

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PEMETREXED OHRE PHARMA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution à diluer pour perfusion contient 25 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diarginine).

Un flacon de 4 mL de solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diarginine).

Un flacon de 20 mL de solution à diluer pour perfusion contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diarginine).

Un flacon de 40 mL de solution à diluer pour perfusion contient 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diarginine).

##### Excipients à effet notoires :

Ce médicament contient 140 mg de propylène glycol dans chaque flacon de 4 mL équivalent à 35 mg/mL.

Ce médicament contient 700 mg de propylène glycol dans chaque flacon de 20 mL équivalent à 35 mg/mL.

Ce médicament contient 1400 mg de propylène glycol dans chaque flacon de 40 mL équivalent à 35 mg/mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide, incolore à légèrement jaune à brune, jaune brun ou jaune vert.

Le pH de la solution à diluer est compris entre 8,3 et 9,0.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

###### **Mésothéliome pleural malin**

PEMETREXED OHRE PHARMA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

###### **Cancer bronchique non à petites cellules**

PEMETREXED OHRE PHARMA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED OHRE PHARMA est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED OHRE PHARMA est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

## 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

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

### PEMETREXED OHRE PHARMA en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de PEMETREXED OHRE PHARMA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, en perfusion intraveineuse (IV) 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 pémétrexed, 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).

### PEMETREXED OHRE PHARMA en monothérapie

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de PEMETREXED OHRE PHARMA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administré 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 pémétrexed. La posologie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin de réduire la toxicité du pémétrexed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (voir 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 1 000 microgrammes) quotidiennement. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pémétrexed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pémétrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B<sub>12</sub> (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de pémétrexed 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 pémétrexed.

### Surveillance

Avant chaque administration de pémétrexed, une numération formule sanguine complète (NFS) avec mesure du nombre différentiel de globules blancs et 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 1 500 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 aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (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 observée 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 PEMETREXED OHRE PHARMA utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

<b>Tableau 1 - Tableau de modification des doses de pémétréxed (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 pémétréxed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm <sup>3</sup> quel que soit le taux de PNN	75 % de la dose précédente (pour pémétréxed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm <sup>3</sup> avec saignement <sup>a</sup> , quel que soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente (pour pémétréxed et le cisplatine)

<sup>a</sup> Ces critères répondent à la définition des saignements ≥ Grade 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998)

En cas de toxicités non-hématologiques ≥ Grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par PEMETREXED OHRE PHARMA 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 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques <sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dose de pémétréxed (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 (v2.0; NCI 1998)

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

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de pémétréxed 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 - Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité</b>		
<b>Grade CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dose de pémétréxed (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

<sup>a</sup> Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998)

Le traitement par PEMETREXED OHRE PHARMA 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.

### **Populations particulières**

#### 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.

#### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de PEMETREXED OHRE PHARMA dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA)

Le pémétréxed 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 pémétréxed 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 pémétréxed 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 d'aminotransférases 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).

**Mode d'administration**

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de PEMETREXED OHRE PHARMA, voir rubrique 6.6.

PEMETREXED OHRE PHARMA doit être administré par voie intraveineuse. PEMETREXED OHRE PHARMA doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6

**4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (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 pémétréxed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopenie) (voir rubrique 4.8). La myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myélosuppression pendant le traitement, et le pémétréxed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur  $\geq 1\ 500$  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 (voir rubrique 4.2).

Une moindre toxicité 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. Tous les patients traités par le pémétréxed 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 pémétréxed 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'acide acétylsalicylique ( $> 1,3$  g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétréxed, les AINS à demi-vie longue doivent être interrompus pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétréxed 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. Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont également été rapportés après commercialisation en cas d'utilisation du pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l'arrêt du pémétréxed.

Les patients doivent être régulièrement surveillés pour détecter une nécrose tubulaire aiguë, une diminution de la fonction rénale ainsi que les signes et symptômes du diabète insipide néphrogénique (dont l'hyponatrémie, par exemple).

