie soit 18 semaines de traitement suivi de 2 semaines de radiothérapie soit 20 semaines de traitement en tout. En cas de progression ou de rechute, le traitement de deuxième ligne sera laissé au choix de l'investigateur. Les patients seront ensuite suivi jusqu'au décès.

#### **5- Schéma et conduite de la recherche**

Etude de phase II non randomisée dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de la combinaison pemetrexed + cisplatine suivie de radiothérapie en 1<sup>ière</sup> ligne de traitement de métastase(s) cérébrale(s) d'un cancer bronchique non à petites cellules.



Le pemetrexed sera administré en IV (intraveineux) à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes au jour 1. Le cisplatine (CDDP) sera administré en IV à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 heure le jour 1 avec une hydratation suffisante des anti-émétiques. Les cycles de traitement seront de 21 jours.

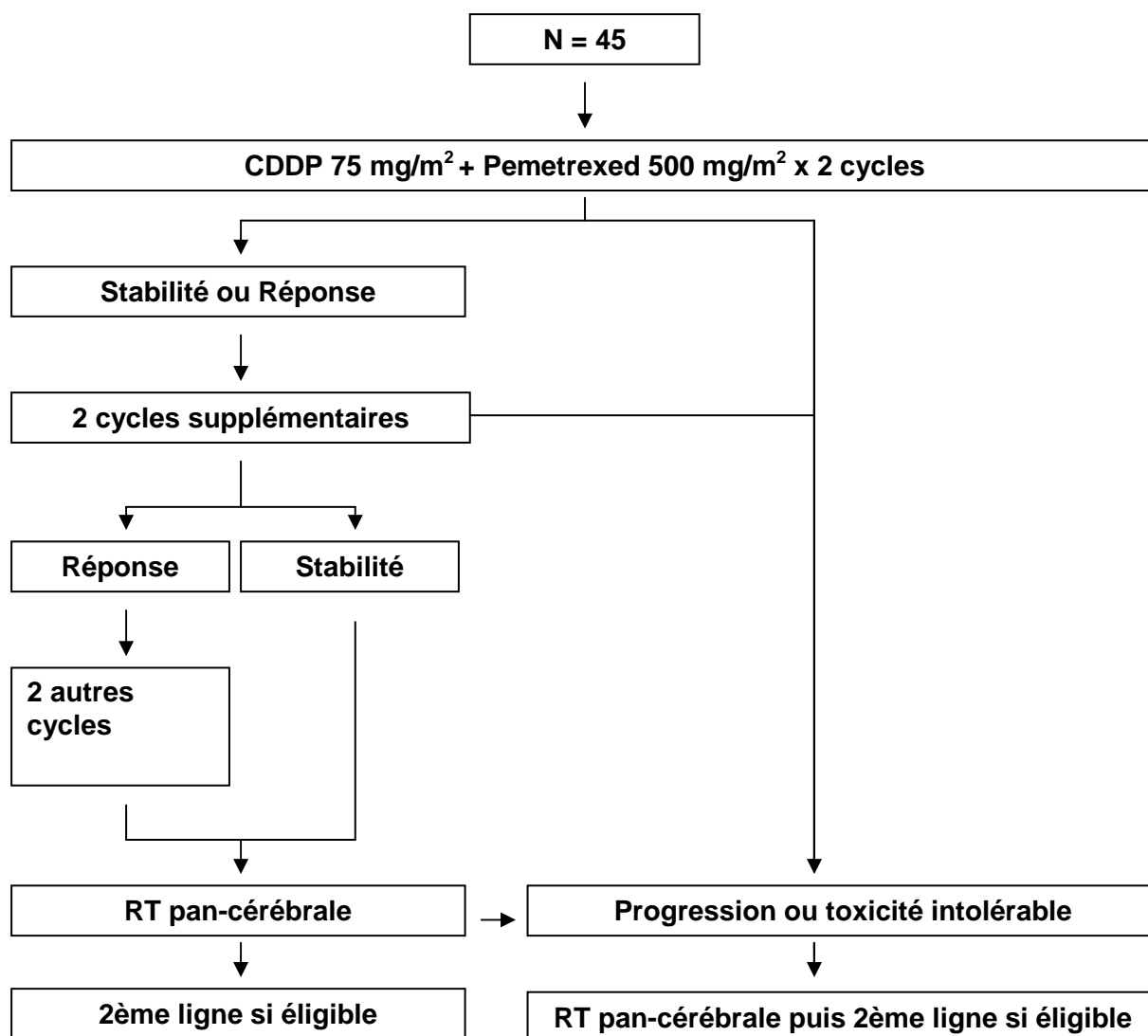
La radiothérapie pan-cérébrale sera administrée systématiquement après les 6 cycles de traitement, ou en cas de stabilisation de la maladie, après 4 cycles. La radiothérapie planifiée sera de type conventionnelle avec 2 champs latéraux opposés.

La dose d'irradiation sera de 3 grays par fraction, une fraction par jour, pendant 10 jours. Les patients seront irradiés avec des photons à haute énergie (photons X).

### **5.1 - Schéma**

Le schéma de l'étude est résumé dans la figure ci-dessous.

Le traitement initial consiste en 2 cycles de l'association pemetrexed + cisplatine. La première évaluation de la maladie a lieu à l'issue de ces deux premiers cycles. En cas de réponse objective globale (RO, incluant une réponse cérébrale et extra-cérébrale), la chimiothérapie sera poursuivie jusqu'à 6 cycles avec une nouvelle évaluation tous les deux cycles, suivie par une irradiation pan-cérébrale. En cas de stabilisation après 2 cycles de traitement, la chimiothérapie sera continuée pendant encore 2 cycles de plus. En cas de stabilisation après 4 cycles ou en cas de progression, n'importe quand, ou encore en cas d'apparition d'une toxicité inacceptable ou de refus du patient, la chimiothérapie sera interrompue et le patient recevra une radiothérapie pan-cérébrale.



## 5.2- Chronologie et contenu des visites

La chronologie et le contenu des visites sont résumés dans le tableau ci-dessous.

### 5.2.1 - Bilan initial

#### Examen clinique

L'examen clinique doit être fait dans les 48 h avant le début du traitement.

- Poids (perte pondérale chiffrée), taille, surface corporelle.
- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7).
- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9).
- Les lésions cibles et non cibles doivent être déterminées et mesurées (pour les lésions cibles) selon les critères RECIST.
- Consentement informé écrit et signé.
- Questionnaire de qualité de vie : EORTC QLQ C30 + LC13 (voir annexe 12).

## Biologie

La biologie doit être faite dans les 7 jours avant le début du traitement.

- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine.
- Gamma GT et phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie, LDH.

## Para-clinique

Les examens radiologiques doivent être faits dans les 28 jours avant le début du traitement.

- Radiographie thoracique de face.
- Electrocardiogramme.
- TDM thoracique avec coupes sur les surrénales.
- fibroscopie bronchique.
- TDM cérébral systématique. Une lésion unique fera pratiquer systématiquement une IRM cérébrale sauf si celle-ci est jugée non résécable par les neurochirurgiens.
- TDM hépatique ou échographie hépatique.
- Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel.

### **5.2.2 - Evaluation pendant le traitement**

#### Examen clinique

A chaque cycle et 4 semaines après la radiothérapie pancrébrale.

- Poids, taille, surface corporelle.
- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7).
- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9).
- Evaluation de la tolérance au traitement selon les critères CTC v3.0.

Questionnaire de qualité de vie : EORTC QLQ C30 + LC13 (voir annexe 12)

Tous les 2 cycles de chimiothérapie et 4 semaines après radiothérapie pancrébrale.

## Biologie

A chaque cycle et 4 semaines après la radiothérapie pancrébrale.

- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine.
- Gamma GT et phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie, LDH.

## Para-clinique

- Radiographie thoracique : à chaque cycle et 4 semaines après la radiothérapie pancrébrale.
- Scanner thoracique avec coupes sur les surrénales : tous les 2 cycles pendant la chimiothérapie et 4 semaines après la radiothérapie pancrébrale.
- Scanner cérébral (ou IRM cérébrale si réalisée initialement) systématique : tous les 2 cycles pendant la chimiothérapie et 4 semaines après la radiothérapie pancrébrale.
- TDM hépatique ou échographie hépatique : tous les 2 cycles pendant la chimiothérapie et 4 semaines après la radiothérapie pancrébrale.
- Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel : tous les 2 cycles pendant la chimiothérapie et 4 semaines après la radiothérapie pancrébrale.

### **5.3.3 - Evaluation après le traitement**

#### Examen clinique

4 semaines après la radiothérapie pancrébrale, ensuite toutes les 6 semaines.

- Poids.
- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7).
- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9).
- Evaluation de la tolérance au traitement selon les critères CTC v3.0.

#### Biologie

4 semaines après la radiothérapie pancrébrale, puis toutes les 6 semaines.

- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine.
- Gamma GT et phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie, LDH.

#### Para-clinique

4 semaines après la radiothérapie pancrébrale, puis toutes les 6 semaines.

- Radiographie thoracique de face.
- Scanner thoracique avec coupes sur les surrénales.
- Scanner (ou IRM cérébrale si réalisée initialement) cérébral systématique.
- TDM hépatique ou échographie hépatique.
- Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel.

**Tableau de suivi des patients**

	Inclusion	Cycles						Après RT (4 semaines)	Toutes les 6 semaines
		1	2	3	4	5	6		
<b>Examen Clinique</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Biologie</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>RxP Face</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Fibroscopie</b>	<b>X</b>								
<b>TDM thorax</b>	<b>X</b>			<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>TDM Abdo. ou Echo.</b>	<b>X</b>			<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>TDM cérébral ou IRM</b>	<b>X</b>			<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Scinti. os</b>	<b>X</b>			<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>ECG</b>	<b>X</b>								
<b>Qualité de vie</b>	<b>X</b>			<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Symptômes neurologiques</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Analyse toxicités</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

## 5.3– Traitement

La chimiothérapie par cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) sera administrée selon les modalités suivantes :

### 5.3.1 - Cisplatine

**Cisplatine** 75 mg/m<sup>2</sup> J1 à répéter tous les 21 jours

Hydratation suivant les habitudes de chaque centre, mais sera au minimum de 2 litres de SG 5% + 4 Na + 2K + 1 Mg + 1 CaCl dans chaque litre le jour de la chimiothérapie. Le cisplatine est administré dans 500 ml de sérum salé isotonique à passer en 1 heure.

Anti émétiques suivant les habitudes de chaque centre mais comportant au minimum une corticothérapie (60 à 120 mg de méthylprednisolone), de l'aprépitant 120mg **PO** et un sétron IV, suivi les 5 jours suivants de corticoïdes per os plus apnépitant 80mg PO pendant les deux premiers jours.

### 5.3.2 - Pemetrexed (Alimta®)

**Pemetrexed (Alimta®)** 500 mg/m<sup>2</sup> J1 à répéter tous les 21 jours

#### Supplémentation Vitaminique

L'acide folique à la dose de 400µg par jour per os sera commencé 5 à 7 jours avant la première injection de pemetrexed et sera poursuivi pendant les 3 semaines qui suivent la dernière injection de pemetrexed.

La première injection d'Alimta sera ajournée jusqu'à ce qu'il y ait un délai de 5 à 7 jours entre le début de l'acide folique et cette première injection de pemetrexed. De même les injections suivantes de pemetrexed seront ajournées jusqu'à ce que le patient ait pris son acide folique pendant au moins 14 jours sur les 21 jours du cycle avant la nouvelle injection de pemetrexed.

La vitamine B12 sera administrée en intramusculaire à la dose de 1000µg, environ une semaine avant le jour 1 du cycle 1 et sera répétée approximativement toutes les 9 semaines.

#### Corticothérapie

La dexaméthasone, 4 mg ou équivalent, sera prise oralement 2 fois par jour, la veille, le jour et le lendemain de chaque injection de pemetrexed en prophylaxie des rashs cutanés.

Les cycles seront administrés tous les 21 jours avec une évaluation toutes les 2 cures.

### **5.3.3 - Radiothérapie**

Dans les conditions décrites du schéma ci-dessus, une **radiothérapie pancrébrale** sera administrée :

**Particules et volume-cible:** Irradiation de la totalité de l'encéphale, incluant la fosse cérébrale postérieure, par deux faisceaux latéraux opposés, en photons de haute énergie (photons X). Aucun surdosage focalisé n'est prévu.

**Doses et fractionnement:** La dose est prescrite à mi-épaisseur, sur l'isodose 100 % (point ICRU) avec 3 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, dose totale 30 Gy en 10 fractions et 12 jours (en réaction précoce, la dose de 30 Gy en 2 semaines est équivalente à 36 Gy, en réaction tardive, la dose de 30 Gy est équivalente à 40 Gy).

### **5.4- Traitements concomitants**

Les patients peuvent recevoir tous les soins de support nécessaires pendant le déroulement de l'étude. Les soins de support et les différents traitements symptomatiques seront administrés selon les habitudes des investigateurs. En cas d'hypertension intra-crânienne ou de masse tumorale très importante, une dose de 240 mg de méthylprednisolone (ou équivalent) est conseillée. La durée de la corticothérapie et les doses sont laissées au libre choix des praticiens.

Par contre, aucune autre thérapeutique anti-cancéreuse, immunothérapie, hormonothérapie ou chirurgie pour cancer, ou encore expérimentation médicale ne sera pas autorisée pendant que les patients participent à l'étude. Toute maladie évolutive nécessitant l'utilisation d'une thérapeutique anti-tumorale différente pourra être une cause de sortie d'étude. Les thérapies concomitantes suivantes nécessitent une attention spéciale

#### Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les patients prenant des AINS ou des dérivés de l'acide salicylique devront les arrêter 2 jours avant, le jour et 2 jours après l'injection d'Alimta®. Si un patient prend des AINS ou des dérivés salicyliques à demi-vie longue (naproxen, piroxicam, diflunisal, ou nabumetone), il devra suspendre son traitement 5 jours avant, le jour et 2 jours après l'injection d'Alimta®

## 5.5 – Recours à la Leucovorine

Le protocole autorise l'utilisation de la leucovorine aux cours du traitement dans les situations suivantes :

- Leucopénie de grade 4 pendant plus de 3 jours.
- Neutropénie de grade 4 pendant plus de 3 jours.
- Immédiatement si une thrombocytopénie de grade 4 est constatée.
- Immédiatement si présence d'un saignement associé à une thrombocytopénie de grade 3.
- Immédiatement si présence de mucite de grade 3 ou 4.

Les doses suivantes ont recommandées : une injection de Leucovorine 100 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, suivie par des injections de Leucovorine 50 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant 8 jours.

L'investigateur peut également, à sa discrétion, utiliser des doses appropriées de la forme orale de la Leucovorine.

## 5.6-Surveillance et modifications de doses

Avant chaque administration de pemetrexed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.

Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 60 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

Les modifications de doses de cisplatine et/ou pemetrexed (Alimta®) administrées concernent la toxicité hématologique, neurologique et rénale. Dans tous les cas, elles seront effectuées suivant la toxicité la plus forte.



- En fonction de la toxicité hématologique :

Au nadir: PNN < 500 /mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)
Au nadir: plaquettes ≤ 50 000 /mm <sup>3</sup> quelque soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)

- En fonction des toxicités non-hématologiques:

En cas de toxicité de grade ≥3 (sauf neurotoxicité), le traitement par Alimta® doit être suspendu jusqu'à récupération d'un niveau égal à celui d'avant le début du traitement. Le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous :

CTC grade*	Alimta® dose (mg/m <sup>2</sup> )	cisplatine dose (mg/m <sup>2</sup> )
Toxicité grade 3-4, sauf mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Diarrhée nécessitant une hospitalisation (quelque soit le grade) ou diarrhée de grade 3-4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Mucite grade 3-4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

- En fonction de la toxicité neurologique :

En cas de neurotoxicité, le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous. En cas de neurotoxicité de grade 3-4, le traitement par Alimta® et par cisplatine doit être définitivement arrêté.

CTC grade*	Alimta® dose (mg/m <sup>2</sup> )	cisplatine dose (mg/m <sup>2</sup> )
0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
2	100% de la dose précédente	50% de la dose précédente

Le traitement par Alimta® doit être stoppé si le patient présente une toxicité hématologique ou extra-hématologique de Gr3-4 après deux réductions de dose, ou immédiatement en cas de toxicité neurologique de Gr3-4.

