



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 janvier 2007

ALOXI 250 µg, solution injectable
B/1 – CIP 375 482-8

Laboratoires THERABEL LUCIEN PHARMA

palonosétron
Liste I

Date de l'AMM : 22 mars 2005 (AMM centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Palonosétron

1.2. Indications thérapeutiques

- Prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses modérément émétisantes.
- Prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses hautement émétisantes.

1.3. Posologie

Voie intraveineuse.

Adultes :

250 microgrammes de palonosétron en administration unique sous forme de bolus intraveineux 30 minutes environ avant le début de la chimiothérapie. Aloxi doit être administré en 30 secondes.

Il est recommandé de respecter un délai de sept jours entre deux administrations d'Aloxi.

Dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisantes, la co-administration d'un corticoïde avant la chimiothérapie peut améliorer l'efficacité d'Aloxi.

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Enfants et adolescents :

L'administration à des patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée en raison de l'absence de données suffisantes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de donnée clinique disponible chez les patients sous hémodialyse.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME
A04 : ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX
A04A : ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX
A04AA : Antagoniste de la sérotonine
A04AA05 : Palonosétron

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Antagonistes des récepteurs des 5HT₃

ANZEMET (Dolasétron)
ZOPHREN (Ondansétron)
KYTRIL (Granisétron)
NAVOBAN (Tropisétron)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres classes pharmacologiques

- antagoniste de la neurokinine 1 : EMEND (Aprépitant)
- neuroleptique : PLITICAN (Aliprazide), PRIMPERAN (Métoclopramide)
- phénothiazine : VOGALENE (Métoprimazine)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études de phase III contrôlées versus comparateur actif (ondansétron ou dolasétron), randomisées en double aveugle ont évalué l'efficacité et la tolérance du palonosétron en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses moyennement et hautement émétisantes.

- Deux études ont été réalisées chez les patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante (étude PALO-99-03 versus ondansétron¹, étude PALO-99-04 versus dolasétron²).
- Une étude a été réalisée chez les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante (étude PALO-99-05 versus ondansétron³).

¹ Gralla et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003;14:1570-77

² Eisenberg et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist; results of a phase III, single-dose trial versus Dolasetron. *Cancer* 2003 ;98:2473-82

³ Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441-9.

3.1. Efficacité

Etude PALO-99-03

Objectif de l'étude

Evaluer l'efficacité et la tolérance du palonosétron en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses moyennement émétisantes par rapport à l'ondansétron.

Méthodologie

Type d'étude :

Etude de phase III contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant comparé ALOXI 250 µg IV ou 750 µg IV (administration unique 30 min avant la chimiothérapie, bolus de 30 secondes) à l'ondansétron 32 mg IV (administration unique, perfusion de 15 minutes).
Pas de corticothérapie associée.

Durée : évaluation à la 24^{ème} heure pour le critère principal
suivi pendant 120 h pour les critères secondaires

Critères d'inclusion

Patients adultes atteints d'un cancer, naïfs ou non de chimiothérapie anticancéreuse, devant recevoir une administration unique de moins de 4 h de chimiothérapie modérément émétisante.

Critère principal de jugement :

Proportion de patients présentant une réponse complète au cours des 24 h suivant la chimiothérapie (hypothèse de non infériorité)

NB : La réponse complète était définie par l'absence de tout épisode de vomissement et l'absence de recours à un traitement de secours.

La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 97.5 % de la différence efficacité ALOXI – efficacité ondansétron était > à –15%.

Critères secondaires :

Le contrôle complet (patients ayant une réponse complète et des nausées d'intensité au plus légères), la sévérité des nausées (échelle de Likert⁴) et la proportion de patients ayant une réponse complète à la phase retardée (suivi jusqu'à 120h) ont été notamment évalués.

Résultats :

571 patients ont été inclus.

Population ITT : 563 patients (189 dans le groupe ALOXI 250µg, 189 dans le groupe ALOXI 750µg et 185 dans le groupe ondansétron).

Population PP : 517 patients (172 dans le groupe ALOXI 250µg, 174 dans le groupe ALOXI 750µg et 171 dans le groupe ondansétron).

Seuls les résultats correspondant à la posologie retenue par l'AMM (250µg de palonosétron) seront présentés.

