

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
3 février 2016*palonosétron***ALOXI 250 µg, solution injectable**

B/1 flacon de 5 mL (CIP : 34009 375 482 8 1)

Laboratoire VIFOR FRANCE

Code ATC	<b>A04AA05 (antiémétique, antinauséux)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« ALOXI est indiqué chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents dans : - la prévention des nausées et vomissements <u>aigus</u> associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ; - la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Par rapport à l'ondansétron intraveineux, ALOXI 250 µg, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez l'enfant âgé de 1 mois ou plus dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ;</li> <li>- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.</li> </ul> <p>Bien que le palonosétron (ALOXI 250 µg, solution injectable) soit le seul sétron actuellement indiqué chez l'enfant à partir de 1 mois, la Commission note que les données cliniques disponibles sont très limitées chez les enfants âgés de moins de 2 ans, en particulier entre 1 et 6 mois.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Traitement de 1<sup>ère</sup> intention.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 22 mars 2005 (procédure centralisée, pays rapporteurs : Irlande et France) Rectificatif AMM : 24 février 2015 (extension d'indication examiné dans l'avis)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière. ALOXI ne doit être administré qu'avant la chimiothérapie anticancéreuse.
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A04 Antiémétiques et antinauséux A04A Antiémétiques et antinauséux A04AA Antagoniste de la sérotonine A04AA05 Palonosétron

## 02 CONTEXTE

ALOXI (palonosétron) est un sétron, antiémétique, agissant par antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine. Il a obtenu une extension d'indication chez l'enfant âgé de 1 mois à 17 ans dans la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes, et les nausées et vomissements associés aux chimiothérapies modérément émétisantes.

Les sétrons sont préconisés et utilisés chez l'enfant depuis plusieurs années ; le palonosétron (ALOXI) est néanmoins le premier à obtenir l'AMM chez l'enfant âgé de 1 mois à 6 mois dans ces indications<sup>1</sup>. Il est administré avant la chimiothérapie par perfusion intraveineuse à raison d'une administration unique.

Pour rappel, ALOXI est également indiqué chez l'adulte dans ces indications. Il a obtenu un SMR important, une ASMR IV (mineure) dans le cadre des chimiothérapies moyennement émétisantes en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron, et V (pas d'ASMR) dans le cadre des chimiothérapies hautement émétisantes (avis du 21 novembre 2012).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ALOXI est indiqué chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ;
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

---

<sup>1</sup> Des spécialités à base d'ondansétron ont l'AMM chez l'enfant de 1 mois ou plus pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires.

**ALOXI est indiqué chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents dans :**

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ;
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. »

## 04 POSOLOGIE

---

« ALOXI ne doit être administré qu'avant la chimiothérapie. Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé sous surveillance médicale appropriée.

Population pédiatrique, enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) : 20 µg/kg (la dose totale maximale ne doit pas dépasser 1 500 µg) de palonosétron en administration unique sous forme de perfusion intraveineuse de 15 minutes commençant environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

La sécurité et l'efficacité d'ALOXI chez les enfants âgés de moins de 1 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Les données concernant l'utilisation d'ALOXI dans la prévention des nausées et vomissements chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) anticancéreuse moyennement ou hautement émétisantes altèrent de façon marquée la qualité de vie. La survenue de NVIC peut également perturber la poursuite du traitement anticancéreux. Les troubles hydroélectrolytiques induits peuvent engager rapidement le pronostic vital, notamment chez l'enfant en bas âge et le nourrisson. La survenue des NVCI, qui dépend de l'âge, est plus fréquente chez les patients les plus jeunes.

La prévention (et le traitement) des NVCI est donc essentielle en particulier chez les patients pédiatriques. Le traitement doit prendre en compte le délai de survenue des nausées et vomissements, le potentiel émétisant et les doses administrées de chimiothérapie. Les vomissements sont considérés comme aigus s'ils surviennent au cours des 24 heures après le début de la chimiothérapie (T0) ; ils sont dits retardés s'ils surviennent entre 24 h et 5 à 7 jours après T0. La chimiothérapie est considérée comme hautement émétisante lorsque 90% des patients sont affectés par ces effets indésirables et modérément émétisante lorsque 30 à 90 % des patients en sont affectés.

Chez l'enfant, plusieurs médicaments peuvent être utilisés, généralement en association : antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine (sétron), corticoïde (dexaméthasone) et antagoniste des récepteurs NK1 (aprépitant). Néanmoins, en France, aucun sétron n'a l'AMM dans la prévention des NVCI chez l'enfant de moins de 6 mois.

Parmi les autres antiémétiques, le métoclopramide (PRIMPERAN injectable) expose les enfants à des effets neurologiques graves et à des troubles du rythme cardiaque ce qui a conduit l'EMA à restreindre ses indications. Le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 1 an, et son indication est limitée au traitement de 2<sup>ème</sup> intention des NVCI retardés. La posologie et la durée de traitement ont été également encadrées avec une posologie maximale de 0,5 mg/kg/j et une durée maximale de traitement préconisée de 5 jours. La métopimazine (VOGALENE injectable) est indiquée en prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson. La dompéridone (MOTILIUM, PERIDYS) n'a pas d'AMM dans cette indication.

Les résultats d'une méta-analyse<sup>2</sup> ont confirmé l'efficacité du granisétron ainsi que celle d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (ondansétron, tropisétron) lorsqu'ils sont associés aux corticoïdes dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant (Avis de réinscription de KYTRIL 3mg/3 mL, solution injectable, 17 juin 2015).

Les recommandations chez l'enfant restent néanmoins empiriques car extrapolées à partir de données disponibles chez l'adulte, avec des doses recommandées plus élevées que celles chez l'adulte du fait d'un métabolisme et d'une élimination rénale plus rapide.