L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pémétréxed n'est pas entièrement défini. Une étude de phase 2 du pémétréxed conduite chez 31 patients atteints de tumeurs solides et ayant un troisième secteur liquidien stable a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées et de clairance du pémétréxed, comparés aux patients n'ayant pas de troisième secteur liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une collection du troisième secteur liquidien avant l'administration de pémétréxed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétréxed 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 infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétréxed, 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 n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétréxed 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 pémétréxed (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 pémétréxed. 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 pémétréxed 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 pémétréxed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également secrétées au niveau tubulaire (par exemple : le probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pémétréxed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétréxed. 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  $> 1\ 600$  mg/jour) et d'acide acétylsalicylique à dose plus élevée ( $\geq 1,3$  g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétréxed et, par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pémétréxed.

Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétréxed 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 pémétréxed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à dose plus élevée doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (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 pémétréxed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastrointestinale et de la myélosuppression du pémétréxed.

Le pémétréxed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétréxed 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).

#### **Associations concomitantes contre-indiquées**

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

#### **Associations concomitantes déconseillées**

Vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel l'association concomitante est contre-indiquée) : 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. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Femme en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes**

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

Le pémétréxed 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.

#### **Grossesse**

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed 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).

## **Allaitement**

On ne sait pas si le pémétréxed est excrété dans le lait maternel et un risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par le pémétréxed (voir rubrique 4.3).

## **Fertilité**

Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

### **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 pémétréxed 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**

#### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par pémétréxed en monothérapie ou en association, ont été une dépression médullaire à type d'anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie ; ainsi que des toxicités gastro-intestinales à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. D'autres effets indésirables incluent : toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopecie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

#### **Liste tabulée des effets indésirables**

Le tableau 4 présente les événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, associés au pémétréxed utilisé soit en monothérapie soit en association avec le cisplatine, issus des études pivotales d'enregistrement (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN et PARAMOUNT) et de la notification spontanée post-commercialisation.

Les événements indésirables sont listés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivotales d'enregistrement : JMEI (pémétréxed *versus* docétaxel), JMDB (pémétréxed et cisplatine *versus* GEMZAR et cisplatine), JMCH (Pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétréxed plus le meilleur traitement symptomatique *versus* placebo plus le meilleur traitement symptomatique) et de la notification spontanée post-commercialisation.**

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Infections et infestations</b>	Infection <sup>a</sup> Pharyngite	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo-hypodermitique	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Neutropénie Leucopénie Diminution de l'hémoglobine	Neutropénie fébrile Diminution du nombre de plaquettes	Pancytopenie	Anémie hémolytique auto-immune		

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>		Hyper-sensibilité		Choc anaphylactique		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Déshydratation				
<b>Affections du système nerveux</b>		Trouble du goût Neuropathie périphérique motrice Neuropathie périphérique sensorielle Sensations vertigineuses	Accident vasculaire cérébral Accident vasculaire cérébral ischémique Hémorragie intracrânienne			
<b>Affections oculaires</b>		Conjonctivite Sécheresse oculaire Hypersécrétion lacrymale Kérato-conjonctivite sèche Œdème palpébral Maladie de la surface oculaire				
<b>Affections cardiaques</b>		Insuffisance cardiaque Arythmie	Angor Infarctus du myocarde Coronaropathie Arythmie supraventriculaire			



Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections vasculaires</b>			Ischémie Périphérique <sup>c</sup>			
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Embolie pulmonaire Pneumopathie interstitielle bd			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Stomatite Anorexie Vomissement Diarrhée Nausées	Dyspepsie Constipation Douleur abdominale	Hémorragie rectale Hémorragie gastro-intestinale Perforation intestinale Œsophagite Colite <sup>e</sup>			
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Elévation de l'alanine aminotransférase Elévation de l'aspartate aminotransférase		Hépatite		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée Exfoliation cutanée	Hyperpigmentation Prurit Erythème polymorphe Alopécie Urticaire		Erythème	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>b</sup> Nécrolyse épidermique toxique <sup>b</sup> Pemphigoïde Dermatite bulleuse Epidermolyse bulleuse acquise Œdème érythémateux <sup>f</sup>	

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
					Pseudo-cellulite Dermatite Eczéma Prurigo	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Diminution de la clairance de la créatinine  Augmentation de la créatininémie <sup>e</sup>	Insuffisance rénale  Diminution du débit de filtration glomérulaire				Diabète insipide néphrogénique  Nécrose tubulaire rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue	Pyrexie Douleur Œdème Douleur thoracique Inflammation des muqueuses				
<b>Investigations</b>		Elévation de la gamma-glutamyl transférase				
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			Œsophagite radique  Pneumopathie radique	Phénomène de rappel de la zone irradiée		