Caractéristiques des patients évalués

Les populations étaient comparables dans les deux groupes en termes de caractéristiques démographiques (71% de femmes et âge moyen de 55.6 ± 11 ans). Les principaux agents

⁴ La sévérité des nausées a été mesurée par les patients en utilisant l'échelle de Likert (4 niveaux ; pas de nausées, nausées mineures, nausées modérées, nausées sévères).

anticancéreux utilisés ont été le cyclophosphamide (63% des patients dans les deux groupes) et la doxorubicine (env. 50% des patients dans les deux groupes). La plupart des cytotoxiques utilisés correspondaient à des agents moyennement émétisants selon la classification d'Hesketh.

Résultats sur les critères de jugement

Tableau 1 : Pourcentage de patients répondeurs par groupe de traitement

	Aloxi 250 µg	Ondansétron 32 mg	IC de la différence [palonosétron 250µg - ondansétron 32mg]
<i>Population ITT</i>	<i>N = 189</i>	<i>N = 185</i>	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)			IC à 97,5 %^a
<i>0 – 24 heures</i>	81.0 %	68.6 %	[1.8 %, 22.8 %]
<i>Population PP</i>	<i>N = 172</i>	<i>N = 171</i>	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)			IC à 97,5 %^a
<i>0 – 24 heures</i>	87.8 %	70.8 %	[6.9 %, 27.2 %]

^a L' étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à –15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.

Sur le critère principal et compte tenu des résultats de l'analyse effectuée en PP et en ITT :

- ALOXI 250 µg n'a pas été inférieur à ondansétron 32 mg en termes de réponse complète (hypothèse de non infériorité : IC 97.5% de la différence [1.8%, 22.8 %] ; seuil δ = -15%),
- Il existe une différence significative en termes de supériorité en faveur du palonosétron 250 µg par rapport à ondansétron 32 mg (p = 0.0085 ; IC 97.5% de la différence entièrement à droite de la valeur 0).

Sur les critères secondaires considérés à titre exploratoire, ALOXI 250 µg n'a pas été inférieur au ondansétron 32 mg en termes de réponse complète à la phase retardée entre la 24 et la 120^{ème} heure (hypothèse de non infériorité : IC 97.5% de la différence [7.5%, 30.3 %] ; seuil δ = -15%).

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux traitements aussi bien en termes de contrôle complet qu'en termes d'absence de nausées au cours des 24 heures suivant le début de la chimiothérapie.

Etude PALO-99-04

Objectif de l'étude

Evaluer l'efficacité et la tolérance du palonosétron en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses moyennement émétisantes par rapport au dolasétron.

Méthodologie

Type d'étude :

Etude de phase III contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant comparé ALOXI 250 µg IV ou 750 µg IV (administration unique 30 min avant la chimiothérapie, bolus de 30 secondes) au dolasétron 100 mg IV (administration unique, bolus de 30 secondes).

Durée : évaluation à la 24^{ème} heure pour le critère principal
suivi pendant 120 h pour les critères secondaires

Critères d'inclusion :

Patients adultes atteints d'un cancer, naïfs ou non de chimiothérapie anticancéreuse, devant recevoir une administration unique de moins de 4h de chimiothérapie modérément émétisante.

Critère principal de jugement

Proportion de patients présentant une réponse complète au cours des 24 h suivant la chimiothérapie (hypothèse de non infériorité).

NB : La réponse complète était définie par l'absence de tout épisode de vomissement et l'absence de recours à un traitement de secours.

La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 97.5 % de la différence efficacité ALOXI – efficacité dolasétron était > à -15%.

Critères secondaires :

Le contrôle complet (patients ayant une réponse complète et des nausées d'intensité au plus légères), la sévérité des nausées (échelle de Likert) et la proportion de patients ayant une réponse complète à la phase retardée (suivi jusqu'à 120 h) ont été notamment évalués.

Résultats :

592 patients ont été inclus.

Population ITT : 569 patients (189 dans le groupe ALOXI 250µg, 189 dans le groupe ALOXI 750µg et 191 dans le groupe dolasétron).

Population PP : 463 patients (156 dans le groupe ALOXI 250µg, 151 dans le groupe ALOXI 750µg et 156 dans le groupe dolasétron).

Seuls les résultats correspondant à la posologie retenue par l'AMM (250 µg de palonosétron) seront présentés.

Caractéristiques des patients évalués

Les populations étaient comparables dans les deux groupes en termes de caractéristiques démographiques (82% de femmes et âge moyen de 54 ± 13 ans). Les principaux agents anticancéreux utilisés ont été le cyclophosphamide (75% des patients dans les deux groupes) et la doxorubicine (48% des patients dans les deux groupes).