Les études cliniques établissant correctement l'intérêt thérapeutique des médicaments utilisés chez l'enfant pour prévenir les NVCI (études ayant une méthodologie rigoureuse et des effectifs suffisants) sont donc actuellement peu nombreuses, notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

---

<sup>2</sup> Phillips RS, Gopaul S., Gibson F, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood (Review). The Cochrane Collaboration (2010).

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

#### 6.1.1 Prévention chez l'enfant des nausées et vomissements aigus induits par les anticancéreux

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
KYTRIL 3 mg/3 mL, solution injectable (granisétron)  ROCHE	oui	Indiqué <b>chez l'enfant âgé de 2 ans et plus</b> dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie.	17/06/2015 (réinscription)	important	ND	oui
ZOPHREN 2 mg/mL, solution injectable (ondansétron)  GLAXOSMITHKLINE	oui	Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant <b>à partir de 6 mois<sup>3</sup></b> .	06/03/2013 (réinscription)	important	ASMR III (avis du 09/05/2007) dans la stratégie thérapeutique en prévention des NVCI (nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique) dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à 2 ans et dans le traitement des NVCI chez l'enfant à partir de 6 mois.	oui
VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable (métopimazine)  TEVA SANTE	non (neuroleptique)	Prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse.	05/10/2011 (réinscription)	important	ND	oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible

**NB. Les spécialités génériques ne sont pas listées dans ce tableau.**

<sup>3</sup> ZOPHREN 2 mg/mL, solution injectable est également indiqué dans le « Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois. », « Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant à partir de 1 mois. ». Le RCP précise également que « Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de ZOPHREN dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou prolongés induits par les traitements cytotoxiques. Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de ZOPHREN pour les nausées et vomissements induits par la radiothérapie chez l'enfant. »

## 6.1.2 Prévention chez l'enfant des nausées et vomissements retardés induits par les anticancéreux

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
KYTRIL 3 mg/3 mL, solution injectable (granisétron)  ROCHE	oui	Indiqué dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. Le RCP précise à la rubrique Posologie : « Population pédiatrique - <b>La sécurité et l'efficacité de KYTRIL solution injectable chez l'enfant âgé de 2 ans et plus ont été bien établies</b> [...] dans la prévention et le traitement (contrôle) des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie. »	17/06/2015 (réinscription)	important	ND	oui
ZOPHREN 4 mg, comprimé ; lyophilisat oral ZOPHREN 8 mg, comprimé ; lyophilisat oral ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop (ondansétron)  GLAXOSMITHKLINE	oui	Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant <b>à partir de 6 ans.</b>	06/03/2013 (réinscription)	important	ND	oui
ZOPHREN 16 mg, suppositoire (ondansétron)  GLAXOSMITHKLINE	oui	Adolescent <b>à partir de 15 ans</b> Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.	06/03/2013 (réinscription)	important	ND	oui
PRIMPERAN 10 mg/2 mL, solution injectable (métopimazine)  SANOFI-AVENTIS FRANCE	non (neuroleptique)	Indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopimazines.	21/10/2015 (réévaluation)	modéré	ND	oui
PRIMPERAN 0,1%, solution buvable (métopimazine)  SANOFI-AVENTIS FRANCE	non (neuroleptique)	Indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopimazines.	21/10/2015 (réévaluation)	modéré	ND	oui
PRIMPERAN 10 mg, comprimés (métopimazine)  SANOFI-AVENTIS FRANCE	non (neuroleptique)	Indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopimazines. Ces comprimés ne sont pas adaptés à une utilisation chez l'enfant pesant moins de 30 kg.	21/10/2015 (réévaluation)	modéré	ND	oui
VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable (métopimazine)  TEVA SANTE	non (neuroleptique)	Prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse.	05/10/2011 (réinscription)	important	ND	oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ND : non disponible

**NB. Les spécialités génériques ne sont pas listées dans ce tableau.**

**Certains glucocorticoïdes sont également utilisés, en association pour prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante. Il s'agit des spécialités à base de bétaméthasone, dexaméthasone, prednisolone et prednisone.**

EMEND (aprépitant), un antagoniste des récepteurs de la substance P neurokinine n'a pas d'AMM en Europe chez l'enfant. Il vient d'obtenir une AMM de la FDA (USA) pour la prévention des NVCI aigus et retardés chez l'enfant de plus de 12 ans ou de plus de 30 kg.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont :**

- **pour la prévention des NVCI aigus, les spécialités à base d'ondansétron à partir de 6 mois et de granisétron à partir de 2 ans (voie injectable IV)**
- **pour la prévention des NVCI retardés, les spécialités à base d'ondansétron (per os) à partir de 6 ans, de granisétron (voie injectable IV) à partir de 2 ans. Le métoclopramide (formes orales et injectable) a une AMM chez l'enfant âgé de plus de 1 an et uniquement en seconde intention. Il est rarement utilisé en dehors du traitement antiémétique de secours.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Le palonosétron a obtenu aux Etats Unis d'Amérique une extension d'indication chez l'enfant âgé de 1 mois à 17 ans pour la prévention des NVCI aigus depuis le 27 mai 2014. Son libellé est : "Prevention of acute nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of emetogenic cancer chemotherapy, including highly emetogenic cancer chemotherapy".

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

A l'appui de sa demande d'inscription aux Collectivités dans la prévention des NVCI chez l'enfant, le laboratoire a fourni une étude de phase III de non-infériorité (PALO-10-20<sup>4</sup>) du palonosétron à deux dosages (10 et 20 µg/kg) par rapport à l'ondansétron. Les résultats d'efficacité pour le dosage à 10 µg/kg sont présentés à titre indicatif ; ce dosage n'a pas obtenu d'AMM, la non-infériorité de ce dosage n'ayant pas été établie par rapport à l'ondansétron.

Une analyse dans le sous-groupe chez les nouveau-nés de moins de 28 jours était également prévue. Elle devait permettre d'évaluer l'exposition et la tolérance du palonosétron dans cette tranche d'âge avant que ces enfants puissent être randomisées. Cette analyse en sous-groupe n'a pas été réalisée (problème de recrutement) et l'AMM a été octroyée chez l'enfant âgé d'au moins 1 mois.

Chez l'enfant, les résultats de deux études cliniques portant sur le palonosétron dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) sont aussi disponibles. Seuls les résultats relatifs aux effets indésirables sont présentés, le palonosétron n'ayant pas obtenu l'AMM dans cette indication (non-infériorité non démontrée par rapport à l'ondansétron par voie IV).

---

<sup>4</sup> A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Different Doses of Palonosetron Compared to Ondansetron in the Prevention of CINV in Pediatric Patients Undergoing Single and Repeated Cycles of MEC or HEC. Rapport d'étude Clinique.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude PALO-10-20

Tableau 1 : méthodologie de l'étude PALO-10-20

	Etude 1 (référence)
Objectif principal de l'étude	Démontrer chez des <u>nourrissons</u> et des <u>enfants</u> la non-infériorité de deux dosages 10 et 20 µg /kg) de palonosétron (IV) par rapport à l'ondansétron (IV) dans la prévention des nausées et vomissements au cours des 120 heures suivant l'administration de un à quatre cycles d'une chimiothérapie moyennement (MEC) ou hautement émétisante (HEC).
Méthode	Etude de non-infériorité par rapport à l'ondansétron, randomisée, double aveugle. Les patients ont été stratifiés selon l'intensité émétisante de la chimiothérapie (hautement XXX / modérément émétisante) et selon les groupes d'âge suivants (< 2, 2 à < 6 ans ; 6 < 12 ans, 12 à < 17 ans).
Population étudiée	Nouveau-nés à terme après 37 semaines de grossesse, enfants (jusqu'à 17 ans) recevant un ou plusieurs cycles de chimiothérapie anticancéreuse.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients pédiatriques, hospitalisés ou non, ayant une pathologie maligne et devant recevoir une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante.</li> <li>- Poids d'au moins 3,2 kg</li> <li>- Score ECOG PS ≤ 2 pour enfants d'âge compris entre 10 et 17 ans.</li> </ul>
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolongement marqué de l'intervalle QTc (&gt; 460 ms)</li> <li>- Patients ayant des vomissements de cause organique (incluant des patients ayant des antécédents de sténose gastrique et obstruction intestinale due à des adhérences ou une distorsion)</li> <li>- Patients recevant également une irradiation du corps ou une radiothérapie de la partie supérieure de l'abdomen, des régions crâniennes ou crâniospinales.</li> <li>- Antécédent allergique à un sétron.</li> </ul>
Groupes de traitement	<p><b>Bras palonosétron 10 µg/kg</b> : 10 µg/kg avec une dose maximale de 0,75 mg en une seule administration sur une durée de 15 minutes avec un début d'administration environ 30 (± 5) minutes avant le début de la chimiothérapie.</p> <p><b>Bras palonosétron 20 µg/kg<sup>5</sup></b> : 20 µg/kg avec une dose maximale de 1,5 mg en une seule administration sur une durée de 15 minutes avec un début d'administration environ 30 (± 5) minutes avant le début de la chimiothérapie.</p> <p><b>Bras ondansétron 0,15 mg/kg</b> : 0,15 mg/kg administré en trois fois (toutes les 4 heures, avec une dose maximale de 32 mg), la première administration étant effectuée environ 30 (± 5) minutes avant le début de la chimiothérapie sur une durée de 15 minutes.</p> <p>Avec une durée de l'étude prévue pour le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie de 32 jours.</p>
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre le 12 septembre 2011 et le 26 octobre 2012</li> <li>- 71 centres dont 59 ont inclus des patients (aucun patient inclus en France)</li> </ul>
Traitements associés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticothérapie</li> <li>- Traitement antiémétique de secours</li> </ul>
Critère de jugement principal	Dans la population FAS : proportion de patients ayant une réponse complète (RC) définie comme suit : absence de vomissement, nausée et d'utilisation d'un traitement antiémétique de secours au cours des 24 heures suivant le début de l'administration du 1 <sup>er</sup> cycle de la chimiothérapie (T0).
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Après le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proportion de patients ayant une réponse complète : <ul style="list-style-type: none"> <li>o entre 24 et 120 heures (phase retardée) après T0.</li> <li>o entre 0 et 120 heures (période entière) après T0</li> </ul> </li> <li>- proportion de patients n'ayant pas eu recours à un traitement antiémétique de secours après le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie.</li> </ul>

<sup>5</sup> L'efficacité du palonosétron a été supposée dose-dépendante sur la base d'une étude de recherche de dose de phase II pédiatrique faite précédemment). Les deux posologies retenues ont été de 10 µg/kg et de 20 µg/kg. La posologie de 20 µg/kg a été retenue après une requête écrite de la FDA demandant l'évaluation d'une posologie supérieure à 10 µg/kg.