<sup>a</sup> avec et sans neutropénie

<sup>b</sup> avec des cas d'issue fatale

<sup>c</sup> conduisant parfois à une nécrose des extrémités

<sup>d</sup> avec une insuffisance respiratoire

<sup>e</sup> observé uniquement en association avec le cisplatine

<sup>f</sup> principalement des membres inférieurs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

## 4.9. Surdosage

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive 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 de la 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 pémétréxed doit être envisagée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'acide folique, Code ATC : L01BA04**

Pémétréxed 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 pémétréxed 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 pémétréxed 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 pémétréxed 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.

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pémétréxed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2).

#### Efficacité clinique

##### *Mésothéliome*

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant pémétréxed 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 pémétréxed 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:

**Tableau 5. Résultats d'efficacité de pémétréxed + cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin**

Paramètre d'efficacité	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
	Pémétréxed/ cisplatine (N = 226)	Cisplatine (N = 222)	Pémétréxed/ 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 <sup>a</sup> )	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 <sup>a</sup> )	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 <sup>a</sup> )	0,001		0,001	
Taux de réponse globale <sup>b</sup> (IC 95 %)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	16,7 % (12,0 - 22,2)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Test exact de Fisher (p <sup>a</sup> )	< 0,001		< 0,001	

Abréviation : IC = intervalle de confiance

<sup>a</sup> La valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras

<sup>b</sup> Dans le bras pémétréxed/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 pémétréxed /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 pémétréxed/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 pémétréxed seul sont limitées. Le pémétréxed 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 %.

#### CBNPC, traitement en seconde ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant pémétréxed *versus* docétaxel 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 pémétréxed (population en Intention de Traiter n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (population en Intention de Traiter n = 288). La chimiothérapie antérieure n'incluait pas pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en termes de survie globale a été réalisée. Les résultats étaient en faveur de pémétréxed comparé au docétaxel dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 *versus* 8,0 mois, risque relatif ajusté = 0,78; 95% IC = 0,61- 1,00, p = 0,047)

et en faveur du docétaxel dès lors que l'histologie était de type carcinome à cellules épidermoïdes (n = 172, 6,2 *versus* 7,4 mois, risque relatif ajusté = 1,56; 95% IC = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité du pémétréxed.

Des données cliniques limitées d'une étude à part, de phase 3, contrôlée, suggèrent que les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) de pémétréxed sont similaires entre les patients précédemment prétraités par docétaxel (n = 41) et les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par docétaxel (n = 540).

**Tableau 6. Résultats d'efficacité du pémétréxed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en Intention de Traiter**

	Pémétréxed	Docétaxel
Survie (mois)	(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-infériorité (risque relatif) valeur du p	0,226	
Survie sans Progression (mois)	(n = 283)	(n = 288)
• Médiane	2,9	2,9
• Risque relatif (IC 95 %)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois)	(n = 283)	(n = 288)
• Médian	2,3	2,1
• Risque relatif (IC 95 %)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Réponse (n : qualifié pour la réponse)	(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 = taille population totale.

#### CBNPC, traitement en première ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant pémétréxed + cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine chez les patients chimio naïfs atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré que le pémétréxed plus cisplatine (population en Intention de Traiter (ITT) n = 862) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à la gemcitabine plus cisplatine (population en ITT n = 863) en survie globale (risque relatif ajusté 0,94 ; 95 % IC = 0,84 - 1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un *Performance Status* ECOG de 0 ou 1.

L'analyse primaire d'efficacité était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont été également évaluées sur la population Qualifiée au Protocole (QP). Les analyses d'efficacité utilisant la population QP sont en accord avec celles utilisant la population en ITT et soutiennent la non-infériorité de pémétréxed-cisplatine *versus* gemcitabine-cisplatine. La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour pémétréxed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; 95 % IC = 0,94 - 1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (95 % IC = 27,3 - 33,9) pour pémétréxed + cisplatine *versus* 28,2 % (95 % IC = 25,0 - 31,4) pour gemcitabine + cisplatine. Les données sur la SSP étaient partiellement confirmées par une revue indépendante (400/1 725 patients étaient sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes en termes de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

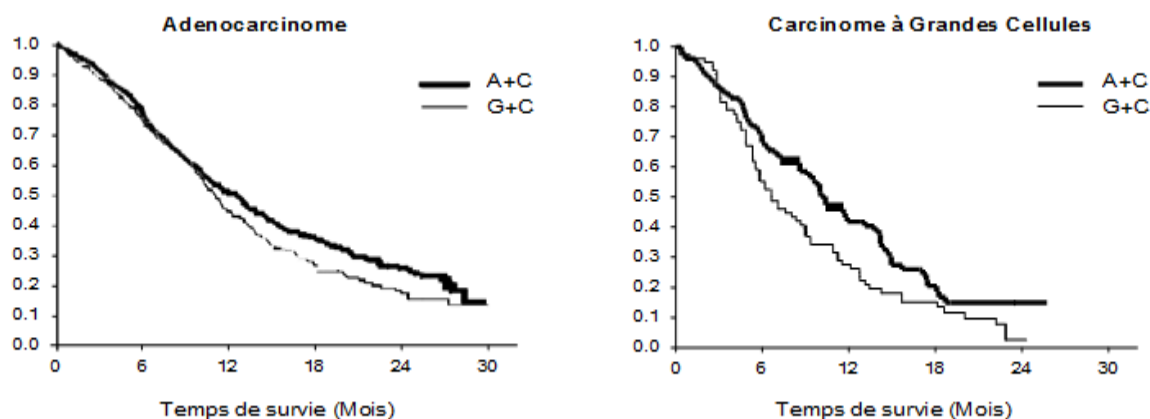
**Tableau 7. Résultats d'efficacité du pémétréxed + cisplatine versus gemcitabine + cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellule – population en ITT et sous-groupes histologiques.**

Population en ITT et sous- groupes histologiques	Médiane de survie globale en mois (IC 95 %)				Risque relatif ajusté (IC 95 %)	Supériorité valeur p
	Pémétréxed + cisplatine		Gemcitabine + cisplatine			
Population en ITT (N = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adénocarcinome (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Grandes cellules (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Autre (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Cellules squameuses (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; ITT : population en intention de traiter ; N = taille population totale.

<sup>a</sup> statistiquement significatif pour la non-infériorité, un intervalle de confiance entier pour le risque relatif bien en-dessous de 1,17645 fois la marge de non-infériorité ( $p < 0,001$ ).

#### Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



P+C: Pémétréxed + Cisplatine  
G+C: Gemcitabine + Cisplatine

Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité de pémétréxed plus cisplatine.

Les patients traités avec pémétréxed et cisplatine nécessitaient moins de transfusions (16,4 % *versus* 28,9 %,  $p < 0,001$ ), de transfusions de globules rouges (16,1 % *versus* 27,3 %,  $p < 0,001$ ) et de transfusions de plaquettes (1,8 % *versus* 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Les patients nécessitaient également une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % *versus* 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % *versus* 6,1 %,  $p = 0,004$ ) et de préparations à base de fer (4,3 % *versus* 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

## CBNPC, traitement de maintenance

### JMEN

Une étude clinique de phase 3 (JMEN) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement de maintenance par pémétréxed plus les meilleurs soins de support (BSC) (n = 441) par rapport au placebo plus les meilleurs soins de support (BSC) (n = 222) chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec la gemcitabine, le paclitaxel, ou le docétaxel. Le doublet en traitement de première ligne contenant pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées dès randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). La médiane du nombre de cycles de cycles reçus par les patients a été de 5 cycles dans le bras pémétréxed et de 3,5 dans le bras placebo. Un total de 213 patients (48,3 %) a complété  $\geq 6$  cycles de traitement et un total de 103 patients (23,4 %) a complété  $\geq 10$  cycles de traitement avec pémétréxed.

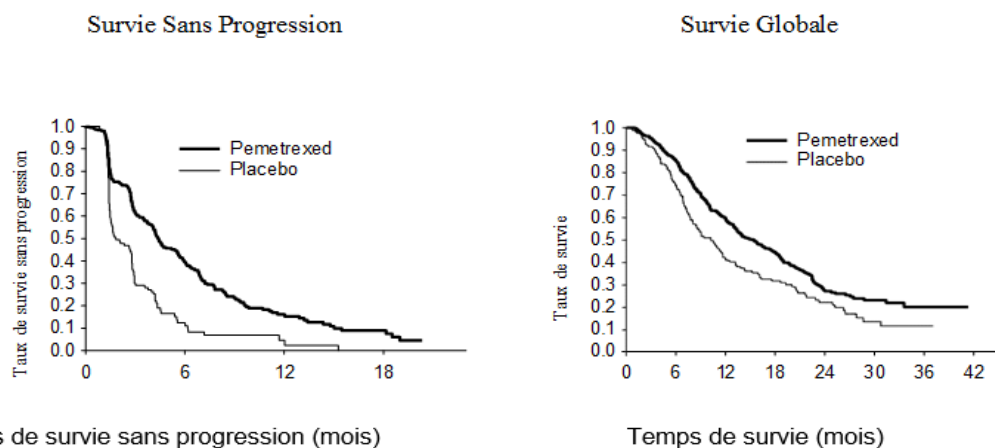
L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (n = 581, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, IC 95 % = 0,49 - 0,73, p < 0,00001). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP. La survie globale médiane pour la population globale (n = 663) était de 13,4 mois pour le bras pémétréxed et 10,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,79 (IC 95 % = 0,65 - 0,95 ; p = 0,01192).

En accord avec les autres études cliniques avec pémétréxed, une différence en termes d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue indépendamment) la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras pémétréxed et de 1,8 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,47 (IC 95 % = 0,37 - 0,60, p = 0,00001). La survie globale médiane pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois pour le bras pémétréxed et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (IC 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). En incluant la phase d'induction, la survie globale médiane chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras pémétréxed et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (IC 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats sur la SSP et la survie globale chez les patients avec une histologie de type épidermoïde n'ont suggéré aucun avantage pour pémétréxed par rapport au placebo.

Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité de pémétréxed au sein des sous-groupes histologiques.

**JMEN : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale du pémétréxed *versus* placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :**



## PARAMOUNT

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité de pémétréxed poursuivi en traitement de maintenance plus les meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus les meilleurs soins de support (BSC) (n = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde et dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet pémétréxed associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par pémétréxed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement de maintenance par pémétréxed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9 % avaient une réponse complète ou partielle et 51,9 % avaient une maladie stable suite au traitement pémétréxed plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement de maintenance devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement pémétréxed plus cisplatine en induction et le début du traitement de maintenance était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétréxed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie.

L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement de maintenance avec pémétréxed et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétréxed en traitement de maintenance, ce qui représente un total d'au moins 10 cycles de pémétréxed.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (n = 472, revue indépendante de la population ; médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois) (risque relatif = 0,64, IC à 95 % = 0,51 - 0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP.

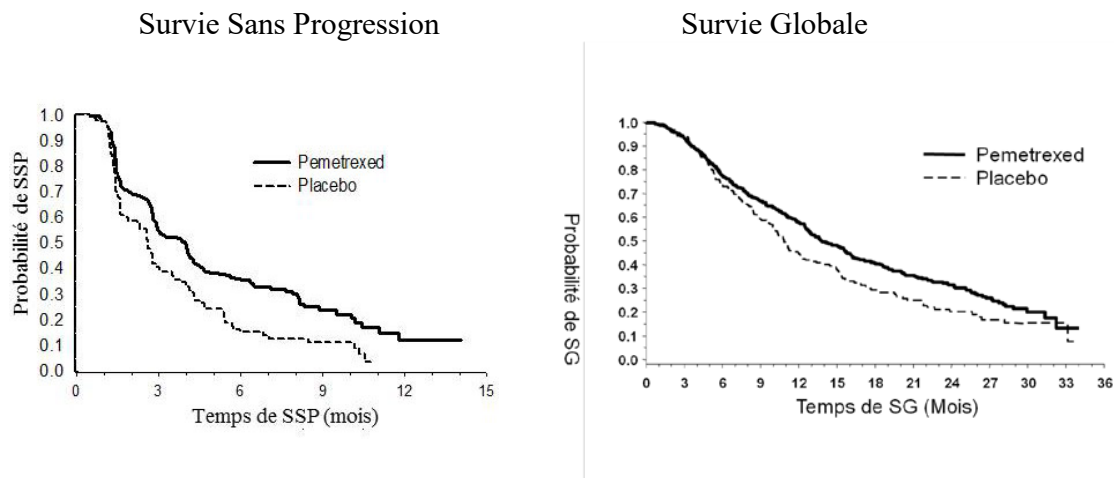
Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement par pémétréxed plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pémétréxed et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95 % = 0,47 - 0,74).

Suite à un traitement d'induction avec pémétréxed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétréxed était statistiquement supérieur au placebo pour la Survie Globale (SG) (médiane de 13,9 mois *versus* 11,0 mois, HR = 0,78, IC 95% = 0,64 - 0,96, p = 0,0195). Au moment de l'analyse finale de la survie, 28,7% des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétréxed *versus* 21,7% dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par pémétréxed était constant au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le *Performance Status* ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous pémétréxed étaient de 58% et 32% respectivement, comparés à 45% et 21% pour les patients sous placebo.

Depuis le début du traitement d'induction de première ligne avec pémétréxed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétréxed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR=0,78, IC 95% = 0,64 - 0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3% pour pémétréxed et 71,7% pour le placebo.



**PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour pémétrexed poursuivi en maintenance *versus* placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurée depuis la randomisation):**



Les profils de sécurité de pémétrexed en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed 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 pémétrexed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 L/m<sup>2</sup>. Des études *in vitro* indiquent que le pémétrexed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quel que degré qu'elle soit. Le métabolisme hépatique du pémétrexed est limité. Le pémétrexed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétrexed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). 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 pémétrexed sont constantes d'un cycle à l'autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed 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 pémétrexed.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétrexed 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 pémétrexed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fertilité 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 pémétrexed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n'a pas été étudiée.

Le pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

L-Arginine, L-cystéine, propylène glycol, acide citrique, eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

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

Pémétréxed contient de la L-Arginine en tant qu'excipient. La L-Arginine est incompatible avec le cisplatine et entraîne la dégradation du cisplatine. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Les voies intraveineuses doivent être rincées après l'administration de pémétréxed.

### 6.3. Durée de conservation

#### Flacon non entamé

2 ans (100 mg/4 mL)

3 ans (500 mg/20 mL)

3 ans (1000 mg/20 mL)

#### Solution diluée

La stabilité physique et chimique de la solution diluée de pémétréxed a été démontrée pendant 24 heures à température réfrigérée (entre 2 °C et 8 °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 conserver à l'abri de la lumière.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

#### Flacon non entamé

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas congeler.

Pour les précautions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

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

PEMETREXED OHRE PHARMA est fourni dans des flacons en verre de type I contenant 4 mL, 20 mL ou 40 mL de solution à diluer. Les flacons sont fermés avec un bouchon en caoutchouc (bromobutyl), un capuchon et un opercule.

Chaque flacon de 4 mL de solution à diluer (opercule ivoire) contient 100 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diarginine).

Chaque flacon de 20 mL de solution à diluer (opercule bleu) contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diarginine).

Chaque flacon de 40 mL de solution à diluer (opercule vert) contient 1 000 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diarginine).

Boîte de 1 flacon.

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

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la dilution de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.

2. Calculer la dose et le nombre de flacons de pémétréxed nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétréxed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite. Chaque flacon contient une solution contenant 25 mg/mL de pémétréxed.

3. Le volume approprié de la solution de pémétréxed doit être à nouveau dilué pour atteindre 100 mL, avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables ou une solution de 5% de dextrose pour préparations injectables, sans conservateur, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.

4. Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.

5. 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.

6. Les solutions de pémétréxed sont à usage unique seulement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les agents cytotoxiques.

#### 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 pémétréxed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed 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 MARCHÉ**

**OHRE PHARMA**

1 RUE DES URSULINES

37000 TOURS

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 550 525 7 9 : Flacon (verre) de 4 mL. Boîte de 1
- 34009 550 525 8 6 : Flacon (verre) de 20 mL. Boîte de 1
- 34009 550 526 0 9 : Flacon (verre) de 40 mL. Boîte de 1

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

23/02/2018

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

14/09/2021

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.