La plupart des cytotoxiques utilisés correspondaient à des agents moyennement émétisants selon la classification d'Hesketh.

Corticothérapie associée chez 5.8% des patients du groupe palonosétron 250µg et chez 4.2% des patients du groupe dolasétron.

Résultats sur les critères de jugement

Tableau 2 : Pourcentage de patients répondeurs par groupe de traitement

	Aloxi 250 µg	Dolasétron 100 mg	IC de la différence [palonosétron 250 µg - dolasétron 100 mg]
<i>Population ITT</i>	<i>N = 185</i>	<i>N = 191</i>	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)			IC à 97,5 %^a
<i>0 – 24 heures</i>	63.0	52.9	[-1.7 %, 21.9 %]
<i>Population PP</i>	<i>N = 156</i>	<i>N = 156</i>	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)			IC à 97,5 %^a
<i>0 – 24 heures</i>	71.8	59.6	[-0.4 %, 24.8 %]

^a L' étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à –15 % démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.

Au cours des 24 heures suivant la chimiothérapie, ALOXI 250 µg n'a pas été inférieur au dolasétron 100 mg en termes de réponse complète (hypothèse de non infériorité : IC 97.5% de la différence [-1.7%, 21.9%] ; seuil δ = -15%).

Sur les critères secondaires considérés à titre exploratoire, ALOXI 250 µg n'a pas été inférieur au dolasétron 100 mg en termes de réponse complète à la phase retardée entre la 24 et la 120^{ème} heure (hypothèse de non infériorité : IC 97.5% de la différence [3.4%, 27.1%] ; seuil δ = -15%).

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux traitements aussi bien en termes de contrôle complet qu'en termes d'absence de nausées au cours des 24 heures suivant le début de la chimiothérapie.

Etude PALO-99-05

Objectif de l'étude

Evaluer l'efficacité et la tolérance du palonosétron en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses hautement émétisantes par rapport à ondansétron.

Méthodologie

Type d'étude :

Etude de phase III contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant comparé ALOXI 250 µg IV ou 750 µg IV (administration unique 30 min avant la chimiothérapie, bolus de 30 secondes) à l'ondansétron 32 mg IV (administration unique, perfusion de 15 minutes).

Durée : évaluation à la 24^{ème} heure pour le critère principal
suivi pendant 120 h pour les critères secondaires

Critères d'inclusion :

Patients adultes atteints d'un cancer, naïfs ou non de chimiothérapie anticancéreuse, devant recevoir une administration unique de moins de 4 h de chimiothérapie hautement émétisante.

Critère principal de jugement

Proportion de patients présentant une réponse complète au cours des 24 h suivant la chimiothérapie (hypothèse de non infériorité).

NB : La réponse complète était définie par l'absence de tout épisode de vomissement et l'absence de recours à un traitement de secours.

La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 97.5 % de la différence efficacité ALOXI – efficacité ondansétron était $> -15\%$.

Critères secondaires :

Le contrôle complet (patients ayant une réponse complète et des nausées d'intensité au plus légères), la sévérité des nausées (échelle de Likert) et la proportion de patients ayant une réponse complète à la phase retardée (suivi jusqu'à 120 h) ont été notamment évalués.

Résultats

680 patients ont été inclus.

Population ITT : 667 patients (223 dans le groupe ALOXI 250 µg, 223 dans le groupe ALOXI 750 µg et 221 dans le groupe ondansétron).

Population PP : 572 patients (185 dans le groupe ALOXI 250 µg, 191 dans le groupe ALOXI 750 µg et 196 dans le groupe ondansétron).

Seuls les résultats correspondant à la posologie retenue par l'AMM (250µg de palonosétron) seront présentés.

Caractéristiques des patients évalués

Les populations étaient comparables dans les deux groupes en termes de caractéristiques démographiques (env. 51% de femmes et âge moyen de 52 ± 14 ans). Le principal agent anticancéreux utilisé a été le cisplatine (82% des patients dans les deux groupes).

La plupart des cytotoxiques utilisés correspondaient à des agents hautement émétisants selon la classification d'Hesketh et al.

Corticothérapie associée (20 mg de dexaméthasone avant la chimiothérapie) chez 67.3% des patients du groupe palonosétron 250 µg et chez 66.5% des patients du groupe ondansétron.