	Après les cycles 2 à 4 : - proportion de patients ayant une réponse complète
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille d'échantillon a été estimée à 492 patients évaluable également distribués dans les trois groupes de traitement (soit 164 patients par groupe). Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur les hypothèses suivantes : - taux de réponse complète dans les bras palonosétron et ondansétron de 60% ; - risque alpha de 5% (test bilatéral) ; - erreur bêta 20% (puissance de 80%) ; - marge de non-infériorité de -15%. Au moins une dose de palonosétron devait démontrer sa non-infériorité versus ondansétron pour démontrer l'efficacité du palonosétron, car l'hypothèse nulle (H0) était composite (H0 = {H0 20 mcg/kg $\cap$ H0 10 mcg/kg}).
Analyse statistique	La correction conservatrice de Bonferroni a été appliquée et le taux de significativité bilatéral a été fixé à 2,5% pour chaque test élémentaire afin de conserver l'erreur de 1 <sup>ère</sup> espèce globale à 5%.

## Résultats :

### Caractéristiques des patients inclus

502 patients ont été inclus et randomisés dans 59 des 71 centres (dont certains étaient situés en France) initialement prévus.

Les principales populations d'analyse définies au protocole et leur effectif sont les suivants :

- **population randomisée** : tous les patients inclus (502 patients) ;
- échantillon complet d'analyse (ou **population FAS**) : population incluse ayant reçu à la fois le traitement actif à l'étude et une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante. Suivant le principe de la population en intention de traiter, les patients sont assignés au groupe de traitement selon le traitement randomisé (493 patients)
- **population per protocole** (ou population PP) : sous-population FAS n'ayant pas présenté de violations au protocole. Elle n'a été définie que pour le premier cycle (378 patients)
- **population de tolérance** : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et disposant d'au moins une évaluation de tolérance post-traitement (494 patients).

La répartition des patients selon la population d'analyse est présentée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 2 : Répartition des patients selon les populations définies au protocole de l'étude PALO-10-20**

Disposition des patients, n (%)	Palonosétron 10 µg/kg	Palonosétron 20 µg/kg	Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg	Total
Population randomisée	169	169	164	502
Population FAS	166	165	162	493
Population PP	130	124	124	378
Population de la tolérance	167	163	164	494

Les caractéristiques démographiques lors de la randomisation, disponibles pour les 493 patients de la population FAS sont les suivantes :

- l'âge des enfants a varié entre 64 jours et 16,9 ans. L'âge moyen a été proche de 8 ans, l'âge médian variant entre 6,6 ans et 7,8 ans.
- 53,1% des enfants étaient de sexe masculin. La répartition des sexes était relativement homogène dans les trois bras.
- La majorité des enfants (86,2%) était de race blanche.

Les enfants étaient atteints de cancers (plus de 98% des effectifs dans chaque bras). Les principaux cancers diagnostiqués ont été une leucémie aiguë lymphoblastique (12,6%), un néphroblastome (7,9%), un rhabdomyosarcome (7,7%), un neuroblastome (6,9%), un médulloblastome (6,7%), une leucémie aiguë à précurseurs de cellules B (6,3%) et un sarcome

d'Ewing (5,1%). Dans la population de tolérance (494 patients), 25,5% un cancer au stade métastatique. Près de soixante-dix-huit pour cent des enfants avaient déjà été exposés à une chimiothérapie (76,0% dans le bras palonosétron 10 µg/kg, 78,5% dans le bras palonosétron 20 µg/kg et 81,1% dans le bras ondansétron) en notant que de 51,5% à 55,1% des enfants selon le bras avaient déjà eu des nausées lors d'administration antérieures de chimiothérapie et 50,3% à 54,5% des patients avaient des nausées.

Les chimiothérapies les plus fréquemment administrées ont été des vinca-alcaloïdes et leurs analogues (65,5%), des analogues de moutarde azotée (62,1%), des anthracyclines et analogues (49,8%), des dérivés de la podophyllotoxine (34,7%), des sels de platine (31,0%) et des analogues de la pyrimidine (25,4%).

### Résultats du critère de jugement principal

**Tableau 3 : proportion de patients avec une réponse complète (RC) dans les trois bras de l'étude PALO-10-20 24 heures après l'administration du traitement antiémétique au cours du 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie (population FAS)**

Population FAS	Réponse complète		
	Palonosétron 10 µg/kg	Palonosétron 20 µg/kg	Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg
<b>Total, N</b>	166	165	162
Patients avec RC	<b>90 (54,2%)</b>	<b>98 (59,4%)</b>	<b>95 (58,6%)</b>
Wilson IC95% de la RC	[46,3% ; 61,9%]	[51,5% ; 66,9%]	[50,6% ; 66,2%]

Concernant la comparaison du palonosétron 20 µg/kg à l'ondansétron, la différence entre les traitements a été de 0,36%, avec un IC97,5% de [-11,7% ; 12,4%]. La borne inférieure de l'IC étant supérieure à la marge de non-infériorité ( $\delta = -15\%$ ), la non-infériorité est établie dans la population FAS. Concernant la comparaison du palonosétron 10 µg/kg à l'ondansétron, la différence entre les traitements a été de - 4,41%, avec un intervalle de confiance (IC97,5% basé sur la méthode de Mantel-Henszel) de [-16,4% ; 7,6%]. La borne inférieure de l'IC n'étant pas supérieure à la marge de non-infériorité ( $\delta = -15\%$ ), la non infériorité pour ce dosage n'est donc pas établie.