- En fonction de la clairance à la créatinine :

Avant le début du cycle, la clairance doit être ≥ 60 ml/min. Un cycle peut être décalé jusqu'à 42 jours pour permettre une récupération des toxicités. Si la créatinine du patient n'est pas ≥ 60 ml/min après 42 jours, le patient doit être sorti de l'étude.

- **Ajournement de traitement suite à une insuffisance de la supplémentation vitaminique par acide folique et vitamine B12:**

Le traitement des patients peut être ajourné suite une insuffisance de supplémentation vitaminique.

Délai à respecter en cas d'insuffisance en supplémentation vitaminique par acide folique et vitamine B12

<b>Jour de l'injection</b>	<b>Délai</b>
Première injection du traitement après le début de la supplémentation par acide folique et vitamine B12	Ajournement jusqu'à ce que le patient ait reçu sa première injection de vitamine B12 et pris son acide folique (une prise par jour per os) depuis au moins 5 à 7 jours avant la première injection de pemetrexed.
Seconde injection et suivantes du traitement après le début de la supplémentation par acide folique et vitamine B12	Ajournement jusqu'à ce que le patient ait pris son acide folique (une prise par jour per os) pendant au moins 14 jours sur les 21 jours du cycle précédant la nouvelle administration de pemetrexed le premier jour de chaque cycle

### **5.7- Examens et prélèvement**

Les examens et prélèvements sanguins demandés par le protocole ainsi que leur fréquence ne sont pas différents de ceux pratiqués lors de la prise en charge habituelle des patients. Avant de recevoir le traitement et pour vérifier et pour vérifier les critères de sélection de l'étude, les examens et prélèvement suivants sont requis par le protocole: 1- Des prises de sang pour une numération globulaire et plaquettaire et un bilan biochimique (Na, K, glycémie, calcémie, créatininémie, urée sanguine, transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, lactodéshydrogénase, protidémie et albuminémie). 2- Un électrocardiogramme. 3- Une radiographie de thorax de face. 4- Un scanner (thoraco-abdominal et cérébrale).

## **5.8 - Qualité de vie**

Les mesures de qualité de vie seront réalisées par auto-questionnaire. Le questionnaire EORTC QLQ C30 + LC13 (voir annexe 12) sera utilisé.

## **5.9 - Traitement après progression**

En cas de progression après la première ligne de traitement par cisplatine plus pemetrexed (Alimta®), et après administration de la radiothérapie pancrébrale, ou bien en cas rechute, une deuxième ligne de traitement sera administrée aux patients en bon état général (indice de performance  $\leq 2$ ). Le choix du traitement de deuxième ligne est laissé au libre choix des investigateurs. L'erlotinib à la dose de 150mg par jour avec les recommandations habituelles est une option.

## **5.10 - Lieu de réalisation des examens, des prélèvements et des dosages**

Aucun examen ou dosage spécifique n'étant prévu dans le cadre de cet essai de phase II, les examens, prélèvements et dosages seront donc réalisés selon les habitudes des investigateurs, soit dans leurs services, soit à l'extérieur.

## **6 - Durée totale prévisionnelle de la recherche**

On prévoit une période de recrutement de 12 mois, soit un recrutement de 4 patients environ par mois sur 28 centres.

Comme spécifié plus haut la durée totale de la séquence thérapeutique de première ligne sera au maximum de 20 semaines, soit 5 mois. On prévoit une période de suivi de 1 an. Afin de tenir compte d'éventuels reports de l'administration de la chimiothérapie, on ajoute 1 mois supplémentaire, soit une durée totale de suivi pour chaque patient de 18 mois.

La durée prévisionnelle de la recherche est donc de 30 mois.

## **7 - Médicaments**

**7.1 - Cisplatine (ex TEVA) : voir RCP du produit en annexe 10**

**7.2 - Pemetrexed (Alimta®) (Lilly) : voir RCP du produit en annexe 11**

## **8 - Critères d'évaluation : variables mesurées et méthodologie**

### **8.1 - Réponse au traitement**

La réponse radiologique au traitement sera mesurée selon les critères RECIST (voir annexe 8).

### **8.2 - Tolérance aux différents traitements**

La tolérance à l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®), à la radiothérapie pancrébrale sera évaluée sur la base des critères de toxicités CTC v3.0 (voir fascicule joint au protocole).

### **8.3 - Survie**

La survie sans progression est le temps entre l'inclusion dans l'étude jusqu'à la survenue d'une progression cliniquement ou radiologiquement documentée, ou la survenue du décès du patient. La survie globale est le temps entre l'inclusion dans l'étude et le décès du patient.

Les patients perdus de vue seront censurés à la date des dernières nouvelles.

## **9 - Gestion des données et statistiques**

### **9.1 - Saisie des données**

Les cahiers d'observations seront disponibles en version informatisée sur ordinateur de poche (PDA). Le monitoring sera cependant effectué sur copie papier du cahier d'observation laquelle sera gardée par l'investigateur. Les corrections apportées à la version papier du cahier d'observation seront contresignées par l'investigateur et reportées sur la version informatique

Les fichiers corrigés et la documentation seront et feront partie intégrale de l'étude. L'analyse statistique sera effectuée après vérification des données de l'étude en terme de logique et d'exactitude.

### **9.2 - Taille de l'échantillon**

Jusqu'à 45 patients seront inclus dans cette étude de phase II à un bras, avec la possibilité de stopper l'étude plus tôt en cas d'efficacité insuffisante du traitement (analyses en deux étapes de Simon\*)(9). Approximativement 90% des patients seront évaluables pour la réponse, et un échantillon de 40 patients évaluables est nécessaire. L'étude inclura 20 patients dans une 1ère phase. Si aucun patient ne répond au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace dans cette population, sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si au moins une réponse est observée chez les 20 premiers patients, alors les inclusions se poursuivront pour 20 patients supplémentaires. Si moins de 5 patients sur 40 présentent une réponse objective au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si 5 réponse objectives ou plus sont observées parmi les 40 patients évaluables, ce traitement sera considéré pour de plus amples investigations.

Ces considérations statistiques sont basées sur un risque alpha de 5% et une puissance de 90% au regard de l'hypothèse nulle H0 que le taux de réponse est de 5% versus l'hypothèse alternative Ha que le taux de réponse est de 20%.

Les paramètres de l'étude seront décrits sur la base des statistiques descriptives suivantes :

- Variables quantitatives : moyenne, médiane, déviation standard, minimum et maximum.
- Variables qualitatives : fréquences et pourcentages

Tous les effets du traitement seront estimés avec un risque bilatéral de 5% sauf indication contraire. Toutes les autres analyses exploratoires seront conduites de manière considérée comme appropriée.

#### **\* Procédures en deux étapes de Simon**

*Cette méthode comporte deux étapes ; lors de la première étape, une valeur seuil du nombre de réponses est déterminée. Si le nombre de réponses observées est inférieur à cette valeur, l'essai peut être arrêté en raison de la très faible efficacité du produit. Une acceptation précoce du traitement n'est pas permise à cette étape. Si le nombre de réponses observées est supérieur à la valeur seuil, on poursuit donc l'essai lors de la deuxième étape pour laquelle une autre valeur seuil est déterminée. À la fin de l'étude, soit le nombre de réponses observées est inférieur ou égal à cette valeur et le produit est considéré comme vraisemblablement inefficace, soit il est supérieur et le produit est déclaré potentiellement efficace.*

### **9.3- Résumé des caractéristiques des patients**

Toutes les données pertinentes du bilan initial des patients : les données démographiques, signes vitaux, données de laboratoire, traitements antérieurs, réponse à ces traitements, paramètres de mesure de la tumeur, site métastatique, seront présentées tabulées par patient et résumées par le calcul de moyenne, de l'écart type, de la médiane et des extrêmes pour les variables quantitatives et par l'effectif et le pourcentage par modalités pour les variables qualitatives.

### **9.4- Analyse de l'efficacité**

#### Objectif principal et méthodologie

La réponse objective sera le critère principal pour évaluer cette association chimiothérapique, et sera calculée sur l'ensemble de la population entrée dans l'étude.

L'estimation du taux de réponse tumorale sera calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Taux de réponse} = \frac{\text{La somme des réponses partielles et complètes observées}}{\text{Nombre de patients qualifiés pour les analyses d'efficacité}}$$

La durée de la réponse, la survie globale, le temps jusqu'à progression seront calculés par la méthode de Kaplan Meier avec un intervalle de confiance de 95%.

### **9.5- Analyse de la tolérance**

Tous les patients recevant au moins une dose de traitement de l'étude seront évalués pour la tolérance.

Les paramètres mesurant la tolérance seront résumés par le calcul de moyenne, de l'écart type, de la médiane et des extrêmes pour les variables quantitatives et par l'effectif et le pourcentage par modalités pour les variables qualitatives.

Les toxicités ou effets secondaires seront décrits par patient.

### **9.6- Inclusion des patients**

L'inclusion se fait de manière centralisée par le PDA. Les informations demandées correspondent aux critères d'inclusions et de non inclusions, la bilan tumoral de l'inclusion, les données démographiques du patients et l'histologie. L'investigateur recevra par mail et par fax la confirmation de l'inclusion.

Dès l'inclusion, seront informés par mail et par fax le promoteur, le coordonnateur de l'essai, le laboratoire Lilly et le pharmacien du centre. Les flacon d'Alimta (pour 2 cures) seront alors envoyés par Lilly à la pharmacie du centre investigateur dans les 24 à 48 heures. L'investigateur fera les demandes de réapprovisionnement à chaque fois pour 2 cures par le PDA si le patient continue le traitement (maximum 6 cycles de traitement).

## **10 - Evènements indésirables**

### **10.1 - Définitions**

Evènement grave : un évènement grave est un évènement :

- Dont l'évolution est fatale.

- Qui est susceptible de mettre la vie en danger.
- Qui entraîne une invalidité ou une incapacité.
- Qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.

L'expression "susceptible de mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'évènement indésirable, et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative. Les termes "invalidité" et "incapacité" correspondent à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou permanent. Les décès, quelle que soit leur cause, y compris lorsqu'ils correspondent à une progression de la maladie, sont considérés comme des évènements graves.

*Evènement inattendu* : Est considéré comme évènement inattendu tout évènement non mentionné ou différent de part sa nature, son intensité ou sa fréquence par rapport à la "brochure investigateur" ou au résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché.

### **10.2 - Critère d'intensité**

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité. Il peut s'apprécier selon trois qualificatifs:

- légère: n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient.
- modérée: perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient.
- sévère: empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

### **10.3 - Critère d'imputabilité**

La relation de causalité entre l'évènement d'une part et le traitement étudié d'autre part, sera appréciée selon les critères suivants:

- Relation nulle: l'évènement est clairement sans rapport avec le traitement (par exemple ne suit pas une séquence chronologique plausible par rapport à l'administration du traitement, était présent avant le traitement, a une cause bien définie).
- Relation improbable: la relation entre l'évènement et le traitement paraît très peu vraisemblable; elle ne peut cependant être totalement exclue.
  - Relation possible: l'évènement survient dans une séquence chronologique plausible par rapport à l'administration du traitement et/ou il s'agit d'un effet connu du traitement à l'essai, bien qu'il puisse être aussi lié à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient, l'administration concomitante d'autres traitements.

- Relation probable: l'évènement survient dans une séquence de temps évocatrice par rapport à l'administration du traitement étudié, disparaît à l'arrêt du traitement et ne peut être raisonnablement dû à d'autres facteurs.

L'investigateur devra également se prononcer sur la relation de causalité entre l'évènement et la recherche dans sa globalité, par exemple lié à une absence de traitement, évènement lié à un examen complémentaire demandé dans le cadre de la recherche.

#### **10.4 - Recueil des évènements indésirables**

Tout évènement indésirable, clinique ou biologique, grave ou non, qu'il soit lié ou non à la recherche, doit être noté dans le cahier d'observation aux pages prévues à cet effet. L'investigateur notera pour chaque évènement sa description précise, si l'évènement est grave ou non, sa durée, l'intensité (cf. supra), les mesures entreprises concernant notamment le traitement étudié, l'évolution et la relation de causalité entre l'évènement et le produit à l'essai ou une autre pathologie. Les évènements indésirables seront suivis jusqu'à 30 après la fin du traitement à l'étude. Tous évènements indésirables survenant après ce délai et considéré comme lié au traitement à l'étude sera également reportés dans le cahier d'observation.

#### **10.5 - Conduite à tenir en cas d'évènement grave**

En cas de survenue d'un évènement indésirable grave, l'investigateur doit en informer le promoteur par fax dans les 24 heures suivant sa constatation. L'investigateur doit remplir la page prévue dans le cahier d'observation pour les évènements indésirables ainsi que le formulaire d'évènements indésirables graves annexé au cahier d'observation (annexe 1).

Parallèlement au formulaire, l'investigateur préparera si nécessaire un rapport écrit sur cet évènement indésirable grave et sur les conséquences qui en découlent.

#### **10.6 - Déclaration des évènements indésirables graves**

Conformément à l'article L.209-12 de la Loi n° 88-1 138 du 20 décembre 1988 et de ses textes subséquents et des recommandations relatives à la déclaration des évènements graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale menée sur un médicament ou un produit assimilé, le promoteur déclarera à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) les décès et les évènements susceptibles de mettre la vie en danger, au plus tard dans les 7 jours



calendaires consécutifs à la date à laquelle il a été informé, pour la première fois, et au plus tard, dans les quinze jours calendaires pour les autres cas.

Le cas échéant, seront également informés le coordonnateur de l'essai, les différents investigateurs, le Comité de Surveillance de l'essai, le CPP.

Les événements indésirables graves seront déclarés au promoteur jusqu'à 30 jours après la fin du traitement à l'étude. Tous événements indésirables grave survenant après ce délai et considéré comme lié au traitement à l'étude sera également déclaré.

## **10.7 - Formulaire de déclaration des évènements indésirables graves (voir annexe 1)**

## **11 - Aspects légaux et éthiques**

### **11.1 - Justification bénéfique / risque**

Les malades porteurs d'un cancer bronchique primitif compliqué de métastases cérébrales décèdent dans un délai inférieur à 3 mois de leur maladie en l'absence de traitement. La médiane de survie de ces mêmes patients est d'environ 6 mois lorsque la prise en charge associe une chimiothérapie basée sur du cisplatine suivie de radiothérapie (Robinet G, Ann Oncol 2001), qui constitue aujourd'hui le traitement standard.

Plusieurs association de chimiothérapie basées sur le cisplatine présentent une efficacité et une tolérance équivalente (cisplatine plus navelbine, cisplatine plus paclitaxel, cisplatine plus docetaxel, cisplatine plus gemcitabine).

L'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) est efficace dans les cancers bronchiques non à petites cellules avec des taux de réponse, de 39 à 46%, comparables à ceux des associations classiques (Shepherd, Cancer 2001 ; Manegold, Ann Oncol 2000) et un profil de tolérance peut être meilleur (résultats présentés au congrès de L'IASLC, septembre 2007, Séoul).

L'étude du ration bénéfique / risque est donc largement favorable à la conduite de cette étude.

### **11.2- Formulaire d'information et de consentement (voir annexe 2).**

### **11.3 - Comité de surveillance indépendant**

- Docteur Pierre Jezequel (Service de Pneumologie, Centre Hospitalier de Quimper).
- Docteur Hélène Simon (CHU de Brest, Institut de cancérologie et d'Hématologie).
- Docteur Cyrille Eveilleau (Cabinet de Pneumologie, Brest).

## **11.4 - Obligations du promoteur**

### Avant la mise en place de l'essai

Le promoteur, le CHU de Brest, informera le Directeur, le pharmacien et les investigateurs de chaque centre de la mise en place de l'essai et fournira les documents suivants :

- le protocole d'essai et ses annexes,
- un exemplaire de l'avis du CCPPRB,
- le cahier d'observation en version informatisée,
- l'attestation d'assurance,
- la déclaration d'intention,
- les formulaires de déclaration des évènements intercurrents graves.