Résultats sur les critères de jugement

Tableau 2 : Pourcentage de patients^a répondeurs par groupe de traitement

	Aloxi 250 µg	Ondansétron 32 mg	IC de la différence [palonosétron 250µg - ondansétron 32mg]
<i>Population ITT</i>	<i>N = 223</i>	<i>N = 221</i>	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)			IC à 97,5 %^a
<i>0 – 24 heures</i>	59.2	57.0	[-8.8 %, 13.1 %]
<i>Population PP</i>	<i>N = 185</i>	<i>N = 196</i>	
Réponse complète (absence de vomissements et pas de médicament de secours)			IC à 97,5 %^a
<i>0 – 24 heures</i>	69.2	63.3	[-5.4 %, 17.3 %]

^a L' étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure supérieure à -15% démontre la non-infériorité entre Aloxi et le comparateur.

Au cours des 24 heures suivant la chimiothérapie, ALOXI 250 µg n'a pas été inférieur à l'ondansétron 32 mg en termes de réponse complète (hypothèse de non infériorité : IC 97.5% de la différence [-8.8%, 13.1 %] ; seuil δ = -15%).

Sur les critères secondaires considérés à titre exploratoire, ALOXI 250 µg n'a pas été inférieur à l'ondansétron 32 mg en termes de réponse complète à la phase retardée entre la 24 et la 120^{ème} heure (hypothèse de non infériorité : IC 97.5% de la différence [-4.6%, 17.3 %] ; seuil δ = -15%).

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux traitements aussi bien en termes de contrôle complet qu'en termes d'absence de nausées au cours des 24 heures suivant le début de la chimiothérapie.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Dans les études cliniques à la dose de 250 µg (633 patients au total), les événements indésirables les plus fréquents considérés comme ayant une relation au moins possible avec ALOXI ont été des céphalées (9 %) et une constipation (5 %).

Dans les études, la tolérance a été comparable à celles des produits de référence utilisés (ondansétron ou dolasetron).

3.3. Conclusion

La non infériorité d'ALOXI 250 µg IV par rapport à ondansétron 32 mg IV et au dolasetron 100 mg IV a été démontrée en termes de réponse complète (définie par l'absence de vomissements et l'absence de recours à un traitement de secours) au cours de 24 premières heures chez des patients ayant reçu une chimiothérapie moyennement émétisante. Par ailleurs, en termes de supériorité, les résultats montrent une différence significative en faveur du palonosétron 250 µg par rapport à l'ondansétron 32 mg.

Chez des patients ayant reçu une chimiothérapie hautement émétisante, ALOXI 250 µg IV s'est montré non inférieur à l'ondansétron 32 mg IV en termes de réponse complète (définie comme précédemment) à la phase aiguë post-chimiothérapie.

Les études déposées n'ont pas été conçues pour évaluer l'efficacité du palonosétron dans les nausées et vomissements d'apparition retardée.

Dans les études, la tolérance d'ALOXI a été comparable à celles des comparateurs utilisés (ondansétron et dolasetron).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses moyennement émétisantes sont invalidantes et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.

ALOXI entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

En termes de santé publique, le fardeau induit par les nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante est modéré. Améliorer la prise en charge globale du cancer constitue un besoin de santé publique. Dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les chimiothérapies anticancéreuses, le besoin thérapeutique est actuellement insuffisamment couvert. En revanche, à la phase aiguë, le besoin est couvert en grande partie par les molécules déjà existantes.

Au vu des résultats de l'étude PALO-99-03 en termes de réponse complète, un impact au mieux faible peut-être attendu d'ALOXI par rapport à l'ondansétron sur la réduction de la morbidité liée aux nausées et vomissements aigus associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante.

Néanmoins, aucun impact n'est attendu à la phase retardée. En outre, la transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée. En effet, dans les études, la corticothérapie n'a pas ou peu été associée alors qu'en pratique, elle l'est fréquemment dans les chimiothérapies moyennement émétisantes.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ALOXI dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes sont invalidantes et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.

ALOXI entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

En termes de santé publique, le fardeau induit par les nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante est modéré.

Améliorer la prise en charge globale du cancer constitue un besoin de santé publique. Dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les chimiothérapies anticancéreuses, le besoin thérapeutique est actuellement insuffisamment couvert. En revanche, à la phase aiguë, le besoin est couvert en grande partie par les molécules déjà existantes.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'ALOXI un impact sur la réduction de la morbidité liée aux nausées et vomissements aigus ou retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante, par rapport à l'ondansétron.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ALOXI dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses **modérément** émétisantes, la Commission de la Transparence considère qu'ALOXI apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron.