**Tableau 4 : différence entre les bras palonosétron et ondansétron en termes de proportion de patients avec une RC au cours des 24 premières heures suivant l'administration du 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie (population FAS)**

Strates ajustées selon la méthode de Mantel-Haenszel	Différence Palonosétron 10 µg/kg – Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg N=328	Différence Palonosétron 20 µg/kg – Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg N=327
Total – Somme des différences des RC	-4,41%	0,36%
IC97,5%	<b>[-16,4 ; 7,6]</b>	[-11,7 ; 12,4]
Valeur de p	0,0242	0,0022

Bien que l'analyse principale prévue au protocole ait été faite dans la population FAS, la prise en compte des résultats dans la population *per protocole* est aussi essentielle pour établir correctement la non-infériorité. Ils sont donc présentés ci-dessous :

**Tableau 5 : proportion de patients avec une réponse complète (RC) dans les trois bras de l'étude PALO-10-20 lors de la phase aiguë au cours du 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie (population *per protocole*)**

Population FAS	Réponse complète T0 à 24 heures		
	Palonosétron 10 µg/kg	Palonosétron 20 µg/kg	Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg
<b>Total, N</b>	130	124	124
Patients avec RC	<b>78 (60,0%)</b>	<b>85 (68,5%)</b>	<b>79 (63,7%)</b>
Wilson IC95% de la RC	[51,0% ; 68,4%]	[59,5% ; 76,4%]	[54,5% ; 72,0%]

Une analyse de sensibilité rapportée dans le rapport nord-américain de la FDA<sup>6</sup> indique que la borne inférieure de l'IC à 97,5% (strates ajustées selon la méthode de Mantel-Haenszel) de la différence entre palonosétron 20 µg/kg et ondansétron vaut – 9,1% et est donc inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie.

En termes d'efficacité (réponse complète), la non-infériorité du palonosétron 20 µg/kg est donc établie par rapport à l'ondansétron dans les populations *per protocole* et FAS.

### Résultats des critères de jugement secondaires

#### Réponse complète au cours de la phase retardée et au cours de la totalité de la période de 0 à 120 heures après le début de la chimiothérapie au cours du 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie.

Tableau 6 : proportion de patients avec une RC lors de la phase retardée et lors de la totalité de la période de 0 à 120 heures au cours du premier cycle (population FAS)

Réponse complète	Groupe de traitement		
	Palonosétron 10 µg/kg N = 166	Palonosétron 20 µg/kg N = 165	Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg N = 162
Retardée (24-120 h), n (%) Wilson IC95% de la CR		64 (38,8%) [31,4% ; 46,7%]	46 (28,4%) [21,7% ; 36,1%]
Période entière (0-120 h), n (%) Wilson IC95% de la CR		54 (32,7%) [25,8% ; 40,5%]	39 (24,1%) [17,9% ; 31,5%]

#### Proportion de patients sans utilisation de traitement antiémétique de secours

Tableau 7 : proportion de patients sans utilisation de traitement émétique de secours au cours du 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie (population FAS)

	Palonosétron 20 µg/kg (n=165) N (%)	Ondansétron 3X 0,15 mg/kg N=162 N (%)
Nombre de patients	124 (75,2)	123 (75,9)
IC95%	[67,7 ; 81,4]	[68,5 ; 82,1]
Nombre de patients	75 (45,5)	57 (35,2)
IC95%	[37,8 ; 53,4]	[28,0 ; 43,1]
Nombre de patients	69 (41,8)	54 (33,3)
IC95%	[34,3 ; 49,8]	[26,2 ; 41,2]

#### Au cours des cycles 2 à 4 de chimiothérapie :

#### Proportion de patients ayant une réponse complète lors des cycles 2 à 4 de chimiothérapie :

Tableau 8 : proportion de patients avec une RC au cours des cycles 1 à 4 (population FAS)

Taux de RC Phase, %	Palonosétron 10 µg/kg N	Palonosétron 20 µg/kg N	Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg N
<b>Cycle 1</b>	<b>166</b>	<b>165</b>	<b>162</b>
Phase aiguë	54,2	59,4	58,6
IC97.5%* de la ΔRC <sup>†</sup>	-16,4 ; 7,6	-11,7 ; 12,4	
Valeur de p <sup>‡</sup>	0,0242	0,0022	
Phase retardée	28,9	38,8	28,4
Période entière	23,5	32,7	24,1

<sup>6</sup> FDA. Clinical Review. Farrokh Sohrabi, NDA 21372/S019, ALOXI I.V. (palonosétron hydrochloride), p44-46.

<b>Cycle 2</b>	<b>82</b>	<b>90</b>	<b>86</b>
Phase aiguë	66,7	65,6	59,3
Phase retardée	35,8	38,9	32,6
Période entière	33,3	35,6	29,1
<b>Cycle 3</b>	<b>43</b>	<b>59</b>	<b>44</b>
Phase aiguë	44,2	81,4	63,6
Phase retardée	30,2	42,4	27,3
Période entière	27,9	40,7	27,3
<b>Cycle 4</b>	<b>19</b>	<b>31</b>	<b>19</b>
Phase aiguë	47,4	64,5	52,6
Phase retardée	31,6	32,3	26,3
Période entière	21,1	29,0	21,1

\*Mantel-Haenszel ; <sup>†</sup> $\Delta RC = RC_{\text{Palonosétron}} - RC_{\text{Ondansétron}}$  ; <sup>‡</sup>Non-infériorité confirmée si  $p < 0,0125$ .

## Autres résultats

- Résultats après le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie selon la période d'évaluation et la classe d'âge.

**Tableau 9 : Etude PALO-10-20 : proportion de patients ayant une réponse complète en fonction de la phase d'intérêt (aiguë, retardée ou période entière) et selon la classe d'âge (population FAS)**

	Palonosétron 10 µg/kg	Palonosétron 20 µg/kg	Ondansétron 3 x 0,15 mg/kg
<b>Phase aiguë</b>			
<b>Age &lt; 2 ans, N</b>	15	15	15
Patients avec CR	7 (46,7%)	9 (60,0%)	8 (53,3%)
Wilson IC95% de la CR	[22,2% ; 72,6%]	[32,9% ; 82,5%]	[27,4% ; 77,7%]
<b>Age 2 à &lt; 6 ans, N</b>	54	54	54
Patients avec CR	38 (70,4%)	40 (74,1%)	32 (59,3%)
Wilson IC95% de la CR	[56,2% ; 81,6%]	[60,1% ; 84,6%]	[45,1% ; 72,1%]
<b>Age 6 à &lt; 12 ans, N</b>	46	46	44
Patients avec CR	19 (41,3%)	23 (50,0%)	26 (59,1%)
Wilson IC95% de la CR	[27,3% ; 56,7%]	[35,1% ; 64,9%]	[43,3% ; 73,3%]
<b>Age 12 à &lt; 17 ans, N</b>	51	50	49
Patients avec CR	26 (51,0%)	26 (52,0%)	29 (59,2%)
Wilson IC95% de la CR	[36,8% ; 65,0%]	[37,6% ; 66,1%]	[44,3% ; 72,7%]
<b>Phase retardée</b>			
<b>Age &lt; 2 ans, N</b>	15	15	15
Patients avec CR	1 (6,7%)	6 (40,0%)	2 (13,3%)
Wilson IC95% de la CR	[0,3% ; 34,0%]	[17,5% ; 67,1%]	[2,3% ; 41,6%]
<b>Age 2 à &lt; 6 ans, N</b>	54	54	54
Patients avec CR	19 (35,2%)	25 (46,3%)	20 (37,0%)
Wilson IC95% de la CR	[23,0% ; 49,4%]	[32,8% ; 60,3%]	[24,6% ; 51,3%]
<b>Age 6 à &lt; 12 ans, N</b>	46	46	44
Patients avec CR	11 (23,9%)	13 (28,3%)	16 (36,4%)
Wilson IC95% de la CR	[13,1% ; 39,1%]	[16,5% ; 43,7%]	[22,8% ; 52,3%]
<b>Age 12 à &lt; 17 ans, N</b>	51	50	49
Patients avec CR	17 (33,3%)	20 (40,0%)	8 (16,3%)
Wilson IC95% de la CR	[21,1% ; 48,0%]	[26,7% ; 54,8%]	[7,8% ; 30,2%]
<b>Période entière</b>			
<b>Age &lt; 2 ans, N</b>	15	15	15
Patients avec CR	0 (0,0%)	6 (40,0%)	2 (13,3%)
Wilson IC95% de la CR	[0,0% ; 25,3%]	[17,5% ; 67,1%]	[2,3% ; 41,6%]
<b>Age 2 à &lt; 6 ans, N</b>	54	54	54
Patients avec CR	16 (29,6%)	21 (38,9%)	16 (29,6%)

Wilson IC95% de la CR	[18,4% ; 43,8%]	[26,2% ; 53,1%]	[18,4% ; 43,8%]
<b>Age 6 à &lt; 12 ans, N</b>	46	46	44
Patients avec CR	8 (17,4%)	12 (26,1%)	14 (31,8%)
Wilson IC95% de la CR	[8,3% ; 32,0%]	[14,8% ; 41,4%]	[19,1% ; 47,7%]
<b>Age 12 à &lt; 17 ans, N</b>	51	50	49
Patients avec CR	15 (29,4%)	15 (30,0%)	7 (14,3%)
Wilson IC95% de la CR	[17,9% ; 44,0%]	[18,3% ; 44,8%]	[6,4% ; 27,9%]

Bien qu'il s'agisse de résultats ne permettant pas d'établir formellement la non-infériorité du palonosétron 20 µg/kg par rapport à l'ondansétron, ils sont présentés dans la mesure où ils documentent l'efficacité du palonosétron en prévention des NVCI retardés et après plusieurs cycles de chimiothérapie. L'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha du fait de la multiplicité des analyses effectuées et la taille réduite des effectifs rendent néanmoins délicate leur interprétation notamment pour la comparaison des performances de ces deux sétrons.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues de l'étude PALO-10-20

Les données disponibles concernent 494 patients pédiatriques (population de tolérance) répartis comme suit :

- 167 dans le bras palonosétron 10 µg/kg ;
- 163 dans le bras palonosétron 20 µg/kg ;
- 164 dans le bras ondansétron.

**Tableau 10 : Répartition des patients dans la population de la tolérance de façon globale et pour chaque cycle dans l'étude PALO-10-20**

Population de la tolérance	Palonosétron 10 µg/kg N	Palonosétron 20 µg/kg N	Ondansétron 3X 0,15 mg/kg N
Globale	167	163	164
Cycle 1	167	163	164
Cycle 2	84	90	86
Cycle 3	43	59	44
Cycle 4	20	31	18

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de différence entre les trois bras et ne font pas apparaître de nouveau signal. Il n'y a pas eu de sortie d'essai pour cause d'effets indésirables. Il n'a pas été observé de différence d'incidence de survenue des événements indésirables entre les trois bras. Un effet indésirable a été rapporté chez 8 patients (4,9%) du bras palonosétron 10 µg/kg, 9 patients (5,4%) du bras palonosétron 20 µg/kg et 10 patients (6,1%) du bras ondansétron.

Pour information, on peut relever les points suivants :

Un événement indésirable grave a été rapporté chez :

- 68 patients (40,7%) du bras palonosétron 10 µg/kg ;
- 62 patients (38,0%) du bras palonosétron 20 µg/kg ;
- 70 patients (42,7%) du bras ondansétron.

La majorité a été rapportée dans la classe d'organes « affections hématologiques et du système lymphatique » et n'a pas été imputée au traitement à l'étude.

Les effets indésirables d'intérêt sous palonosétron ont été les suivants :

- A la dose de 10 µg/kg :
  - o thrombopénie de grade 3 au cours du cycle 2 (un patient).
- A la dose de 20 µg/kg :
  - o douleur au site d'injection de grade 3 au cours du premier cycle 1 (un patient)
  - o allongement de l'espace QT à l'ECG de grade 3 au cours du cycle 2 (un patient)

- diarrhée de grade 4 et déshydratation de grade 3 au cours du cycle 2 (un patient).

### 8.2.2 Données issues des études cliniques chez l'enfant dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO)

Dans la prévention des NVPO, deux études ont été rapportées chez des patients pédiatriques :

- La sécurité et l'efficacité du palonosétron administré par voie IV en doses uniques de 1 µg/kg et 3 µg/kg ont été évaluées lors de la première étude clinique menée chez 150 patients des tranches d'âge suivantes, > 28 jours à 23 mois (7 patients), 2 à 11 ans (96 patients) et 12 à 16 ans (47 patients), devant subir une intervention chirurgicale programmée. Aucun problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement.
- La seconde étude visait à établir la non-infériorité en termes d'efficacité du palonosétron IV (1 µg/kg, dose maximale : 0,075 mg) par rapport à celle de l'ondansétron IV. Il s'agit d'une étude, randomisée, double aveugle, double placebo, en groupes parallèles, multicentrique. Au total, 670 enfants et adolescents âgés de 30 jours à 16,9 ans ayant subi une intervention chirurgicale ont été inclus. Le critère principal d'efficacité, la réponse complète au cours des premières 24 heures post-opératoires, a été atteint chez 78,2 % des patients du groupe palonosétron et 82,7 % des patients du groupe ondansétron. La non-infériorité n'a pas été démontrée (marge de non-infériorité prédéfinie de - 10 %). Aucun nouveau problème de tolérance n'a été observé dans les groupes de traitement selon le RCP.

### 8.2.3 Données issues du RCP

Pour rappel, chez l'adulte dans les études cliniques à la dose de 250 µg (633 patients au total), les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (9%) et une constipation (5%).

Chez l'enfant, seules les céphalées sont mentionnées comme effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Le RCP précise que ces effets indésirables ont été évalués chez des patients pédiatriques recevant le palonosétron pendant 4 cycles de chimiothérapie au maximum.

A la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, le RCP précise que :

- Des cas de constipation et de fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de 750 µg de palonosétron. Les patients ayant des antécédents de constipation ou des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet d'une surveillance après l'administration du palonosétron.
- Le palonosétron n'a pas entraîné d'allongement significatif de l'intervalle QTc dans les études cliniques. La prudence est recommandée (crainte d'un effet classe) chez les patients ayant ou susceptibles d'avoir un allongement de l'intervalle QTc, comme ceux ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement du QTc, des troubles hydro-électrolytiques, et chez ceux prenant d'autre(s) médicament(s) entraînant un allongement de l'intervalle QTc .... L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant son administration.
- Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez l'adulte. Une surveillance des patients est recommandée pour détecter des symptômes de type sérotoninergique.

### 8.2.4 Données issues du Plan de Gestion du Risque

Les risques importants identifiés sont :

- la constipation sévère,
- les réactions sévères d'hypersensibilité.

Les risques importants potentiels sont :

- allongement de l'intervalle QT/QTc
- syndrome sérotoninergique.

Les informations manquantes sont :

- effets chez les enfants âgés de moins de 1 mois (risque potentiel d'utilisation hors AMM dans la cadre de la prévention des NVCI).

## 08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique du palonosétron (ALOXI) en prévention des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer repose sur les résultats d'une étude comparative et randomisée de non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron IV. Le critère principal de jugement a été la réponse complète (RC) définie par l'absence de vomissements, de haut-le-cœur ou de recours à un médicament de secours au cours des premières 24 heures suivant le début de la chimiothérapie.

Quatre cent quatre-vingt-treize (493) enfants et adolescents âgés de 64 jours à 16,9 ans recevant une chimiothérapie modérément (69,2 %) ou hautement (30,8 %) émétisante ont été randomisés pour recevoir palonosétron 10 µg/kg (dose maximale : 0,75 mg), palonosétron 20 µg/kg (dose totale maximale : 1,5 mg) ou ondansétron (3 x 0,15 mg/kg, dose totale maximale : 32 mg) 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. Dans les trois groupes de traitement, la majorité des patients (78,5 %) avait reçu une chimiothérapie antérieure.

Une corticothérapie (à base de dexaméthasone) a été administrée avec la chimiothérapie chez 55 % des patients.

Les pourcentages de patients ayant une réponse complète au cours des 24 premières heures ont été de 54,2 % dans le groupe palonosétron 10 µg/kg, 59,4 % dans le groupe palonosétron 20 µg/kg et de 58,6 % dans le groupe ondansétron.

Compte-tenu de la marge de non-infériorité prédéfinie, la non-infériorité du palonosétron IV a été démontrée en termes de RC, par rapport à l'ondansétron, à la dose de 20 µg/kg, mais pas à celle de 10 µg/kg.

Bien que cette étude ait montré que les patients pédiatriques ont besoin d'une dose de palonosétron plus élevée que les adultes pour prévenir les NVCI, le profil de tolérance du palonosétron ne semble pas différer de celui observé chez les adultes. L'effet indésirable le plus fréquent a été des céphalées. Le risque de survenue d'une arythmie ventriculaire liée à l'allongement de l'intervalle QTc doit être surveillé comme avec les autres sétrons.

Certaines limites doivent être soulignées.

1) Concernant l'effet du traitement :

- Les données disponibles suggèrent que l'efficacité du palonosétron 20 µg/kg est voisine de celle de l'ondansétron pour prévenir les nausées et vomissements jusqu'à 4 cycles de chimiothérapie. Mais la taille des effectifs au-delà du second cycle est très réduite et les analyses sont à caractère exploratoire (critères secondaires).
- L'étude pivot n'a pas été conçue pour démontrer la non-infériorité du palonosétron IV par rapport à l'ondansétron IV chez l'enfant pour la prévention des nausées et vomissements d'apparition retardée induits par une chimiothérapie modérément émétisante. Néanmoins les données présentées sont cohérentes avec celles observées entre 0 et 24 heures (phase aiguë).

2) Concernant la transposabilité :

- les données cliniques chez les enfants de moins de 2 ans sont limitées : 15 nourrissons et enfants de moins de 2 ans ont été inclus dans chacun des trois bras, et entre 1 et 6 mois, seulement 2 nourrissons ont reçu le palonosétron 20 µg/kg.

Au total, en prévention des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) chez les patients pédiatriques âgés de plus de 1 mois et atteints d'un cancer, 20 µg/kg en perfusion IV unique de palonosétron est non-inférieur à 0,15 mg/kg x 3/j d'ondansétron IV en termes de réponse complète

selon les résultats d'une étude comparative et randomisée au cours des 24 premières heures suivant l'administration d'un cycle d'une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante. Les données cliniques pour les sétrons restent limitées chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Chez l'enfant âgé de 1 mois ou plus, le palonosétron (ALOXI 250 µg, solution injectable) est un antiémétique de 1<sup>ère</sup> intention pour la prévention des nausées et vomissements aigus induits par une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante. Il constitue une alternative aux autres antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine (« sétron »).

Chez les nourrissons âgés de 1 à 6 mois, il est le premier sétron à obtenir l'AMM en France. Les autres sétrons sont utilisés dans cette tranche d'âge mais hors AMM. Néanmoins, les données d'évaluation clinique des sétrons restent limitées chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

▀ Les nausées et vomissements aigus induits par une chimiothérapie anticancéreuse (NVCI) hautement émétisante et les NVCI aigus et retardés ceux induits par une chimiothérapie modérément émétisante sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie. Mal contrôlés, les NVCI peuvent compromettre la poursuite du traitement anticancéreux et entraîner des complications, notamment chez les enfants en bas âge et les nourrissons (troubles hydro-électrolytiques par exemple).

▀ ALOXI entre dans le cadre du traitement préventif des nausées et vomissements chimio-induits.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables du palonosétron dans ces indications est important chez l'enfant âgé de plus de 1 mois. La Commission note cependant que les données sont limitées chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, en particulier entre 1 et 6 mois.

▀ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante ou moyennement émétisante sur la santé publique est modéré. Améliorer la prise en charge globale du cancer constitue un besoin de santé publique.

Le besoin thérapeutique pour la prévention des NVCI est actuellement partiellement couvert chez l'enfant, tout particulièrement pour la prévention des NVCI retardés.

Au vu des données disponibles (une seule étude établissant la non-infériorité du palonosétron par rapport à l'ondansétron après 1 cycle de chimiothérapie, données limitées chez l'enfant de moins de 2 ans et en prévention des NVCI retardés), il n'est pas attendu par rapport à l'ondansétron IV d'impact de santé publique sur la réduction de la morbidité liée aux nausées et vomissements :

- aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes.
- aigus ou retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour le palonosétron (ALOXI injectable) chez l'enfant dans ces situations. Néanmoins, le palonosétron représente une nouvelle alternative chez l'enfant et bien que l'évaluation concerne un nombre très limité de nourrissons, il est le seul sétron à être indiqué entre 1 et 6 mois.

▀ Il existe des alternatives médicamenteuses (ondansétron, granisétron) dont l'utilisation est recommandée chez l'enfant sachant qu'aucun d'eux n'a l'AMM chez l'enfant âgé de moins de 6 mois.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALOXI 250 µg, solution injectable est important dans l'extension d'indication pédiatrique (de 1 mois à 18 ans).**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Par rapport à l'ondansétron IV, ALOXI 250 µg, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez l'enfant âgé de 1 mois ou plus dans :**

- la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ;
- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

Bien que le palonosétron (ALOXI 250 µg, solution injectable) soit le seul sétron actuellement indiqué à partir de 1 mois, la Commission note que les données cliniques disponibles sont très limitées chez les enfants âgés de moins de 2 ans, en particulier entre 1 et 6 mois.

### 010.3 Population cible

La population cible est définie par les enfants âgés de plus de 1 mois recevant une chimiothérapie anticancéreuse moyennement ou hautement émétisante.

#### Estimation

Les cancers chez l'enfant sont des maladies rares qui représentent, dans les pays développés, toutes localisations confondues, 1 à 2 % de l'ensemble des cancers. Leur incidence annuelle est estimée à 120 cas par million d'enfants soit un risque de survenue de 1 sur 500 enfants<sup>7</sup>. On dénombre près de 2 500 nouveaux cas chaque année en France, dont la moitié chez l'enfant de moins de 5 ans et 700 chez les jeunes de 15 à 18 ans<sup>8</sup>.

Selon le rapport INCA sur la situation de la chimiothérapie des cancers en France, en 2012, 287 825 personnes ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale et 1,4% des personnes avaient moins de 18 ans. Sur ces bases, environ 4 000 enfants et adolescents seraient traités annuellement par chimiothérapie à l'hôpital en France.

La population cible devrait tenir compte du nombre de cycles reçu par les patients cancéreux recevant une chimiothérapie moyennement émétisante et ceux recevant une chimiothérapie hautement émétisante. Cette information n'est pas disponible.

**Conclusion : le nombre de patients susceptibles de recevoir ALOXI est estimé au maximum à 4 000 enfants et adolescents.**

---

<sup>7</sup> infoCancer - Les cancers pédiatriques - MAJ 8 novembre 2014. Disponible sur <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-de-l-enfant/oncopediatrie/les-cancers-pediatriques.html>

<sup>8</sup> INCa. Les cancers de l'enfant. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Les-cancers-de-l-enfant>