### En cours d'essai

Le promoteur fournira à l'investigateur toute information nouvelle susceptible d'interférer dans la conduite de l'essai.

### Au terme de l'essai

Il incombe au promoteur de veiller à l'exécution des procédures de fin d'essai et de s'assurer de la restitution de la totalité du matériel non utilisé.

## **11.5 - Obligations de l'investigateur**

L'investigateur s'engage à mener l'étude dans le respect de la Déclaration d'Helsinki version 1974, révisée en 1975 et en 1989 (annexe 3), des Bonnes Pratiques Cliniques, et de la loi du 20.10.1988.

Concernant cette dernière, l'investigateur de chaque centre s'engage à recueillir, auprès de chaque patient entrant dans l'essai, son consentement éclairé par écrit (annexe 1) sur un document en 2 exemplaires. Un exemplaire est destiné au patient et l'autre à l'investigateur. Il s'engage également à remplir le cahier d'observation nécessaire au suivi de l'étude. Ce cahier sera informatisé sur ordinateur de poche (PDA).

L'investigateur radiothérapeute s'engage à remplir les feuillets concernant la radiothérapie.

L'investigateur principal s'engage en outre à :

- Signaler tout évènement indésirable grave ou inattendu survenant en cours d'essai dans les délais décrits au chapitre VII avec le formulaire adéquat (annexe 1).
- Accepter un audit interne ou externe nommé par le promoteur ou un représentant des autorités de tutelle;
- Archiver les documents de l'essai (copie des pages du cahier d'observation, consentements éclairés) pendant une durée d'au moins 15 ans;
- Veiller à l'absence d'interférence avec un autre essai dans les mêmes indications;
- Informer le Directeur de l'établissement d'un éventuel surcoût dû à l'étude;
- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.

### **11.6. Obligations de l'investigateur-coordonnateur**

Le médecin coordonnateur de l'essai est le Dr Gilles ROBINET.

- Il s'assurera auprès des investigateurs de la bonne compréhension du protocole et réunira quand cela sera nécessaire les investigateurs.
- Il recevra toute information importante concernant le déroulement du protocole et sera averti des événements graves ou inattendus.
- Il vérifiera les critères d'inclusions et centralisera les demandes d'inclusions dans l'essai.
- Il rédigera en fin d'essai un rapport détaillé de l'essai et de ses résultats.
- Il Présentera les résultats définitifs en réunion d'investigateurs et éventuellement lors de congrès nationaux ou internationaux.

### **11.7 - Monitoring**

Des visites de monitoring préalablement définies seront réalisées par des attachés de recherche clinique mandatés par le promoteur. L'attaché de recherche clinique vérifiera : le consentement écrit des patients, la conformité des informations recueillies dans les cahiers d'observations avec les dossiers sources des patients et les registres de comptabilisation des médicaments. Une visite de clôture sera réalisée afin de vérifier notamment l'archivage des documents (dossier investigateur).

L'investigateur devra consacrer le temps nécessaire à ces contrôles. Il doit également veiller à ce que l'ARC ait libre accès aux documents source (dossier clinique du patient, examens biologiques et radiologiques originaux, carnet de

rendez-vous,...) qui viennent étayer les données contenues dans le cahier d'observation.

Tous les documents nécessaires à l'essai seront réunis dans un classeur remis à l'investigateur : version définitive du protocole et de ses annexes, avis du CPP, attestation d'assurance, déclaration d'intention, un cahier d'observation type, le feuillet d'information aux patients et de consentement écrit, le feuillet de rapports d'évènements graves ou inattendus, une brochure investigateur.

Les cahiers d'observations seront disponibles en version informatisée sur ordinateur de poche (PDA). Le monitoring sera cependant effectué sur copie papier du cahier d'observation laquelle sera gardée par l'investigateur. Les corrections apportées à la version papier du cahier d'observation seront contresignées par l'investigateur et reportées sur la version informatique.

### **11.8 - Rapport final et publications**

A la fin de l'étude, un rapport sera rédigé par l'investigateur-coordonnateur. Aucune publication ou présentation des résultats de cette étude ne pourra être effectuée sans l'accord de toutes les parties. Chaque investigateur sera auteur dans un ordre déterminé par le nombre de patients inclus évaluables en accord avec les règles de publication du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie.

### **11.9 - Procédures d'amendement et d'avenant**

Toute modification substantielle du protocole devra faire l'objet d'un amendement soumis au CPP. La modification ne pourra intervenir qu'après accord de ce Comité. Le coordinateur informera chaque investigateur et leur enverra copie de l'amendement et de la lettre d'intention complémentaire.

#### **11.10 - Assurance de qualité**

Le protocole et ses annexes, ainsi que toutes les données sont confidentielles comme cela est notifié au début du protocole.

Un audit interne effectué par un personnel approprié désigné par le promoteur ou une inspection mandatée par les Autorités de Tutelle par un personnel soumis au secret professionnel pourront être requis afin de s'assurer que tous les documents source nécessaires sont bien disponibles et que l'essai clinique se déroule bien selon les Bonnes Pratiques Cliniques et la loi du 20.12.1988.

### **11.11 - Comité d'évaluation**

Un panel d'experts cliniciens se constituera régulièrement lors des réunions du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie, pour d'une part valider toutes les réponses objectives, et d'autre part statuer sur l'imputabilité des évènements graves ou inattendus rapportés au cours de l'étude et sur les cas litigieux d'éligibilité et/ou d'évaluabilité.

### **11.12 - Calendrier**

L'essai devrait débuter au premier trimestre de 2008. La durée prévisionnelle de l'essai est de 30 mois, cette durée inclut la durée de recrutement des patients (environ 12 mois) et la durée de participation à l'essai du dernier patient inclus (18 mois = 6 mois de traitement + 12 mois de suivi post thérapeutique).

### **11.13 - Arrêt prématuré de l'étude**

Tout arrêt prématuré de l'étude sera justifié par écrit par le Coordonnateur. Cette lettre sera adressée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Le promoteur récupèrera le matériel et les unités de traitement non utilisés.

## **ANNEXES**

- 1- Formulaire EIG.**
- 2- Formulaire information et consentement.**
- 3- Déclaration Helsinki.**
- 4- Evaluation des toxicités aiguës de la radiothérapie selon les critères RTOG-EORTC.**
- 5- Evaluation des toxicités chroniques de la radiothérapie selon les critères RTOG-EORTC.**
- 6- Classification TNM du cancer bronchique.**
- 7- Evaluation du performance status selon les critères de l'ECOG.**
- 8- Evaluation de la réponse tumorale selon les critères du NCI.**
- 9- Classification fonctionnelle selon le statut neurologique.**
- 10- RCP cisplatine.**
- 11- RCP Alimta®.**
- 12 – Questionnaire QLQ C30**

## Annexe 1

### FORMULAIRE DE DECLARATION D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

A faxer à la DRCI du CHU de Brest au **02 98 22 31 68**

Déclaration initiale

Déclaration complémentaire n° : |\_|\_|

#### IDENTIFICATION DE L'INVESTIGATEUR

Nom de l'investigateur : .....
Centre N° :  _ _
Adresse de l'investigateur : .....

#### IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales du patient : .....	Nom  _ _	Prénom  _
N° patient : .....	_	_
Date de naissance (jj-mm-aaaa) : .....	_ - _ - _ _	_ _
Sexe : .....	Masculin	Féminin

#### EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (cocher une ou plusieurs cases)

<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Incapacité permanente ou importante
<input type="checkbox"/> Menace du pronostic vital	<input type="checkbox"/> Malformation congénitale
<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation hospitalisation	<input type="checkbox"/> Médicalement important

#### DESCRIPTION DE L'EVENEMENT INDESIRABLE

→ Diagnostic : .....			
→ Date de début de l'événement (jj-mm-aaaa) : .....	_ - _ - _ _		
→ Date de fin de l'événement (jj-mm-aaaa) : .....	_ - _ - _ _	En cours	
→ Commentaires en rapport avec l'événement indésirable (y compris les éventuels examens et/ou résultat de laboratoire) : ..... ..... ..... .....			
→ Intensité : Légère (grade 1)	Modérée (grade 2)	Sévère (grade 3)	Très sévère (grade 4)

#### RELATION CAUSALE

→ L'événement est-il lié au traitement de l'étude ?	Oui	Non
→ Si oui :	Attendu	Inattendu
→ Si l'événement n'est pas lié au traitement de l'étude, cocher une ou plusieurs cases SVP :		
Liaison avec la maladie pour laquelle le patient est inclus dans l'étude		
Liaison avec une maladie concomitante		
Liaison possible avec un ou des traitements concomitants (veuillez documenter la partie traitement concomitant page suivante)		
Liaison directe avec les procédures de l'étude		
Autre cause connue ou suspectée, préciser : .....		

### ACTION SUR LE TRAITEMENT A L'ETUDE

Aucune	Prochain cycle différé
Réduction de dose	Arrêt définitif
Interruption	Non applicable

### EVOLUTION

En cours	Aggravation
Récupération avec séquelles	Décès
Récupération sans séquelles	

### ANTECEDENTS MEDICAUX PERTINENTS

1- .....
2- .....
3- .....

### PRODUITS DE L'ÉTUDE

Nom du produit	Voie d'administration	Date de début du traitement	Date de la dernière injection	Dose de la dernière injection	Nombre de cycles reçus

### EN CAS DE DECES

→ Date du décès (jj-mm-aaaa) :	_ _ - _ _ - _ _ _ _
→ Une autopsie a-t-elle été effectuée ?	NON OUI
→ Cause du décès : .....	

### TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Traitements	Posologie (24h)	Voie Administ.	Indication	Date de début jj / mm/ aa	Date d'arrêt jj / mm/ aa	En cours



				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	

.....

**Nom de l'investigateur**

.....

**Signature de l'investigateur**

.....

**Date (jj-mm-aaaa)**

**Annexe 2**

**LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT**

Madame, Monsieur,

Le Docteur ..... vous propose de participer à un essai thérapeutique intitulé :

**Essai de Phase II de chimiothérapie par cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne pour le traitement des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec métastases cérébrales asymptomatiques**

Cette lettre d'information a pour but de vous expliquer exactement ce que cette étude implique afin de vous permettre de décider si vous voulez y participer. Le Docteur ..... discutera avec vous tout point qui ne vous semblerait pas clair et répondra à vos questions. N'hésitez pas à l'interroger afin d'obtenir plus de détails.

## **INFORMATIONS GENERALES**

### Objectif général de cette étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie associant deux molécules différentes, le cisplatine plus le pemetrexed (Alimta®).

### Contexte

Vous êtes atteint d'un cancer bronchique (cancer du poumon) compliqué de métastases cérébrales pour lequel vos médecins ne peuvent vous proposer d'intervention chirurgicale permettant l'ablation complète de la maladie. Dans ce cas, le traitement standard repose sur une chimiothérapie et une radiothérapie cérébrale. Il a été prouvé que cette chimiothérapie et cette radiothérapie pouvaient entraîner des rémissions et améliorer les symptômes liés à la maladie (douleur, fatigue, essoufflement, ...etc.).

En 2004, une nouvelle molécule de chimiothérapie, le pemetrexed (Alimta®) a obtenu l'AMM (autorisation d'être utilisée comme traitement standard) dans le traitement de deuxième ligne des malades porteurs d'un cancer du poumon. Des études préliminaires montrent que le pemetrexed (Alimta®), associé au cisplatine, aurait également une bonne efficacité dans le cadre du traitement de votre maladie en première ligne.

### Description du produit

Le pemetrexed (Alimta®) est utilisé en France depuis 2004, et il est actuellement utilisé dans 2 circonstances, seul ou en association au cisplatine : d'une part, pour le traitement en deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules, et d'autre part, pour le traitement en première ligne des mésothéliomes (cancers de la plèvre souvent secondaire à l'amiante). Dans ce dernier cas, il est administré en association au cisplatine.

### Réalisation de l'essai

45 patients seront inclus dans cette étude grâce à la collaboration de plusieurs centres hospitaliers en France. Le traitement qui vous sera administré correspond à l'association du cisplatine avec le pemetrexed (Alimta®), une fois toutes les 3 semaines. Ce traitement sera répété 6 fois au maximum.

Avant de recevoir le traitement et pour vérifier que votre état correspond aux critères de sélection de l'étude vous passerez une première série de tests médicaux lesquels sont : 1- Des prises de sang pour une numération globulaire et plaquettaire, un bilan biochimique (Na, K, calcémie, créatininémie, urée sanguine, transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale. 2- Un électrocardiogramme. 3- Une radiographie de thorax de face. 4- Un scanner (corps entier). 5- Un examen clinique fait par votre médecin. Ces tests médicaux détermineront si vous pouvez ou non rentrer dans l'étude. Si c'est le cas, vous serez alors

inclus et on vous donnera un questionnaire à remplir pour apprécier votre qualité de vie et votre état général avant, durant et à la fin du traitement.

La première période de traitement durera 6 semaines, vous aurez lors de cette période deux cures de chimiothérapie espacées de 3 semaines. Un bilan sera réalisé à la fin de ces 6 semaines pour déterminer l'efficacité du traitement. Si on obtient une diminution (réponse) ou une stabilisation du volume tumoral, deux cures supplémentaires de chimiothérapie seront alors administrées pendant 6 semaines supplémentaires, soit au total 12 semaines de traitement. A l'issue de ce traitement, si on observe une réponse ou une stabilisation, votre médecin pourra décider de réaliser deux cures supplémentaires en fonction de l'efficacité du traitement et de la manière dont vous l'aurez toléré.

Une radiothérapie cérébrale vous sera administrée à la fin de la chimiothérapie. La radiothérapie s'effectue en 10 séances de 15 min environ pendant 10 jours consécutifs (sauf samedi et dimanche). Un scanner sera pratiqué à nouveau, un mois après la fin de la radiothérapie, afin de confirmer la réponse ou la stabilisation. Il vous sera alors proposé après cela une consultation mensuelle avec votre médecin et un bilan régulier par scanner. Cette consultation permettra d'évaluer votre état par un examen clinique et la réalisation d'exams ainsi l'enregistrement de tout évènement indésirable.

Pendant la période de traitement, s'il y a une augmentation du volume tumoral (progression) ou une très mauvaise tolérance au traitement, vous sortirez de l'étude et votre médecin vous proposera le traitement le plus adapté pour vous.

### Risques prévisibles et effets secondaires associés à ce traitement

Le pemetrexed (Alimta®) est commercialisée en France depuis 2004 et des centaines de patients reçoivent régulièrement ce médicament pour d'autres affections (cancer du poumon en deuxième ligne, mésothéliome). Les principaux effets secondaires connus avec ce médicament (dont la fréquence est supérieur à 10%) sont : une baisse des cellules du sang (globules blancs, globules rouges, plaquettes), des nausées, des vomissements, de la fatigue, des éruptions cutanées, des troubles des nerfs des bras et des jambes (fourmillements, picotements, baisse de la sensibilité des mains ou des pieds), une chute des cheveux et une diminution du fonctionnement de votre rein (augmentation de la créatinine). Tout effet indésirable sera cependant noté, n'hésitez pas à avertir votre médecin si vous pensez souffrir d'un évènement secondaire. Ces évènements seront systématiquement dépistés lors des visites (pendant et après la fin du traitement) et une surveillance biologique régulière sera pratiquée.

### Bénéfices attendus

Des études préliminaires montrent que l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) est au moins aussi efficace dans les cancers bronchiques non à petites cellules que les autres associations de médicaments et possède un profil de tolérance probablement meilleur. Un encadrement protocolaire rigoureux sera assuré tout au long de l'étude.

## **PARTICIPATION**

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'y participer. Vous êtes également libre d'arrêter le traitement à tout moment en cours d'étude sans aucun préjudice pour vous. Votre décision n'affectera en aucune façon votre prise en charge ultérieure par votre médecin.

Si vous ne vous présentez pas aux examens médicaux prévus ou si vous ne respectez pas les exigences du protocole ou les instructions de votre médecin, ce dernier pourra décider d'interrompre votre participation à l'étude.

Vous avez, bien entendu, la possibilité de réfléchir avant de prendre votre décision de participer ou de refuser sans que cela ne modifie en quoi que ce soit votre relation avec l'équipe médicale.

Vous serez informés en cours et à la fin de l'étude des résultats globaux de la recherche.

Dans cette étude, des données nominatives seront enregistrées et transmises au promoteur de la recherche (CHU de Brest) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données (démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et relatives à vos habitudes de vie) seront analysées par des moyens informatiques, respectant le secret statistique et médical. L'analyse statistique de vos données permettra de connaître l'efficacité de la chimiothérapie et la survenue d'effets secondaires. La mise en évidence de relation(s) éventuelle(s) repose sur des méthodes statistiques appropriées.

## **ASPECTS LEGAUX**

Les données nominatives vos concernant seront transmises au promoteur de la recherche (CHU de Brest) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte en France. Elles seront identifiées par un numéro d'inclusion dans le protocole, vos initiales ou les trois premières lettres de votre nom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification sur vos données enregistrées et vous pourrez exercer ce droit auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît votre identité. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Conformément à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, le CHU de Brest vous tiendra informé des résultats globaux de cette Recherche à la fin de l'étude.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien lire attentivement le formulaire de consentement joint et de le signer.

Dr ..... Tel .....

(En cas d'indisponibilité, vous pouvez contacter l'investigateur coordinateur, le Dr Robinet, au 02 98 22 34 28). Vous pouvez interrompre à tout moment votre participation à l'étude sans que cela ne porte atteinte à la qualité des soins qui vous sont prodigués, ni à votre relation avec votre médecin. Votre signature ne constitue pas un engagement de votre part, elle sert uniquement à prouver que vous avez été bien informé sur l'étude.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de XX le XX / XX / XXXX et l'autorisation de l'autorité compétente (AFSSAPS) le XX/XX/XXXX.

## **CONSENTEMENT ECLAIRE**

Je, soussigné(e) (Nom et Prénom) : .....

Né(e) le : .....  
Demeurant à : .....  
accepte de participer à l'essai thérapeutique intitulé :

**Essai de Phase II de chimiothérapie par cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne pour le traitement des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec métastases cérébrales asymptomatiques**

auquel le Docteur .....  
Joignable au numéro suivant .....  
m'a proposé de participer et dont le CHU de Brest est promoteur.

J'ai reçu et compris les informations reportées dans la note d'information, ci-jointe, qui m'a été également remise. J'ai été informé(e) du but, de la nature, de la durée, des bénéfices et des risques prévisibles de l'étude et de ce que l'on attend de moi. J'ai eu le temps nécessaire et la possibilité de me renseigner sur cette étude et toutes les questions que j'ai posées ont reçu une réponse claire et précise. Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires.

Il m'a été précisé que je suis libre de refuser de participer à l'étude et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans conséquence sur mon suivi médical. J'en informerai alors mon médecin traitant qui me proposera un autre traitement.

J'accepte de participer à cet essai dans les conditions précisées ci-dessus. Mon consentement ne décharge pas le CHU de Brest et mes médecins de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la « Loi n°2004-806 du 9 août 2004 ».

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et ne seront consultées que par des personnes mandatées par le CHU de Brest, les personnes participant à la recherche en collaboration avec mon médecin ou un représentant des Autorités de Santé. Je pourrai à tout moment avoir accès aux données de l'étude et le promoteur me tiendra informé en fin d'étude des résultats globaux de cette Recherche, selon la loi n°2002-303 du 4 mars 2002.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le CHU de Brest ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la « Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée (et selon les articles 40-5 et 40-4) » s'exerce à tout moment auprès de mon médecin. Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès de mon médecin.

J'ai été informé que conformément à la réglementation, cette études cliniques a obtenue un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Brest XX / XX / XXXX ainsi que l'autorisation de l'autorité compétente (AFSSAPS) le XX/XX/XXXX.  
Je conserverai un exemplaire de la note d'information et de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté personnellement par les deux parties impliquées.

Signature de l'investigateur : ..... Signature du patient : .....

Date : ..... Date :  
.....

**Annexe 3**

**Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale**  
**Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains**

Adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964 et amendée par les 29e Assemblée générale,  
Tokyo, Octobre 1975  
35e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983  
41e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989  
48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996  
et la 52e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

## **A. INTRODUCTION**

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.
2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.
3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".
4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, n fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.
5. Dans La recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.
7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en oeuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.
8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.
9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, Légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

## **B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE**

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.
11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation

appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.
13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.
14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.
15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.
16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soignée du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.
17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.
18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.
19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.
20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.
21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes les précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.
22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.
23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.

24. Lorsque le Sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.
25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.
26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.
27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

**C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT**

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.
29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.
30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.
31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.
32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

**Annexe 4 : Evaluation de la toxicité aigue de la radiothérapie (critères RTOG-EORTC)**

		<b>GRADE</b>			
<b>Toxicité aigue radiothérapie</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Poumon	aucune	symptômes modérés	toux persistante	toux sévère ne	Insuffisance



		toux ou dyspnée à l'effort	nécessitant des hypnotiques des anti-tussifs dyspnée lors d'efforts minime mais pas au repos	répondant pas au traitement dyspnée au repos pneumopathie interstitielle clinique et radiologique oxygène et corticoïdes à la demande	respiratoire oxygène en continu ventilation assistée
Larynx	aucune	enrouement modéré ou intermittent toux minime érythème de la muqueuse	enrouement persistant, mais possibilité de vocalise douleur auriculaire et pharyngée exsudat fibrineux irrégulier œdème modéré des aryténoïdes ne nécessitant pas de traitement toux nécessitant des anti-tussifs	gène à la parole (voie basse) douleur auriculaire ou pharyngée nécessitant un traitement exsudat fibrineux confluent œdème marqué des aryténoïdes	dyspnée ++ stridor hémoptysie trachéotomie ou intubation
Peau	aucune	follicules, erythème léger ou faible dépilation, desquamation sèche transpiration diminuée	érythème marqué et douloureux suintement irrégulier desquamation, œdème modéré	desquamation suintante irrégulière, non localisée dans un pli, petit œdème	ulcération hémorragie nécrose
Pharynx (Esophage)	aucune	dysphagie modérée recours éventuel aux anesthésiques locaux ou antalgiques (non narcotiques) alimentation semi-liquide	dysphagie modérée recours aux narcotiques alimentation liquide ou purée	dysphagie sévère avec perte de poids > 15 % nécessitant une sonde d'alimentation, perfusions, alimentation parentérale	Obstruction complète ulcération perforation fistule
Voies digestives	aucune	anorexie avec amaigrissement <= 5%	anorexie avec amaigrissement <= 15 %,  nausées ou vomissements nécessitant des anti-émétiques  douleur abdominale (traitement)	anorexie avec amaigrissement > 15 % ou nécessitant la pose  d'une sonde d'alimentation nausées ou vomissements  nécessitant des perfusions douleur abdominale sévère	iléus obstruction  saignement perforation
Cœur	aucune	asymptomatique mais modification objective de l'ECG ou anomalies péricardiques	modifications ECG symptomatiques  signes radiologiques d'insuffisance cardiaque  pas de traitement	IVG, douleur angineuse, atteinte péricardique  répondant au traitement	IVG, douleur péricardite  tachycardies non contrôlées par le ttt
Hémogramme					
GB	> 4,0	3,0 - < 4,0	2,0 - 3,0	1,0 - 2,0	< 1,0
Plaquettes	> 100	75 - < 100	50 - 75	25 - < 50	< 25
Pneutro	>1,9	1,5 - < 1,9	1,0 - < 1,5	0,5 - < 1,0	< 0,5
hémoglobine	>11	9,5 - < 11	7,5 - < 9,5	5,0 - < 7,5	
hématocrite	>32	28 - < 32	< 28	transfusions	

Toute toxicité avec décès est gradée 5

## Annexe 5 : Evaluation de la toxicité chronique de la radiothérapie (critères RTOG EORTC)

GRADE					
0	1	2	3	4	5

Site						
Poumon	aucune	asymptomatique symptômes minimes (toux sèche)  atteinte radiologique minime	fibrose modérément symptomatique  pneumopathie interstitielle (toux sévère)  fièvre modérée atteinte radiologique irrégulière	fibrose pulmonaire sévère  pneumopathie interstitielle sévère  atteinte radiologique sévère	insuffisance respiratoire  Oxygène  ventilation  assistée	
Os	aucune	asymptomatique réduction densité osseuse	douleur modérée retard croissance densité osseuse réduite	douleur sévère arrêt de croissance sclérose	nécrose fracture spontanée	D E C E
Cerveau	aucune	céphalées minimes létargie discrète	céphalées modérées létargie marquée	céphalées sévères dysfonctionnement cérébral	paralysies coma	S  D U
Oesophage	aucune	fibrose modérée  difficultés à la déglutition des solides sans douleur	gêne importante  alimentation solide déglutition  semi-liquide possible indication de dilatation	fibrose sévère  alimentation liquide exclusive  douleur lors de la déglutition dilatation nécessaire	nécrose  perforation fistule	I R  R A D
Coeur	aucune	asymptomatique, symptômes minimes onde T négative, modification ST non continues tachycardie sinusale >110 repos	douleur modérée à l' effort péricardite modérée volume cardiaque normal ondes T anormales  modifications ST QRS bas	douleur sévère  épanchement péricardique constrictive  élargissement coeur ECG anormal	tamponnade  IVG péricardite constrictive	I  A T I  O N
Larynx	aucune	raucité oedème minime aryténoïdes	oedème modéré des aryténoïdes inflammation du cartilage	oedème sévère inflammation sévère du cartilage	nécrose	
Moelle épinière	aucune	syndrome de L'Hermitte modéré	syndrome de L'Hermitte sévère	signes neurologiques au niveau ou au dessous de la zone traînée	Accident aigu paralysies coma	

## Annexe 6

# LA CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHIQUES

D'après Mountain CF Chest 1997 ;117 :1710-1717

### T : Tumeurs primitives :

**Tx**: tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires, mais non visibles aux examens radiographiques et endoscopiques.

**T1S** : carcinome in situ.

**T1** : tumeur de 3 cms au moins dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, ou tumeur endobronchique proche d'une bronche lobaire.

**T2** : tumeur de plus de 3 cms dans sa plus grande dimension, ou extension à la plèvre viscérale, ou atélectasie partielle ou pneumopathie obstructive de moins d'un poumon sans épanchement pleural, ou tumeur endobronchique lobaire ou d'une bronche principale à plus de 2 cms de la carène.

**T3** : tumeur de l'apex ou tumeur endobronchique d'une bronche principale à moins de 2 cms de la carène mais ne l'envahissant pas, ou atélectasie touchant tout un poumon, ou tumeur de toute taille avec extension directe à une structure adjacente : paroi, plèvre médiastine, feuillet pariétal du péricarde, diaphragme, graisse médiastinale ou nerf phrénique.

**T4** : extension de la tumeur :

- au médiastin ou au coeur ou aux gros vaisseaux,
  - ou obstruction de la veine cave supérieure,
  - ou à la trachée (ou compression),
  - ou à l'oesophage (ou compression),
  - ou envahissement de la carène,
  - ou extension à un corps vertébral,
  - ou épanchement pleural ou péricardique malin,
  - ou atteinte du nerf récurrent,
  - ou envahissement de la plèvre viscérale ou pariétale homolatérale, ne pouvant résulter de l'extension directe de la tumeur,
- multiples nodules néoplasiques dans le même lobe

### N : adénopathies régionales :

**N0** : absence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux.

L'analyse d'au moins 6 ganglions médiastinaux à des sites distincts est requise.

**N1** : métastases aux ganglions hilaires homolatéraux ou aux ganglions péribronchiques homolatéraux (interlobaires, lobaires, segmentaires) ou aux deux.

**N2** : métastases aux ganglions médiastinaux homolatéraux : médiastinal haut, paratrachéaux supérieurs, pré et rétrotrachéaux, paratrachéaux inférieurs, aortiques, sous aortiques, para-aortiques, para-oesophagiens, du ligament triangulaire, ou sous carinaire.

**N3** : métastases aux ganglions médiastinaux contro-latéraux, ganglions sus-claviculaires ou scaléniques homo ou contro-latéraux, ganglions hilaires contro-latéraux.

### M : métastases à distance :

**M0** : absence de métastase à distance.

**M1** : présence de métastases à distance.

### Les stades :

- le **stade I** :       **Stade Ia** : T1N0M0

**Stade Ib** : T2N0M0

- le **stade II** :       **Stade IIa** : T1N1M0

**Stade IIb** : T2N1M0, T3N0M0

- le **stade III** :       **Stade IIIa** : T3N1M0, T1-3N2M0

**Stade IIIb** : T4N0-2M0, T1-4N3M0

- le **stade IV** correspond à toutes les tumeurs classées M1, par métastase ou par atteinte de plusieurs lobes.

## Annexe 7

### Critères de performance de l'ECOG

---

ECOG	
Grade	Performans status
<b>0</b>	Capable d'avoir une activité normale sans restriction
<b>1</b>	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire Moins de 25% du temps de jour au lit
<b>2</b>	Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'un travail Debout moins de 50% du temps de jour
<b>3</b>	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins Confiné au lit près de 75% du temps d'éveil
<b>4</b>	Invalide, ne pouvant plus satisfaire seul à ses propres besoins Au lit tout le jour

---

## Annexe 8

### EVALUATION DE LA REPONSE SELON LES CRITERES DU NCI *Critères d'évaluation des Tumeurs Solides (RECIST)* *J Natl Cancer Inst 2000 ; 9 : 205-16, Bull Cancer 2000 ; 87 : 881-6*

#### I - Mesure des lésions au bilan initial :

##### \* Définition :

au bilan initial, les lésions tumorales sont classées en :

* mesurable:	lésions mesurées précisément, $\geq 20$ mm ( $\geq 10$ mm si TDM spiralé) sur au moins une dimension (le plus grand diamètre est retenu) selon les critères définis ci-dessous.
ou * non-mesurable :	Toutes les autres lésions, dont les petites lésions (plus grand diamètre $< 20$ mm, $< 10$ mm si TDM spiralé) et les lésions réellement non mesurables.

Le terme « évaluable », en référence à la mesurabilité n'est pas recommandé et ne sera donc pas utilisé puisqu'il n'apporte de signification ou d'exactitude supplémentaire.

Toutes les mesures seront réalisées selon le système métrique, en utilisant une règle ou un compas. Toutes les évaluations au bilan initial seront réalisées le plus près possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines auparavant.

Les lésions considérées comme réellement non -mesurables sont les suivantes :

- Lésions osseuses
- Lésions lepto-méningées
- Ascites
- Epanchements pleuraux ou péricardiques
- Lymphangite
- Masses abdominales non confirmées et suivies par l'imagerie
- Lésions kystiques

##### \* Détails des méthodes de mesures :

Les mêmes méthodes et techniques de mesures devront être utilisées pour établir les caractéristiques de chaque lésion identifiée et retenue, au baseline et pendant le suivi. L'évaluation au moyen de techniques d'imagerie est préférée aux évaluations cliniques quand les deux méthodes ont été utilisées pour estimer l'effet anti-tumoral des traitements.

##### *Lésions cliniques* :

Les lésions cliniques seront considérées comme mesurables uniquement si elles sont superficielles (ex : nodules cutanés, ganglions palpables). Dans le cas des lésions cutanées, des documents photographiques couleurs incluant une règle pour l'estimation de la taille des tumeurs sont recommandées.

##### *Radiographies thoraciques* :

Les lésions vues en radiographie sont acceptées comme lésions mesurables quand elles ont des limites nettes et qu'elles sont cerclées de poumon aéré. Les radiographies sont prises en position debout, en incidence postéro-antérieure, en inspiration profonde. Cependant les patients dans les essais concernant des maladies avancées peuvent ne pas en assez bonne forme

pour remplir ces conditions, et de telles situations seront rapportées avec les mesures lésionnelles.

Note : Les lésions contre les parois thoraciques ne sont pas retenues comme mesurables en radiographie thoracique, puisqu'un léger changement de position peut modifier le plan sur lequel la lésion est projetée, responsable de fausses modifications. Ces lésions seront suivies par scanner ou IRM. De la même manière, les lésions bordant ou envahissant le médiastin seront documentées par scanner ou IRM.

□ *Scanner et IRM :*

Le scanner et l'IRM sont actuellement les meilleures méthodes, en terme de reproductibilité, pour la mesure des lésions cibles sélectionnées pour l'évaluation de la réponse. Si possible, des produits de contraste intraveineux ou per os seront utilisés pour accentuer les différences de densités. Les mêmes protocoles techniques d'imagerie seront utilisés pour les évaluations successives d'un même patient (même machine (IRM), même timing pour l'administration des produits de contraste, même épaisseurs de coupe ...).

Scanner et IRM seront réalisés avec des coupes de 10 mm ou moins d'épaisseur, jointive (thorax, abdomen et pelvis tête, cou et extrémités nécessitent des protocoles particuliers). Les lésions seront mesurées sur les réglages des tissus mous.

Note : les lésions pulmonaires seront imagées à la fois en fenêtre médiastinale et parenchymateuse pour ne pas laisser échapper de petites lésions ou des miliaries.

□ *imagerie ultrasonographique :*

Les techniques échographiques ne doivent pas être utilisées pour mesurer des lésions tumorales dans le cadre de l'évaluation de la réponse objective. Elles peuvent être une alternative possible à la mesure clinique de ganglions superficiels palpables. L'échographie peut aussi être utile pour détecter de nouvelles lésions qui doivent être prises en compte pour l'appréciation de la réponse globale.

□ *Endoscopie et laparoscopie :*

L'utilisation de ces techniques pour l'évaluation de la réponse objective n'a pas encore été complètement et largement validée. Leurs utilisations dans ce contexte particulier nécessitent du matériel sophistiqué et un haut niveau de compétence. L'utilisation de telles techniques pour l'évaluation de la réponse objective pourrait être restreinte à des objectifs de validations dans des centres de références.

□ *Marqueurs tumoraux :*

Les marqueurs tumoraux ne peuvent être utilisés seuls pour évaluer la réponse. S'ils sont initialement dosés au-dessus de la normale, ils doivent se normaliser pour que le patient soit considéré en réponse complète.

□ *Cytologie et histologie :*

Ces techniques peuvent être utiles pour différencier RP et RC dans certains cas.

La confirmation cytologique de l'origine néoplasique de tout épanchement qui apparaît ou s'aggrave en cours de traitement, quand la tumeur mesurable remplit les critères de réponse, est obligatoire pour distinguer les réponses des maladies en progression.

□ *Nouvelles techniques :*

Les nouvelles techniques ayant pour but de mieux apprécier la réponse tumorale objective (PET, scanner hélicoïdal ..) sont en cours de validation. Cependant les procédures standards et les conditions d'utilisations dans le contexte l'évaluation de la réponse ne sont pas

actuellement connues. Ainsi l'utilisation de telles techniques pour l'évaluation de la réponse objective doit être restreinte à des buts de validation dans des centres de références.

## *II - Evaluation de la réponse tumorale :*

### \* Evaluation de la masse tumorale et maladie mesurable :

Pour évaluer la réponse objective, il est nécessaire d'estimer la masse tumorale globale au baseline et de l'utiliser ensuite comme référence pour les mesures ultérieures.

#### *Eligibilité des patients dans des essais ou la réponse est l'objectif principal :*

Seuls les patients avec une maladie mesurable au bilan initial pourront être inclus dans des essais ou la réponse objective tumorale est l'objectif principal. Comme mentionné ci-dessus, une maladie mesurable est définie par la présence d'au moins une lésion mesurable avec un diamètre (unidimensionnel)  $\geq 20$  mm ( $\geq 10$  mm si TDM spiralé). Si la maladie mesurable consiste en une lésion unique, sa nature néoplasique doit être confirmée par la cytologie ou l'histologie.

#### *Documentation des lésions cible et non-cibles au baseline :*

Toutes les lésions mesurables jusqu'à un maximum de 10 lésions représentatives de tous les organes envahis seront identifiées comme **lésions cibles**, enregistrées et mesurées au bilan initial. Les lésions cibles seront sélectionnées d'après leurs tailles (lésions avec le plus grand diamètre) et la possibilité de mesures répétées et précises (soit par techniques d'imageries ou cliniquement). La somme des plus grands diamètres de *toutes les lésions cibles* sera calculée et rapportée comme la somme des plus grands diamètres (GD) au bilan initial. Cette somme des GD au bilan initial sera utilisée comme référence pour ensuite caractériser la réponse objective tumorale des dimensions mesurables de la maladie. Toutes les autres lésions (ou site de la maladie) seront identifiées comme **lésions non-cible** et seront aussi enregistrées lors de ce bilan. Les mesures ne sont pas requises et ces lésions seront suivies comme « présente » ou « absente ».

- Critères de réponse (adaptés du NCI) :

#### *Evaluation des lésions cibles :*

- Réponse complète (RC)      disparition de toutes les lésions cibles

- Réponse partielle (RP)      au moins 30% de diminution de la somme des GD des lésions cibles prises comme référence.

- Progression (PG)              Au moins 20% d'augmentation de la somme des LD des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des GD enregistrée depuis le début du traitement ou apparition d'au moins une nouvelle lésion.

- Maladie stable (ST)            Ni une diminution assez importante pour être une RP, ni une augmentation suffisante pour être une PG par rapport à la somme des GD la plus petite observée.

□ *Evaluation des lésions non cibles :*

- Réponse complète (RC)      disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux.
- Non Réponse complète (non-RC)      Persistance d'au moins une lésion non-cible ou/et persistance d'un taux de marqueur tumoral supérieur à la normale.
- Progression (PG)      Apparition d'au moins une nouvelle lésion. Progression sans équivoque d'une lésion non-cible préexistante. Somme des GD enregistrée depuis le début du traitement ou apparition d'au moins une nouvelle lésion. (1)

(1) Bien qu'une nette progression d'une lésion non-cible soit exceptionnelle, dans de telles circonstances, l'opinion du médecin en charge du est déterminante et le statut de maladie en progression sera confirmé par la révision du dossier en panel.

□ *Evaluation de la réponse globale :*

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles Lésions	Réponse globale
<b>RC</b>	<b>RC</b>	<b>Non</b>	<b>RC</b>
<b>RC</b>	<b>Non-RC</b>	<b>Non</b>	<b>RP</b>
<b>RP</b>	<b>Non-PG</b>	<b>Non</b>	<b>RP</b>
<b>ST</b>	<b>Non-PG</b>	<b>Non</b>	<b>ST</b>
<b>PG</b>	<b>?</b>	<b>Oui ou Non</b>	<b>PG</b>
<b>?</b>	<b>PG</b>	<b>Oui ou Non</b>	<b>PG</b>
<b>?</b>	<b>?</b>	<b>Oui</b>	<b>PG</b>

NOTES :

**Les patients présentant une détérioration générale de leur état de santé nécessitant un arrêt du traitement sans évidence objective d'une progression de la maladie seront rapportés comme « détérioration symptomatique ». Dans ce cas, il faudra s'efforcer de documenter toute progression objective ultérieure.**

Dans certaines circonstances il peut être difficile de distinguer **maladie résiduelle** et tissu normal. Quand l'évaluation d'une réponse complète dépend de cette situation particulière, il est recommandé de compléter les investigations (cytoponction, biopsies) concernant les lésions résiduelles avant de confirmer la réponse complète.

\* Mesures de confirmation / Durée de réponse :

□ *Confirmation :*

Le but principal de la confirmation d'une réponse objective est de minimiser le risque de surestimation du taux de réponse. Cet aspect de l'évaluation de la réponse est particulièrement important dans les essais non randomisés où la réponse est l'objectif principal. Dans ce but, pour être jugé en réponse complète ou partielle, les variations de taille tumorale doivent être confirmées par des études répétées réalisées au moins 4 semaines après que les critères de réponses aient été remplis pour la première fois. Des délais plus longs, déterminés par les protocoles d'essai, peuvent être retenus. Dans le cas d'une maladie stable, les mesures



réalisées lors des examens de suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après l'inclusion, après un délai minimum (en général pas moins de 6-8 semaines).

□ *Durée de réponse :*

La **durée de réponse** est mesurée à dater du jour où les critères de RC ou RP sont rencontrés (ceux qui sont les premiers rencontrés) jusqu'à la date où la progression ou la récurrence est objectivement démontrée.

La **durée de réponse complète** est mesurée du premier jour où les critères de réponse complète sont rencontrés jusqu'à la date où la récurrence est objectivement documentée.

□ *Durée d'une maladie stable :*

La durée de maladie stable est mesurée du premier jour du traitement au jour où les critères de progression sont rencontrés, en prenant comme référence les plus petites mesures observées depuis le début du traitement.

\* Meilleure réponse globale :

La meilleure réponse globale est la meilleure réponse enregistrée depuis le début de l'étude jusqu'à la progression ou la rechute. En général, le jugement de la meilleure réponse dépend à la fois des variations des mesures tumorales et des critères de confirmation de réponse.

\* Survie sans progression (PFS) :

Dans certaines circonstances (tumeurs cérébrales, études d'agents anti cancéreux non cyto-réducteurs), l'évaluation de la réponse peut ne pas être la méthode optimale pour détecter un bénéfice pour le patient. Dans ce cas, la « survie sans progression » peut être considérée comme une bonne alternative pour estimer l'effet biologique de nouveaux agents sans mécanisme cyto-toxique. Il est clair que dans un essai non contrôlé utilisant la PFS, il sera nécessaire de bien documenter les données permettant d'estimer la PFS espérée en absence d'effet thérapeutique. Il est aussi recommandé que l'analyse des résultats soit très vigilante sur la détection des probables biais, en rapport par exemple avec la sélection. Ces situations doivent être considérées au cas par cas, et bien décrites dans les protocoles

## **Annexe 9**

### **CLASSIFICATION FONCTIONELLE SELON LE STATUT NEUROLOGIQUE**

(Selon ORDER et al, Radiology, 1968;91:149-53)

#### **GROUPE I :**

Patient ambulatoire, l'activité physique et intellectuelle est normale. Le patient est capable de travailler et les signes neurologiques sont mineurs ou absents.

#### **GROUPE II :**

Le patient est ambulatoire, capable de rester chez lui mais incapable de travailler. Une aide occasionnelle est nécessaire, et les signes neurologiques sont présents mais ne sont pas invalidants.

#### **GROUPE III :**

Patient présentant un déficit neurologique majeur et nécessitant une hospitalisation ou des soins médicaux réguliers.

#### **GROUPE IV :**

Patient nécessitant une hospitalisation, soins médicaux constants, confiné au lit. Les signes neurologiques sont présents et majeurs (incluant le coma).

## Annexe 10

# CISPLATINE TEVA 1 mg/ml sol p perf IV

---

### FORME

### COMPOSITION

### INDICATIONS

### POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

### CONTRE-INDICATIONS

### MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI

### IAM : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

### GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

### EFFETS INDESIRABLES

### PHARMACODYNAMIE

### PRESENTATIONS

---

### **FORME**

solution pour perfusion

### **COMPOSITION**

	par 1 ml
<b>cisplatine</b>	1 mg

*Excipients : sodium chlorure, acide chlorhydrique, sodium hydroxyde, eau ppi qsp.*

### **INDICATIONS**

Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- tumeurs du testicule,
- tumeurs de l'ovaire,
- tumeurs du col de l'utérus,
- tumeurs de l'endomètre,
- tumeurs de la sphère ORL,
- tumeurs de l'oesophage,
- tumeurs de la vessie,
- cancers épidermoïdes.

Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

### **POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse stricte, en perfusion après dilution.

En monothérapie :

La posologie unitaire chez l'adulte et chez l'enfant est de 50 à 120 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle en administration intraveineuse stricte toutes les 3 à 6 semaines, le plus souvent :

- soit en perfusion unique,
- soit en administration fractionnée sur 5 jours.

Une hydratation préalable sera réalisée par perfusion d'au minimum 1 à 2 litres de solution de glucose à 5 pour cent, administrés en 8 à 12 heures.

Chaque perfusion est réalisée sur une durée de 30 minutes à 2 heures, alors même que le protocole d'hydratation est poursuivi.

Une hydratation et une diurèse adéquate doivent être maintenues 24 heures après administration du produit.

Les fonctions rénale, auditive, hématologique et neurologique seront régulièrement surveillées

pour une éventuelle adaptation posologique du cisplatine (cf. contre-indications, mise et garde et précautions d'emploi).

Les cures sont espacées de 3 à 6 semaines.

En association :

Les doses de cisplatine seront modifiées en fonction de la nature et de la toxicité propre de chaque composant de l'association, séparément et associé.

Remarque : le cisplatine réagit fortement avec l'aluminium, entraînant la formation d'un précipité et une perte d'activité du produit. La prudence est donc recommandée notamment lors de l'utilisation du matériel d'injection qui peut, comme certaines aiguilles, contenir de l'aluminium.

## **CONTRE-INDICATIONS**

### **Absolue(s) :**

- Hypersensibilité aux dérivés du platine
- Grossesse
- Allaitement
- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 60 ml/min

### **Relative(s) :**

- Auditif, trouble
- Pathologie contre-indiquant une hyperhydratation

## **MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI**

- Assurer une hyperhydratation avant et pendant le traitement  
Afin de réduire le risque d'insuffisance rénale qui peut être définitive, il est essentiel de maintenir une diurèse au moins égale à 3 litres par 24 heures. Une hyperhydratation salée de 2 à 3 litres (100 ml/h) doit être instituée 8 à 12 heures avant la première injection de cisplatine, poursuivie tant que dure l'administration du produit et au moins pendant les 24 heures suivantes, voire plus si les nausées et les vomissements persistent. Cet objectif, compte tenu de la fréquence des vomissements après administration du produit, justifie le recours à des perfusions intraveineuses sous forme de solution isotonique de chlorure de sodium ; si l'hydratation orale est impossible ou insuffisante dans les 8 jours qui suivent l'administration du produit, il ne faut pas hésiter à reperfuser le patient.  
L'utilisation systématique de mannitol et de furosémide n'est pas conseillée car leur efficacité n'est pas démontrée et ils peuvent, par l'hypovolémie qu'ils engendrent, accroître la toxicité.
- Surveillance de la fonction rénale avant chaque cure  
Les examens suivants devront être pratiqués avant le début du traitement et avant chaque cure ultérieure :
  - étude de la fonction rénale (créatininémie et/ou plutôt clairance de la créatinine) avant chaque cure et éventuellement au milieu de l'intercure ; il faut rappeler que la créatinine sérique est dépendante de la masse musculaire et de l'âge du sujet : elle ne commence à s'élever que lorsque la fonction rénale est déjà altérée de plus de 40 % ;
  - étude de la fonction hépatique ;
  - numération et formule sanguine ;
  - surveiller l'ionogramme, et en particulier calcémie, kaliémie et natrémie (la solution contient 12 mg de chlorure de sodium par ml).Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.
- Risque sur la fertilité masculine  
Ce médicament peut induire chez l'homme une stérilité transitoire ou définitive. Une conservation du sperme peut être envisagée dans l'hypothèse d'un désir de paternité ultérieur.
- Utiliser une contraception efficace pdt le traitement puis pdt 6 mois après l'arrêt du traitement  
Pendant le traitement par le cisplatine et pendant au moins les 6 mois suivants, des mesures appropriées doivent être prises afin d'éviter toute conception et/ou procréation ; cela s'applique aux patients des deux sexes. Si un patient souhaite avoir un enfant après la fin du traitement par

le cisplatine, il est conseillé de consulter un généticien. Etant donné qu'un traitement par le cisplatine peut provoquer une stérilité définitive, les hommes qui souhaitent avoir des enfants par la suite doivent être informés des possibilités de cryoconservation du sperme avant traitement.

- Surveillance de la fonction hépatique avant chaque cure  
Les examens suivants devront être pratiqués avant le début du traitement et avant chaque cure ultérieure :
  - étude de la fonction rénale (créatininémie et/ou plutôt clairance de la créatinine) avant chaque cure et éventuellement au milieu de l'intercure ; il faut rappeler que la créatinine sérique est dépendante de la masse musculaire et de l'âge du sujet : elle ne commence à s'élever que lorsque la fonction rénale est déjà altérée de plus de 40 % ;
  - étude de la fonction hépatique ;
  - numération et formule sanguine ;
  - surveiller l'ionogramme, et en particulier calcémie, kaliémie et natrémie.Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.
- Surveillance de la formule sanguine avant chaque cure  
Les examens suivants devront être pratiqués avant le début du traitement et avant chaque cure ultérieure :
  - étude de la fonction rénale (créatininémie et/ou plutôt clairance de la créatinine) avant chaque cure et éventuellement au milieu de l'intercure ; il faut rappeler que la créatinine sérique est dépendante de la masse musculaire et de l'âge du sujet : elle ne commence à s'élever que lorsque la fonction rénale est déjà altérée de plus de 40 % ;
  - étude de la fonction hépatique ;
  - numération et formule sanguine ;
  - surveiller l'ionogramme, et en particulier calcémie, kaliémie et natrémie.Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.
- Surveillance de l'ionogramme plasmatique avant chaque cure  
Les examens suivants devront être pratiqués avant le début du traitement et avant chaque cure ultérieure :
  - étude de la fonction rénale (créatininémie et/ou plutôt clairance de la créatinine) avant chaque cure et éventuellement au milieu de l'intercure ; il faut rappeler que la créatinine sérique est dépendante de la masse musculaire et de l'âge du sujet : elle ne commence à s'élever que lorsque la fonction rénale est déjà altérée de plus de 40 % ;
  - étude de la fonction hépatique ;
  - numération et formule sanguine ;
  - surveiller l'ionogramme, et en particulier calcémie, kaliémie et natrémie.Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.
- Surveillance neurologique avant et pendant le traitement  
Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.
- Surveillance de la fonction auditive avant et pendant le traitement

## **IAM : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

*Voir banque Interactions Médicamenteuses*

## **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### **Grossesse :**

Le cisplatine est contre-indiqué pendant la grossesse.

Des expérimentations animales ont montré qu'il avait des effets indésirables à tous les stades de la reproduction.

Pendant le traitement par le cisplatine et pendant au moins les 6 mois suivants, des mesures appropriées doivent être prises afin d'éviter toute conception et/ou procréation ; cela s'applique aux patients des deux sexes. Si un patient souhaite avoir un enfant après la fin du traitement par le cisplatine, il est conseillé de consulter un généticien.

Etant donné qu'un traitement par le cisplatine peut provoquer une stérilité définitive, les hommes qui souhaitent avoir des enfants par la suite doivent être informés des possibilités de cryoconservation du sperme avant traitement.

#### **Allaitement :**

Le cisplatine est contre-indiqué pendant l'allaitement.

#### **CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES**

Moins du fait des effets indésirables du cisplatine que de ceux de certains traitements antiémétiques associés, la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines peut être affectée, notamment dans les 24 heures suivant le traitement.

#### **EFFETS INDESIRABLES**

- Néphropathie
- Nécrose tubulaire aiguë
- Insuffisance rénale chronique
- Trouble hydroélectrolytique
- Magnésémie(diminution)
- Kaliémie(diminution)
- Calcémie(diminution)
- Uricémie(augmentation)
- Acuité auditive(diminution)
- Atteinte hématologique
- Leucopénie
- Thrombopénie
- Anémie
- Atteinte digestive
- Anorexie (Fréquent)
- Nausée (Fréquent)
- Vomissement (Fréquent)
- Neuropathie
- Neuropathie périphérique
- Crise convulsive (Rare)
- Cécité (Rare)
- Agueusie
- Réaction anaphylactique
- Transaminases(augmentation) (Rare)
- Anesthésie

#### **PHARMACODYNAMIE**

- **Classement ATC :**  
L01XA01 / CISPLATINE
- **Classement Vidal :**  
Antinéoplasique : dérivé du platine : cisplatine

#### **PRESENTATIONS**

##### **Liste I**

- **CIP : 5610269** (CISPLATINE TEVA 1 mg/ml sol p perf IV : FI/10ml).  
Disponibilité : hôpitaux  
Agréé aux collectivités
  - **CIP : 5610298** (CISPLATINE TEVA 1 mg/ml sol p perf IV : FI/25ml).  
Disponibilité : hôpitaux  
Agréé aux collectivités
  - **CIP : 5610329** (CISPLATINE TEVA 1 mg/ml sol p perf IV : FI/50ml).  
Disponibilité : hôpitaux  
Agréé aux collectivités
  - **CIP : 5622999** (CISPLATINE TEVA 1 mg/ml sol p perf IV : FI/100ml).  
Disponibilité : hôpitaux  
Agréé aux collectivités
- 

**Téva Pharma**

## **ANNEXE 11 : RCP ALIMTA**



## **ANNEXE 11-1 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALIMTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de pemetrexed (sous forme de pemetrexed disodique).

Chaque flacon doit être reconstitué avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables ce qui donne une solution contenant 25 mg/ml de pemetrexed. Le volume approprié pour la dose requise est prélevé dans le flacon puis est ensuite dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables (voir rubrique 6.6.).

Excipients

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ALIMTA en association avec le cisplatine est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

ALIMTA doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

La solution d'ALIMTA doit être préparée selon les instructions figurant à la rubrique 6.6.

#### Mésothéliome pleural malin :

Chez les patients traités pour mésothéliome pleural malin, la posologie recommandée d'ALIMTA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pemetrexed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

#### Cancer bronchique non à petites cellules :

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules, la posologie recommandée d'ALIMTA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

### Prémédication :

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pemetrexed. La posologie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (cf. rubrique 4.4.).

Afin de réduire la toxicité du pemetrexed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (cf. rubrique 4.4.). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) quotidiennement. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pemetrexed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pemetrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B<sub>12</sub> (1000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de pemetrexed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B<sub>12</sub> peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pemetrexed.

### Surveillance

Avant chaque administration de pemetrexed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.

Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

### Ajustements de la dose :

Au début d'un nouveau cycle, les ajustements de dose s'appuieront sur la numération-formule sanguine au nadir et la toxicité non hématologique maximale observées au cours du cycle précédent. Le traitement peut être différé le temps nécessaire à la récupération. Dès récupération, les patients doivent être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent ALIMTA utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

<b>Tableau 1 - Modification des doses d'ALIMTA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques</b>	
Au nadir : PNN < 500 /mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente (pour ALIMTA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm <sup>3</sup> quel que soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente (pour ALIMTA et le cisplatine)

En cas de toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par ALIMTA doit être suspendu jusqu'à résolution à un niveau inférieur ou égal au niveau initial du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.

<b>Tableau 2 - Modification des doses d'ALIMTA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques <sup>a,b</sup></b>		
	<b>Dose d'ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
mucite de grade 3 ou 4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute

<sup>b</sup> A l'exclusion d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses d'ALIMTA et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

<b>Tableau 3 - Modification des doses d'ALIMTA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité</b>		
<b>Grade CTC*</b>	<b>Dose d'ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 - 1	100 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente
2	100 % de la dose précédente	50 % de la dose précédente

\* Critères Communs de Toxicité (CTC)

Le traitement par ALIMTA doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non-hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

*Sujets âgés* : Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

*Enfants et adolescents* : ALIMTA n'est pas recommandé chez l'enfant en dessous de 18 ans, suite à une insuffisance de données concernant sa tolérance et son efficacité.

*Insuffisants rénaux* (formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA) : le pemetrexed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était  $\geq 45$  ml/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $< 45$  ml/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pemetrexed n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4.).

*Insuffisants hépatiques* : Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pemetrexed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le pemetrexed (voir rubrique 4.6.).

Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5.).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pemetrexed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopenie) (cf. rubrique 4.8.). La myelosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myelosuppression pendant le traitement, et le pemetrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur  $\geq 1500$  cellules/mm<sup>3</sup> et leur taux de plaquettes à une valeur  $\geq 100\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. Les réductions de doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observés lors du cycle précédent (cf. rubrique 4.2.).

Au cours de l'essai clinique de phase 3 dans le mésothéliome, une moindre toxicité globale et une réduction des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B<sub>12</sub> était administrée. Les patients traités par le pemetrexed doivent donc être informés de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B<sub>12</sub> comme mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2.).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2.).

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine  $< 45$  ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pemetrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2.).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'ibuprofène et l'aspirine ( $> 1,3$  g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.5.).

Tous les patients susceptibles de recevoir un traitement par le pemetrexed doivent éviter de prendre des AINS à demi-vie longue au moins cinq jours avant, le jour même et au moins les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.5.).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pemetrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque rénaux, incluant une déshydratation, une hypertension ou un diabète préexistants.

L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pemetrexed est inconnu. En cas de troisième secteur liquidien cliniquement significatif, une ponction à visée évacuatrice devrait être envisagée avant l'administration du pemetrexed.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pemetrexed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. En conséquence, les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après l'administration du traitement.

Des effets cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le

pemetrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8.).

L'immunodépression est fréquente chez les patients cancéreux. En conséquence, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune qui est contre-indiqué) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5.).

Le pemetrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemetrexed (voir rubrique 4.6.).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pemetrexed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le pemetrexed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pemetrexed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également sécrétées au niveau tubulaire (par exemple : le probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pemetrexed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pemetrexed. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine  $\geq 80$  ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène  $> 1600$  mg/jour) et l'aspirine à posologie élevée ( $\geq 1,3$  g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pemetrexed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pemetrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'aspirine à posologie élevée et de pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine  $\geq 80$  ml/min).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min), l'administration concomitante de pemetrexed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'aspirine à posologie élevée doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pemetrexed doit être évitée au moins cinq jours avant, le jour même et au moins les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.4).

Le pemetrexed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pemetrexed n'inhiberait pas de manière cliniquement

significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2.

#### **Interactions communes à tous les cytotoxiques :**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours des maladies, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et les cytotoxiques, imposent s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio).

Association concomitante contre-indiquée : vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association concomitante déconseillée : vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4.).

#### **4.6 Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement**

Le pemetrexed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4.). En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3.). Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pemetrexed chez la femme enceinte, cependant le pemetrexed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemetrexed.

Le pemetrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

L'excrétion du pemetrexed dans le lait maternel est inconnue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité, l'allaitement doit être interrompu lors d'un traitement par le pemetrexed (voir rubrique 4.3.).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pemetrexed pouvait causer une fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le tableau suivant présente la fréquence et la gravité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 168 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pemetrexed et des 163 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine en monothérapie. Dans les deux bras de l'étude, ces patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et ont été supplémentés en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub>.

##### *Effets indésirables*

Estimation de la fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ), Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable*	Pemetrexed/cisplatine		Cisplatine	
			(N=168)		(N=163)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ Granulocytopenie	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leucopénie	53,0	14,9	16,6	0,6
		Anémie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombopénie	23,2	5,4	8,6	0,0
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vomissements	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatite/ Pharyngite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausées	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipation	11,9	0,6	7,4	0,6
	Fréquent	Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	47,6	10,1	42,3	9,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation	6,5	4,2	0,6	0,6
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie sensorielle	10,1	0,0	9,8	0,6
	Fréquent	Dysgueusie	7,7	0,0	6,1	0,0
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Elévation de la créatinine	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminution de la clairance de la créatinine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécie	11,3	0,0	5,5	0,0

\* Se référer à la version 2 des Critères Communs de Toxicité du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité excepté pour le terme « Diminution de la clairance de la créatinine »\*\*dérivé du terme « Affections rénales/génito-urinaires ».

Très fréquent  $\geq 10\%$  ; Fréquent est normalement défini comme  $> 1\%$  et  $< 10\%$ . Dans ce tableau, une limite de fréquence de  $5\%$  a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets



indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pemetrexed et de cisplatine par le rapporteur.

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez > 1 % et ≤ 5 % (fréquemment) des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed et du cisplatine ont inclus : insuffisance rénale, infection, fièvre, neutropénie fébrile, augmentation des ALAT, ASAT et GGT, urticaire et douleur thoracique .

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez ≤ 1 % des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed et du cisplatine ont inclus arythmie et neuropathie motrice.

Le tableau suivant présente la fréquence et la gravité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 265 patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed avec une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub> et des 276 patients inclus dans le bras recevant du docetaxel. Tous les patients étaient atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable*	Pemetrexed N=265		Docetaxel N=276	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/Granulocytopénie	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leucopénie	12,1	4,2	34,1	27,2
		Anémie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Fréquent	Thrombopénie	8,3	1,9	1,1	0,4
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomissement	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/Pharyngite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausée	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Fréquent	Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4
	Fréquent	Fièvre	8,3	0,0	7,6	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des SGPT (ALAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Elévation des SGOT (ASAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée/Desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Fréquent	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécie	6,4	0,4	37,7	2,2

\* Se référer à la version 2 des Critères Communs de Toxicité du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité.

Très fréquent ≥ 10 % ; Fréquent est normalement défini comme > 1 % et < 10 %. Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets

indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pemetrexed par le rapporteur.

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez > 1 % et ≤ 5 % (fréquemment) des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed ont inclus infection sans neutropénie, neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, augmentation de la créatinine, neuropathie motrice, neuropathie sensorielle, érythème multiforme et douleur abdominale.

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez ≤ 1 % des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed ont inclus des arythmies supraventriculaires.

Les toxicités biologiques de grade 3 et 4 cliniquement significatives ont été similaires entre les résultats poolés de trois études de phase 2 du pemetrexed en monothérapie (n=164) et les résultats de l'étude de phase 3 du pemetrexed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception des neutropénies (respectivement 12,8 % versus 5,3 %) et de l'élévation de l'alanine transaminase (respectivement 15,2 % versus 1,9 %). Ces différences sont probablement dues aux différences dans les populations de patients, dans la mesure où les études de phase 2 ont inclus à la fois des patientes atteintes de cancer du sein n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et des patientes atteintes de cancer du sein lourdement prétraitées avec des métastases hépatiques préexistantes et/ou un bilan de la fonction hépatique anormal avant traitement.

Des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves y compris des infarctus du myocarde, angines de poitrine, accidents vasculaires cérébraux et ischémies transitoires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pemetrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

De rares cas d'hépatites, potentiellement graves, ont été rapportés au cours des études cliniques avec le pemetrexed.

La survenue d'une pancytopenie a été peu fréquemment rapportée au cours des études cliniques avec le pemetrexed.

Dans des essais cliniques, des cas de colite (incluant saignement intestinal et rectal, parfois fatal, perforation intestinale, nécrose intestinale et colite neutropénique) ont été peu fréquemment rapportés chez les patients traités par pemetrexed.

Dans des essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle avec insuffisance respiratoire, parfois fatale, ont été peu fréquemment rapportés chez les patients traités par pemetrexed.

Pendant la surveillance après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par le pemetrexed :

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés avec le pemetrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques (voir rubrique 4.4).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pemetrexed (voir rubrique 4.4).

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie (voir rubrique 4.4).

#### **4.9 Surdosage**

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensorielle et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage incluent

la dépression médullaire, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et/ou une mucite peuvent être rapportées. En cas de suspicion de surdosage, la numération-formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera mis en œuvre, selon les cas. L'utilisation d'acide folinique/folinate de calcium dans la prise en charge d'un surdosage de pemetrexed doit être envisagée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA04

ALIMTA est un agent antinéoplasique antifolate multi-cible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pemetrexed se comporte comme un anti-folate multi-cible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pemetrexed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pemetrexed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

#### Efficacité clinique :

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant ALIMTA plus cisplatine versus cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par ALIMTA et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B<sub>12</sub> a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub> pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

**Résultats d'efficacité d'ALIMTA+Cisplatine versus Cisplatine dans le mésothéliome pleural malin**

Paramètre d'efficacité	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
	ALIMTA/ cisplatine (n=226)	Cisplatine (n=222)	ALIMTA/ cisplatine (n=168)	Cisplatine (n=163)
Survie globale médiane (mois) (IC 95 %)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Test du log-rank (p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois) (IC 95 %)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)

Test du log-rank (p*)	0,001		0,008	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois) (IC 95 %)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Test du log-rank (p*)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale** (IC 95 %)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Test exact de Fisher (p*)	<0,001		<0,001	

Abréviation : IC=intervalle de confiance

\* p s'applique à la comparaison entre les bras

\*\* Dans le bras ALIMTA/cisplatine : patients randomisés et traités (N=225) et patients supplémentés totalement (N=167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement importants (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras ALIMTA/cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée en utilisant l'échelle des symptômes du cancer du poumon « Lung Cancer Symptom Scale ».

Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont été également observées. La différence entre les deux bras a été démontrée par l'amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras ALIMTA/cisplatine et la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras contrôle.

Les données chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin traités par ALIMTA seul sont limitées.

ALIMTA a été étudié à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie chez 64 patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant ALIMTA versus docetaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par ALIMTA (population en Intention de Traiter n=283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docetaxel (population en Intention de Traiter n=288).

#### Résultats d'efficacité d'ALIMTA versus docetaxel dans le CBNPC - Population en Intention de Traiter

	ALIMTA (n=283)	Docetaxel (n=288)
<b>Survie (mois)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Médiane (mois)	8,3	7,9
▪ IC 95 % pour la médiane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ Risque relatif	0,99	
▪ IC 95 % pour le risque relatif	(0,82 - 1,20)	
▪ Test de Non-inferiorité (risque relatif) valeur du p	0,226	
<b>Survie sans Progression (mois)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Médiane	2,9	2,9
▪ Risque relatif (IC 95 %)	0,97 (0,82 - 1,16)	
<b>Temps jusqu'à échec du traitement (mois)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Médian	2,3	2,1
▪ Risque relatif (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
<b>Réponse (n : qualifié pour la réponse)</b>	(n=264)	(n=274)
▪ Taux de réponse (%) (IC 95 %)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Maladie stable (%)	45,8	46,4

Abréviations : IC = intervalle de confiance; n = population totale.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pemetrexed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion de 10 minutes. Le pemetrexed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m<sup>2</sup>. Des études *in vitro* indiquent que le pemetrexed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quelque degré qu'elle soit. Le métabolisme hépatique du pemetrexed est limité. Le pemetrexed est principalement éliminé dans les urines, 70 à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des 24 heures suivant l'administration. La clairance systémique totale est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pemetrexed sont constantes d'un cycle à l'autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pemetrexed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B<sub>12</sub> par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pemetrexed.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

L'administration de pemetrexed à des souris gravides s'est traduite par une diminution de la viabilité des fœtus, une diminution du poids des fœtus, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines.

L'administration de pemetrexed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fécondité et par une atrophie testiculaire. Dans une étude conduite chez le chien beagle avec injection de bolus intraveineux pendant 9 mois, des effets sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) ont été observés. Cela suggère que le pemetrexed peut altérer la fécondité masculine. La fécondité féminine n'a pas été étudiée.

Le pemetrexed n'a pas montré de potentiel mutagène que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pemetrexed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

Il n'a pas été conduit d'étude sur le potentiel carcinogène du pemetrexed.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol  
Acide chlorhydrique  
Hydroxyde de sodium

### 6.2 Incompatibilités

Le pemetrexed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate. En l'absence d'études de compatibilité, le pemetrexed ne doit pas être administré avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans

**Solution reconstituée et solution diluée** : Lorsqu'elles sont préparées selon les instructions, les solutions reconstituées et diluées d'ALIMTA ne contiennent pas de conservateur antibactérien. La

stabilité physique et chimique de la solution reconstituée et de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température réfrigérée ou à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre +2°C et +8°C, à moins que la reconstitution/dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlée et validée.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

**Avant première ouverture du flacon :** Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

#### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon de verre de type I. Bouchon en caoutchouc.

Boîte de 1 flacon.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pemetrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons d'ALIMTA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pemetrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pemetrexed. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**
4. Diluer le volume approprié de la solution reconstituée de pemetrexed dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur et administrer en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions pour perfusion de pemetrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
7. Les solutions de pemetrexed sont à usage unique. Tout produit non utilisé ainsi que les déchets doivent être éliminés selon les procédures locales.

**Préparation et précautions d'administration :** Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pemetrexed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Le pemetrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pemetrexed. Quelques cas d'extravasation de pemetrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Pays-Bas

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/04/290/002

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

20 septembre 2004

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALIMTA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de pemetrexed (sous forme de pemetrexed disodique).

Chaque flacon doit être reconstitué avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables ce qui donne une solution contenant 25 mg/ml de pemetrexed. Le volume approprié pour la dose requise est prélevé dans le flacon puis est ensuite dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables (voir rubrique 6.6.).

Excipients

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ALIMTA en association avec le cisplatine est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

ALIMTA doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

La solution d'ALIMTA doit être préparée selon les instructions figurant à la rubrique 6.6.

#### Mésothéliome pleural malin :

Chez les patients traités pour mésothéliome pleural malin, la posologie recommandée d'ALIMTA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pemetrexed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

#### Cancer bronchique non à petites cellules :

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules, la posologie recommandée d'ALIMTA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.



### Prémédication :

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pemetrexed. La posologie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (cf. rubrique 4.4.).

Afin de réduire la toxicité du pemetrexed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (cf. rubrique 4.4.). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) quotidiennement. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pemetrexed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pemetrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B<sub>12</sub> (1000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de pemetrexed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B<sub>12</sub> peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pemetrexed.

### Surveillance

Avant chaque administration de pemetrexed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.

Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

### Ajustements de la dose :

Au début d'un nouveau cycle, les ajustements de dose s'appuieront sur la numération-formule sanguine au nadir et la toxicité non hématologique maximale observées au cours du cycle précédent. Le traitement peut être différé le temps nécessaire à la récupération. Dès récupération, les patients doivent être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent ALIMTA utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

<b>Tableau 1 - Modification des doses d'ALIMTA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques</b>	
Au nadir : PNN < 500 /mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente (pour ALIMTA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm <sup>3</sup> quel que soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente (pour ALIMTA et le cisplatine)

En cas de toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par ALIMTA doit être suspendu jusqu'à résolution à un niveau inférieur ou égal au niveau initial du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.

	<b>Dose d'ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
mucite de grade 3 ou 4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute

<sup>b</sup> A l'exclusion d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses d'ALIMTA et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

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

\* Critères Communs de Toxicité (CTC)

Le traitement par ALIMTA doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non-hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

*Sujets âgés* : Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

*Enfants et adolescents* : ALIMTA n'est pas recommandé chez l'enfant en dessous de 18 ans, suite à une insuffisance de données concernant sa tolérance et son efficacité.

*Insuffisants rénaux* (formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA) : le pemetrexed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était  $\geq 45$  ml/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $< 45$  ml/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pemetrexed n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4.).

*Insuffisants hépatiques* : Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pemetrexed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux de transaminases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le pemetrexed (voir rubrique 4.6.).

Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5.).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pemetrexed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopénie) (cf. rubrique 4.8.). La myelosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myelosuppression pendant le traitement, et le pemetrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur  $\geq 1500$  cellules/mm<sup>3</sup> et leur taux de plaquettes à une valeur  $\geq 100\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. Les réductions de doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observés lors du cycle précédent (cf. rubrique 4.2.).

Au cours de l'essai clinique de phase 3 dans le mésothéliome, une moindre toxicité globale et une réduction des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B<sub>12</sub> était administrée. Les patients traités par le pemetrexed doivent donc être informés de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B<sub>12</sub> comme mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2.).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2.).

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine  $< 45$  ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pemetrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2.).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'ibuprofène et l'aspirine ( $> 1,3$  g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.5.).

Tous les patients susceptibles de recevoir un traitement par le pemetrexed doivent éviter de prendre des AINS à demi-vie longue au moins cinq jours avant, le jour même et au moins les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.5.).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pemetrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque rénaux, incluant une déshydratation, une hypertension ou un diabète préexistants.

L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pemetrexed est inconnu. En cas de troisième secteur liquidien cliniquement significatif, une ponction à visée évacuatrice devrait être envisagée avant l'administration du pemetrexed.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pemetrexed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. En conséquence, les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après l'administration du traitement.

Des effets cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le

pemetrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8.).

L'immunosuppression est fréquente chez les patients cancéreux. En conséquence, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune qui est contre-indiqué) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5.).

Le pemetrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemetrexed (voir rubrique 4.6.).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pemetrexed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le pemetrexed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pemetrexed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également sécrétées au niveau tubulaire (par exemple : le probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pemetrexed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pemetrexed. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine  $\geq 80$  ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène  $> 1600$  mg/jour) et l'aspirine à posologie élevée ( $\geq 1,3$  g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pemetrexed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pemetrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'aspirine à posologie élevée et de pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine  $\geq 80$  ml/min).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min), l'administration concomitante de pemetrexed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'aspirine à posologie élevée doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pemetrexed doit être évitée au moins cinq jours avant, le jour même et au moins les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.4).

Le pemetrexed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pemetrexed n'inhiberait pas de manière cliniquement

significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2.

#### **Interactions communes à tous les cytotoxiques :**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours des maladies, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et les cytotoxiques, imposent s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio).

Association concomitante contre-indiquée : vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association concomitante déconseillée : vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4.).

#### **4.6 Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement**

Le pemetrexed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4.). En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3.). Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pemetrexed chez la femme enceinte, cependant le pemetrexed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemetrexed.

Le pemetrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

L'excrétion du pemetrexed dans le lait maternel est inconnue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité, l'allaitement doit être interrompu lors d'un traitement par le pemetrexed (voir rubrique 4.3.).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pemetrexed pouvait causer une fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le tableau suivant présente la fréquence et la gravité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 168 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pemetrexed et des 163 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine en monothérapie. Dans les deux bras de l'étude, ces patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et ont été supplémentés en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub>.

##### *Effets indésirables*

Estimation de la fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ), Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable*	Pemetrexed/cisplatine		Cisplatine	
			(N=168)		(N=163)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/Granulocytopénie	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leucopénie	53,0	14,9	16,6	0,6
		Anémie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombopénie	23,2	5,4	8,6	0,0
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vomissements	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatite/Pharyngite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausées	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipation	11,9	0,6	7,4	0,6
	Fréquent	Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	47,6	10,1	42,3	9,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation	6,5	4,2	0,6	0,6
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie sensorielle	10,1	0,0	9,8	0,6
	Fréquent	Dysgueusie	7,7	0,0	6,1	0,0
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Elévation de la créatinine	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminution de la clairance de la créatinine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécie	11,3	0,0	5,5	0,0

\* Se référer à la version 2 des Critères Communs de Toxicité du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité excepté pour le terme « Diminution de la clairance de la créatinine »\*\* dérivé du terme « Affections rénales/génito-urinaires ».

Très fréquent  $\geq 10\%$  ; Fréquent est normalement défini comme  $> 1\%$  et  $< 10\%$ . Dans ce tableau, une limite de fréquence de  $5\%$  a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets

indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pemetrexed et de cisplatine par le rapporteur.

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez > 1 % et ≤ 5 % (fréquemment) des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed et du cisplatine ont inclus : insuffisance rénale, infection, fièvre, neutropénie fébrile, augmentation des ALAT, ASAT et GGT, urticaire et douleur thoracique.

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez ≤ 1 % des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed et du cisplatine ont inclus arythmie et neuropathie motrice.

Le tableau suivant présente la fréquence et la gravité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 265 patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed avec une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub> et des 276 patients inclus dans le bras recevant du docetaxel. Tous les patients étaient atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable*	Pemetrexed N=265		Docetaxel N=276	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ Granulocytopenie	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leucopénie	12,1	4,2	34,1	27,2
		Anémie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Fréquent	Thrombopénie	8,3	1,9	1,1	0,4
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomissement	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/ Pharyngite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausée	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Fréquent	Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4
	Fréquent	Fièvre	8,3	0,0	7,6	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des SGPT (ALAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Elévation des SGOT (ASAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée/ Desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Fréquent	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécie	6,4	0,4	37,7	2,2

\* Se référer à la version 2 des Critères Communs de Toxicité du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité.

Très fréquent ≥ 10 % ; Fréquent est normalement défini comme > 1 % et < 10 %. Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets

indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pemetrexed par le rapporteur.

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez > 1 % et ≤ 5 % (fréquemment) des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed ont inclus infection sans neutropénie, neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, augmentation de la créatinine, neuropathie motrice, neuropathie sensorielle, érythème multiforme et douleur abdominale.

Les toxicités cliniquement significatives d'après les Critères Communs de Toxicité rapportées chez ≤ 1 % des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed ont inclus des arythmies supraventriculaires.

Les toxicités biologiques de grade 3 et 4 cliniquement significatives ont été similaires entre les résultats poolés de trois études de phase 2 du pemetrexed en monothérapie (n=164) et les résultats de l'étude de phase 3 du pemetrexed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception des neutropénies (respectivement 12,8 % versus 5,3 %) et de l'élévation de l'alanine transaminase (respectivement 15,2 % versus 1,9 %). Ces différences sont probablement dues aux différences dans les populations de patients, dans la mesure où les études de phase 2 ont inclus à la fois des patientes atteintes de cancer du sein n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et des patientes atteintes de cancer du sein lourdement prétraitées avec des métastases hépatiques préexistantes et/ou un bilan de la fonction hépatique anormal avant traitement.

Des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves y compris des infarctus du myocarde, angines de poitrine, accidents vasculaires cérébraux et ischémies transitoires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pemetrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

De rares cas d'hépatites, potentiellement graves, ont été rapportés au cours des études cliniques avec le pemetrexed.

La survenue d'une pancytopenie a été peu fréquemment rapportée au cours des études cliniques avec le pemetrexed.

Dans des essais cliniques, des cas de colite (incluant saignement intestinal et rectal, parfois fatal, perforation intestinale, nécrose intestinale et colite neutropénique) ont été peu fréquemment rapportés chez les patients traités par pemetrexed.

Dans des essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle avec insuffisance respiratoire, parfois fatale, ont été peu fréquemment rapportés chez les patients traités par pemetrexed.

Pendant la surveillance après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par le pemetrexed :

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés avec le pemetrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques (voir rubrique 4.4).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pemetrexed (voir rubrique 4.4).

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie (voir rubrique 4.4).

#### **4.9 Surdosage**

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensorielle et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage incluent



la dépression médullaire, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et/ou une mucite peuvent être rapportées. En cas de suspicion de surdosage, la numération-formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera mis en œuvre, selon les cas. L'utilisation d'acide folinique/folinate de calcium dans la prise en charge d'un surdosage de pemetrexed doit être envisagée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA04

ALIMTA est un agent antinéoplasique antifolate multi-cible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pemetrexed se comporte comme un anti-folate multi-cible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pemetrexed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pemetrexed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamates ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

#### Efficacité clinique :

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant ALIMTA plus cisplatine versus cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par ALIMTA et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B<sub>12</sub> a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub> pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

**Résultats d'efficacité d'ALIMTA+Cisplatine versus Cisplatine dans le mésothéliome pleural malin**

Paramètre d'efficacité	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
	ALIMTA/ cisplatine (n=226)	Cisplatine (n=222)	ALIMTA/ cisplatine (n=168)	Cisplatine (n=163)
Survie globale médiane (mois) (IC 95 %)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Test du log-rank (p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois) (IC 95 %)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)

Test du log-rank (p*)	0,001		0,008	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois) (IC 95 %)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Test du log-rank (p*)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale** (IC 95 %)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Test exact de Fisher (p*)	<0,001		<0,001	

Abréviation : IC=intervalle de confiance

\* p s'applique à la comparaison entre les bras

\*\* Dans le bras ALIMTA/cisplatine : patients randomisés et traités (N=225) et patients supplémentés totalement (N=167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement importants (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras ALIMTA/cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée en utilisant l'échelle des symptômes du cancer du poumon « Lung Cancer Symptom Scale ».

Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont été également observées. La différence entre les deux bras a été démontrée par l'amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras ALIMTA/cisplatine et la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras contrôle.

Les données chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin traités par ALIMTA seul sont limitées.

ALIMTA a été étudié à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie chez 64 patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant ALIMTA versus docetaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par ALIMTA (population en Intention de Traiter n=283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docetaxel (population en Intention de Traiter n=288).

#### Résultats d'efficacité d'ALIMTA versus docetaxel dans le CBNPC - Population en Intention de Traiter

	ALIMTA	Docetaxel
<b>Survie (mois)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Médiane (mois)	8,3	7,9
▪ IC 95 % pour la médiane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ Risque relatif	0,99	
▪ IC 95 % pour le risque relatif	(0,82 - 1,20)	
▪ Test de Non-inferiorité (risque relatif) valeur du p	0,226	
<b>Survie sans Progression (mois)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Médiane	2,9	2,9
▪ Risque relatif (IC 95 %)	0,97 (0,82 - 1,16)	
<b>Temps jusqu'à échec du traitement (mois)</b>	(n=283)	(n=288)
▪ Médian	2,3	2,1
▪ Risque relatif (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
<b>Réponse (n : qualifié pour la réponse)</b>	(n=264)	(n=274)
▪ Taux de réponse (%) (IC 95 %)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Maladie stable (%)	45,8	46,4

Abréviations : IC = intervalle de confiance; n = population totale.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pemetrexed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion de 10 minutes. Le pemetrexed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m<sup>2</sup>. Des études *in vitro* indiquent que le pemetrexed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quelque degré qu'elle soit. Le métabolisme hépatique du pemetrexed est limité. Le pemetrexed est principalement éliminé dans les urines, 70 à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des 24 heures suivant l'administration. La clairance systémique totale est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pemetrexed sont constantes d'un cycle à l'autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pemetrexed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B<sub>12</sub> par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pemetrexed.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

L'administration de pemetrexed à des souris gravides s'est traduite par une diminution de la viabilité des fœtus, une diminution du poids des fœtus, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines.

L'administration de pemetrexed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fécondité et par une atrophie testiculaire. Dans une étude conduite chez le chien beagle avec injection de bolus intraveineux pendant 9 mois, des effets sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) ont été observés. Cela suggère que le pemetrexed peut altérer la fécondité masculine. La fécondité féminine n'a pas été étudiée.

Le pemetrexed n'a pas montré de potentiel mutagène que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pemetrexed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

Il n'a pas été conduit d'étude sur le potentiel carcinogène du pemetrexed.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol  
Acide chlorhydrique  
Hydroxyde de sodium

### 6.2 Incompatibilités

Le pemetrexed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate. En l'absence d'études de compatibilité, le pemetrexed ne doit pas être administré avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans

**Solution reconstituée et solution diluée** : Lorsqu'elles sont préparées selon les instructions, les solutions reconstituées et diluées d'ALIMTA ne contiennent pas de conservateur antibactérien. La

stabilité physique et chimique de la solution reconstituée et de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température réfrigérée ou à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre +2°C et +8°C, à moins que la reconstitution/dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlée et validée.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

**Avant première ouverture du flacon** : Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

#### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon de verre de type I. Bouchon en caoutchouc.

Boîte de 1 flacon.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pemetrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons d'ALIMTA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pemetrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pemetrexed. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**
4. Diluer le volume approprié de la solution reconstituée de pemetrexed dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur et administrer en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions pour perfusion de pemetrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
7. Les solutions de pemetrexed sont à usage unique. Tout produit non utilisé ainsi que les déchets doivent être éliminés selon les procédures locales.

**Préparation et précautions d'administration** : Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pemetrexed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Le pemetrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pemetrexed. Quelques cas d'extravasation de pemetrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Pays-Bas

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/04/290/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 septembre 2004

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

**ANNEXE 11-2**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lilly France S.A.S.  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
France

**B CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**



## A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ALIMTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
pemetrexed

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 100 mg de pemetrexed (sous forme de pemetrexed disodique).

Après reconstitution avec 4,2 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ ml (0,9 %) pour préparations injectables, chaque flacon contient 25 mg/ml de pemetrexed.

Après reconstitution, la solution doit être diluée avant la perfusion intraveineuse (voir la notice à l'intérieur de la boîte).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice à l'intérieur de la boîte avant utilisation.

Flacon à usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Eliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/04/290/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ALIMTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
pemetrexed  
Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

100 mg

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

ETUI

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ALIMTA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
pemetrexed

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 500 mg de pemetrexed (sous forme de pemetrexed disodique).

Après reconstitution avec 20 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, chaque flacon contient 25 mg/ml de pemetrexed.

Après reconstitution, la solution doit être diluée avant la perfusion intraveineuse (voir la notice à l'intérieur de la boîte).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice à l'intérieur de la boîte avant utilisation.  
Flacon à usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Eliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/04/290/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ALIMTA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
pemetrexed  
Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

500 mg

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**



## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**ALIMTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**  
**ALIMTA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**  
pemetrexed

**Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce qu'ALIMTA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ALIMTA
3. Comment ALIMTA est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ALIMTA
6. Informations supplémentaires

## **1. QU'EST-CE QU'ALIMTA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

ALIMTA est un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

ALIMTA est un traitement contre le mésothéliome pleural malin et il est donné en association avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

ALIMTA est également un traitement contre le cancer du poumon au stade avancé (d'un certain type appelé non à petites cellules) chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie antérieure.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR ALIMTA**

**ALIMTA ne doit pas vous être administré :**

- si vous êtes allergique ( hypersensible) au pemetrexed ou à l'un des autres composants contenus dans ALIMTA.
- si vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement durant le traitement par ALIMTA.
- si vous avez reçu récemment ou allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

**Faites attention avec ALIMTA :**

Si vous avez ou avez eu des problèmes aux reins, informez-en votre médecin ou votre pharmacien hospitalier car vous ne pouvez peut-être pas recevoir ALIMTA.

Avant chaque perfusion, des prélèvements de sang seront réalisés afin d'évaluer si vos fonctions rénale et hépatique sont correctes et de vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines pour recevoir ALIMTA. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si votre taux de cellules sanguines est trop bas. Si vous recevez également du cisplatine, votre médecin s'assurera que vous êtes correctement hydraté et que vous recevez un traitement avant et après l'administration de cisplatine pour prévenir les vomissements.

Si vous allez avoir une radiothérapie, informez-en votre médecin.

Si vous avez été récemment vacciné, informez-en votre médecin.

Si vous avez une accumulation de liquide autour du poumon, votre médecin peut décider d'enlever ce liquide avant l'administration d'ALIMTA.

Si vous envisagez d'avoir un enfant pendant le traitement ou dans les 6 mois après l'arrêt du traitement, informez-en votre médecin. Des informations et conseils concernant la conservation de sperme avant de débuter votre traitement peuvent vous être donnés.

#### **Prise d'autres médicaments**

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments contre la douleur ou l'inflammation (gonflement), tels que les médicaments appelés « Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens » (AINS), y compris des médicaments obtenus sans ordonnance (tel que l'ibuprofène). Il existe divers types d'AINS avec différentes durées d'action. Selon la date prévue de votre perfusion d'ALIMTA et/ou l'état de votre fonction rénale, votre médecin vous indiquera quels médicaments vous pouvez prendre et quand vous pouvez les prendre. En cas de doute, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si certains de vos médicaments sont des AINS.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

#### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être ou si vous pensez l'être, **informez votre médecin**. L'utilisation d'ALIMTA doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsque ALIMTA est donné pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ALIMTA.

#### **Allaitement**

Si vous allaitez, informez votre médecin.  
L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par ALIMTA.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ALIMTA peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des véhicules et l'utilisation de machine(s).

### **3. COMMENT ALIMTA EST-IL ADMINISTRE**

La dose d'ALIMTA est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et de votre poids corporel sont mesurés pour déterminer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de déterminer la dose exacte qui vous sera administrée. Cette dose peut être ajustée ou le traitement repoussé en fonction du résultat de vos analyses sanguines et de votre état général. Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin mélangera la poudre d'ALIMTA avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparation injectable avant de vous l'administrer par perfusion dans l'une de vos veines.

Vous recevrez toujours ALIMTA par perfusion dans l'une de vos veines. La perfusion durera approximativement 10 minutes.

Lorsque ALIMTA est utilisé en association au cisplatine :  
Votre médecin ou votre pharmacien hospitalier définira la dose en fonction de votre taille et de votre poids. Le cisplatine est également donné par perfusion dans l'une de vos veines et est administré environ 30 minutes après la fin de la perfusion d'ALIMTA. La perfusion de cisplatine durera approximativement 2 heures.

Vous devriez recevoir votre perfusion d'ALIMTA une fois toutes les trois semaines.

Médicaments associés :

Corticoïdes : votre médecin vous prescrira des comprimés de corticostéroïdes (équivalent à 4 milligrammes de dexaméthasone 2 fois par jour) que vous devrez prendre le jour précédent, le jour-même et le jour suivant le traitement par ALIMTA. Ce médicament vous est donné afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions cutanées que vous pouvez présenter pendant votre traitement anticancéreux.

Supplémentation en vitamines : votre médecin vous prescrira de l'acide folique (vitamine) par voie orale ou un médicament contenant plusieurs vitamines dont de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par ALIMTA. Vous devez prendre au moins cinq doses dans les 7 jours qui précèdent la première injection d'ALIMTA. Vous devez continuer de prendre l'acide folique pendant les 21 jours après la dernière injection d'ALIMTA. Vous recevrez également une injection intramusculaire de vitamine B<sub>12</sub> (1000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose d'ALIMTA puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par ALIMTA). La vitamine B<sub>12</sub> et l'acide folique vous sont donnés afin de réduire les effets toxiques éventuels dus au traitement anticancéreux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ALIMTA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dans cette notice, lorsqu'un effet indésirable est désigné comme « très fréquent », cela signifie qu'il a été observé chez plus d'1 patient sur 10 ayant pris ce médicament. Lorsqu'un effet secondaire est désigné comme « fréquent », cela signifie qu'il a été observé chez plus d'1 patient sur 100 et moins d'1 patient sur 10. Lorsqu'un effet secondaire est désigné comme « peu fréquent », cela signifie qu'il a été observé chez plus d'1 patient sur 1000 et moins d'1 patient sur 100. Lorsqu'un effet secondaire est désigné comme « rare », cela signifie qu'il a été observé chez plus d'1 patient sur 10000 et moins d'1 patient sur 1000.

Vous devez contacter votre médecin immédiatement si vous ressentez un des effets suivants :

- Fièvre ou infection (fréquent) : si vous avez une température de 38°C ou plus, si vous transpirez ou si vous avez d'autres signes d'infection (parce que vous pouvez avoir des globules blancs en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Si vous commencez à ressentir une douleur à la poitrine (fréquent) ou des palpitations (peu fréquent).
- Si vous avez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies au niveau de la bouche (très fréquent).
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée (très fréquent)/ une sensation de brûlure ou de fourmillement (fréquent), ou une fièvre (fréquent).
- Si vous êtes fatigué, si vous vous sentez faible, si vous vous essoufflez facilement ou si vous êtes pâle (parce que vous pouvez avoir un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Si vous saignez des gencives, du nez ou de la bouche ou si un saignement ne s'arrête pas, si vos urines sont rosées ou rouges, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).

Les effets indésirables possibles d'ALIMTA sont :

*Très fréquents (surviennent chez plus d'un patient sur 10) :*

Nombre de globules blancs peu élevé  
Taux d'hémoglobine peu élevé (anémie)  
Nombre de plaquettes peu élevé

Diarrhée  
Vomissements  
Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans votre bouche  
Nausées  
Perte d'appétit  
Fatigue  
Eruption cutanée  
Perte de cheveux  
Constipation  
Perte de sensibilité  
Rein: analyses sanguines anormales

*Fréquents (surviennent chez plus d'un patient sur 100 mais moins d'un patient sur 10)*

Réaction allergique : éruption cutanée / sensation de brûlure ou de fourmillement

Infection  
Fièvre  
Déshydratation  
Insuffisance rénale  
Irritation de la peau et démangeaisons  
Douleur au niveau de la poitrine  
Faiblesse musculaire  
Conjonctivite (inflammation de l'œil)  
Troubles de la digestion  
Douleurs au niveau du ventre  
Modification du goût  
Foie : analyses sanguines anormales

*Peu fréquents (surviennent chez plus d'un patient sur 1000 mais moins d'un patient sur 100)*

Palpitations  
Colite (inflammation de la paroi du gros intestin qui peut être accompagnée par un saignement intestinal ou rectal)  
Pneumopathie interstitielle (lésions sur les alvéoles du poumon).

*Rares (surviennent chez plus d'un patient sur 10000 mais moins d'un patient sur 1000)*

Des réactions de rappel (une éruption cutanée comme un coup de soleil important) qui peut survenir sur la peau ayant été auparavant exposée à la radiothérapie, des jours ou des années après l'irradiation.

Vous pouvez avoir un de ces symptômes. Vous devez informer votre médecin dès que vous commencez à présenter un de ces effets indésirables.

Parfois, des patients ont rapporté un accident vasculaire ou un « mini-accident vasculaire » pendant le traitement par ALIMTA, habituellement lorsqu'il est associé avec un autre traitement anticancéreux.

Pneumopathie radique (atteinte au niveau des alvéoles du poumon associées à une radiothérapie) pouvant survenir chez des patients également traités par radiothérapie soit avant, pendant ou après leur traitement par ALIMTA.

Si vous souffrez d'un ou de plusieurs symptômes, informez votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER ALIMTA**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.  
Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

Pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée et solution pour perfusion : Le produit doit être utilisé immédiatement. S'il est préparé comme indiqué, la stabilité physique et chimique de la solution reconstituée et de la solution diluée de pemetrexed a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur ou à 25°C.

Ce médicament est à usage unique, toute solution non utilisée doit être éliminée selon les procédures locales.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient ALIMTA**

La substance active est le pemetrexed.

ALIMTA 100 mg : Chaque flacon contient 100 milligrammes de pemetrexed (sous forme de pemetrexed disodique)

ALIMTA 500 mg : Chaque flacon contient 500 milligrammes de pemetrexed (sous forme de pemetrexed disodique)

Après reconstitution, la solution contient 25 mg/ml de pemetrexed. Après reconstitution, la solution doit être diluée par un professionnel de santé avant la perfusion intraveineuse.

Les autres composants sont le mannitol, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

### **Qu'est-ce qu'ALIMTA et contenu de l'emballage extérieur**

ALIMTA est une poudre lyophilisée de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre. ALIMTA est une poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon. Chaque boîte d'ALIMTA consiste en un flacon d'ALIMTA.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Pays-Bas

Fabricant :

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640 Fegersheim, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΑΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34- 91-623-1732

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi  
Tel: + 354 520 34 00

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 7364000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {date}**

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

**Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination**

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pemetrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons d'ALIMTA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pemetrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. ALIMTA 100 mg : Reconstituer les flacons de 100 mg avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pemetrexed.  
ALIMTA 500 mg : Reconstituer les flacons de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pemetrexed.  
Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**
4. Diluer le volume approprié de la solution reconstituée de pemetrexed dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur et administrer en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions pour perfusion de pemetrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
7. Les solutions de pemetrexed sont à usage unique. Tout produit non utilisé ainsi que les déchets doivent être éliminés selon les procédures locales.

**Préparation et précautions d'administration :** Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pemetrexed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Le pemetrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pemetrexed. Quelques cas d'extravasation de pemetrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants

## Annexe 12 : questionnaire de qualité de vie QLQ C30 + LC13

### QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales : .....

Date de naissance : .....

La date d'aujourd'hui : .....

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4



14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes vous sentie irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REpondRE EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7  
Très mauvais Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7  
Très mauvais Excellent

## EORTC QLQ LC13

Répondez à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Durant la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31 A quelle fréquence avez-vous toussé ?	1	2	3	4
32 Votre toux était-elle accompagnée de sang ?	1	2	3	4
33 Avez-vous eu du mal à respirer au repos ?	1	2	3	4
34 Avez-vous eu du mal à respirer en marchant ?	1	2	3	4
35 Avez-vous eu du mal à respirer en montant les escaliers ?	1	2	3	4
36 Avez-vous eu mal à la bouche ou à la langue ?	1	2	3	4
37 Avez-vous eu des difficultés pour avaler ?	1	2	3	4
38 Avez-vous eu des picotements aux mains ou aux pieds ?	1	2	3	4
39 Avez-vous perdu vos cheveux ?	1	2	3	4
40 Avez-vous eu mal dans la poitrine ?	1	2	3	4
41 Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ?	1	2	3	4
42 Avez-vous eu mal dans un autre endroit de votre corps ?				
Si oui, où ? .....	1	2	3	4
43 Avez-vous pris des médicaments contre la douleur ?				
1 Non				
2 Oui	1	2	3	4
Si oui, est-ce-que cela vous a soulagé ?				