En prévention de nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses **hautelement** émétisantes, ALOXI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'ondansétron.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas en France de recommandation officielle pour la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. La stratégie thérapeutique repose sur des recommandations internationales présentées dans le tableau suivant.

	Chimiothérapie hautement émétisante		Chimiothérapie modérément émétisante	
	Prévention nausées et vomissements aigus	Prévention nausées et vomissements retardés	Prévention nausées et vomissements aigus	Prévention nausées et vomissements retardés
ASCO [Gralla, 1999 ⁵]	Anti-5HT ₃ + corticothérapie	- Chimiothérapies contenant du cisplatine : Corticothérapie + métoclopramide ou anti-5HT ₃ - Chimiothérapies sans cisplatine : Corticothérapie ± métoclopramide ± anti-5HT ₃	Corticoïdes	-
ASCP [Kris, 2006 ⁶]	Anti-5HT ₃ + aprépitant + corticothérapie	Corticothérapie + aprépitant	Anti-5HT ₃ + corticothérapie	aprépitant
MASCC [Kris, 2004 ⁷ ; Herrstedt, 2005 ⁸ ; Roila, 2005 ⁹]	Anti-5HT ₃ + corticothérapie + aprépitant	Corticothérapie + aprépitant	Anti-5HT ₃ + corticothérapie	Corticothérapie per os ou Anti-5HT ₃

⁵ Gralla RJ et al. Recommendations for the use of anti-emetics: evidence-based clinical practice guidelines. Journal of clinical oncology 1999; 117:2971, 1999.

⁶ Kris MG et al. American society of clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol 2006; 24: 2932-47.

⁷ Kris MG. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy Support Care Cancer 2004; 13: 85-96.

⁸ Herrstedt J. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. Support care Cancer 2005; 13: 97-103.

ESMO [ESMO,2005 ¹⁰]	Anti-5HT ₃ + corticothérapie + aprépitant	Corticothérapie + aprépitant	Anti-5HT ₃ + corticothérapie	Anti-5HT ₃ ou corticothérapie
NCCN [NCCN, 2005 ¹¹]	Aprépitant + Corticothérapie + Anti-5HT ₃ ± lorazépam		Corticothérapie + Anti-5HT ₃ (palonosétron) ± lorazépam	

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASCP : American Society for Clinical Pathology

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

En l'absence de recommandations françaises et compte tenu des données cliniques disponibles, ALOXI pourrait être utilisé en première intention comme alternative aux autres anti-5HT₃ en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes.

4.4. Population cible

La population cible doit tenir compte du nombre de cycles reçu par les patients cancéreux recevant une chimiothérapie moyennement émétisante et ceux recevant une chimiothérapie hautement émétisante.

Selon une étude épidémiologique réalisée en France en 2005 par IMS (Oncology Analyzer) à la demande de la firme, 279 302 patients atteints de cancer ont été traités par chimiothérapie. Parmi eux, 202 993 patients ont été traités par une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante. Environ 80% de ces patients auraient bénéficié d'un traitement par un sétron et/ou par l'aprépitant, soit environ **162 000 patients**.

Les patients traités par une chimiothérapie hautement émétisante suivent en moyenne 4,5 cycles de chimiothérapie et les patients traités par une chimiothérapie moyennement émétisante suivent en moyenne 5,6 cycles de traitement. Ainsi, le nombre de cycles correspondant à une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante nécessitant un traitement antiémétique par sétron peut être estimé entre **700 000 et 900 000 cycles**.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : Adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

4.5.3. Médicament d'exception

La commission est favorable au statut de médicament d'exception.

⁹ Roila F. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2005; 13: 104-108.

¹⁰ ESMO minimum clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Annals of Oncology 2005; 16: i77-i79.

¹¹ National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemetics. V1.2005

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude chez les patients traités par ALOXI dans l'indication « prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses modérément émétisantes ». Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (sexe, âge..) et leur traitement chimiothérapeutique (indication, protocole, cycles et schémas posologiques) ;
- les caractéristiques du traitement anti-émétique par ALOXI (lieu d'administration, posologie et co-prescriptions) ;
- l'impact de l'utilisation d'ALOXI sur la survenue des nausées retardées et sur leur prise en charge (consommation d'anti-émétiques, et en particulier les antagonistes des récepteurs 5-HT3).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission.