

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2012

ALOXI 250 µg, solution injectable

1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 375 482 8 1)

VIFOR PHARMA

DCI	palonosétron
Code ATC (année)	A04AA05 (Antémétiques et antinauséux)
Motif de l'examen	Inscription collectivités
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Aloxi est indiqué dans • la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses hautement émétisantes chez l'adulte, • la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses modérément émétisantes chez l'adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	22/03/2005 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2011 A Voies digestives et métabolisme A04 Antiémétiques et antinauséeux A04A Antiémétiques et antinauséeux A04AA Antagoniste de la sérotonine A04AA05 palonosétron

02 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

02.1 Médicaments

Antagonistes des récepteurs des 5HT₃

ANZEMET (Dolasétron)¹

ZOPHREN (Ondansétron)

KYTRIL (Granisétron)

NAVOBAN (Tropisétron)

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

03 CONTEXTE

La spécialité ALOXI a déjà été examinée par la Commission de la transparence le 31/01/2007 dans le cadre d'une demande d'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. La Commission avait alors donné un avis favorable à ces inscriptions.

ALOXI, à l'époque exploité par les laboratoires THERABEL LUCIEN PHARMA ET HELSINN Healthcare, n'avait par la suite jamais été inscrit sur aucune de ces 2 listes.

Depuis mars 2011, le laboratoire VIFOR Pharma en a acquis les droits d'exploitation pour la France et souhaiterait inscrire ALOXI uniquement sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités.

Pour cela, il sollicite de nouveau l'avis de la Commission quant à l'opportunité de cette seule inscription.

¹ AMM abrogée à la demande de la firme (le 27/05/2011) pour tolérance cardiaque. une analyse d'une simulation et modélisation de l'étude évaluant le rapport QT/QTc, a montré un allongement dose-dépendant des intervalles QT/QTc, PR et QRS jugé non acceptable dans l'indication AMM (lettre adressée par l'ANSM aux prescripteurs le 7 juin 2011)

L'argumentaire du laboratoire est le suivant :

« ALOXI est un **produit uniquement destiné à un usage hospitalier, pour les raisons suivantes** :

- les protocoles de chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes pour lesquelles ALOXI IV sera prescrit sont administrés par voie injectable en milieu hospitalier;
- à la différence des autres sétrons disponibles sous forme IV, ALOXI ne nécessite pas de relais en ville : une seule injection suffit. ».

Le laboratoire VIFOR Pharma n'a aucune nouvelle donnée à présenter par rapport au précédent avis de la Commission. Les données d'efficacité et de tolérance résumées ici sont donc celles fournies pour la précédente évaluation.

04 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

04.1 Indications thérapeutiques

« Aloxi est indiqué dans :

la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses hautement émétisantes chez l'adulte,

la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses modérément émétisantes chez l'adulte. ».

04.2 Posologie

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

Posologie

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.

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.

Population âgée

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Aloxi chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les patients sous hémodialyse présentant une insuffisance rénale au stade terminal.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. »

05 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

31/01/2007, demande d'inscription SS et Coll

« 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.

Intérêt de santé publique

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.

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 **haute**ment émétisantes, ALOXI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'ondansétron. »

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité et les données présentées ici sont celles détaillées dans l'avis de 2007.

Le laboratoire avait fourni à l'appui de sa demande les résultats de 3 études de non infériorité, randomisées, en double aveugle versus ondansétron ou dolasetron, selon l'étude. Les objectifs étaient :

- évaluer l'efficacité et la tolérance du palonosétron 250 µg IV ou 750 µg IV (administration unique 30 min avant la chimiothérapie, bolus de 30 secondes), en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses **modérément émétisantes** par rapport :
 - o à l'ondansétron² 32 mg IV en administration unique par perfusion de 15 minutes (étude PALO-99-03).
 - o au dolasetron³ 100 mg IV en administration unique par bolus de 30 secondes. (étude PALO-99-04).
- évaluer l'efficacité et la tolérance du palonosétron en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses **haute**ment émétisantes par rapport à l'ondansétron⁴ 32 mg IV en administration unique par perfusion de 15 minutes (étude PALO-99-05).

Critère principal de jugement :

Proportion de patients présentant une réponse complète au cours des 24h 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 comparateur était > à -15%.

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

² 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

³ 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

⁴ 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.

6.1.1 Résultats

Etude PALO-99-03

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
0 – 24 heures	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
0 – 24 heures	87,8%	70,8%	[6,9%, 27,2%]

L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure de l'intervalle de confiance 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 $\delta = -15\%$). 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).

Etude PALO-99-04

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
0 – 24 heures	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
0 – 24 heures	71,8	59,6	[-0,4%, 24,8%]

L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure de l'intervalle de confiance 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 $\delta = -15\%$).

Etude PALO-99-05

Tableau 3 : 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 = 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%]

L'étude visait à démontrer la non-infériorité. Une limite inférieure de l'intervalle de confiance 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%).

6.1.2 Conclusion

La non infériorité d'ALOXI 250 µg IV par rapport à ondansétron 32 mg IV et au dolasétron 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.

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.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

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%).

Selon les données comparatives, la tolérance a été comparable à celles des produits de référence utilisés (ondansétron ou dolasétron).

06.3 Données de prescription

Sans objet, le produit n'étant pas commercialisé.

06.4 Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique repose sur des recommandations internationales présentées dans le tableau suivant.

	Chimiothérapie hautement émétisante		Chimiothérapie modérément émétisante	
ASCO ⁵ 2011	Antagoniste des récepteurs NK1 + antagoniste des récepteurs 5HT ₃ + dexaméthasone		palonosétron + dexaméthasone +/- aprépitant Si le palonosétron n'est pas disponible, il est recommandé d'utiliser un autre antagoniste des récepteurs 5HT ₃ (de préférence granisétron ou ondansétron)	
NCCN ⁶ 2012	Antagoniste des récepteurs 5HT ₃ (palonosétron préférentiellement) + dexaméthasone + antagoniste des récepteurs NK1 +/- lorazepam +/- IPP ou antihistaminique		<u>J1 :</u> Antagoniste des récepteurs 5HT ₃ (palonosétron préférentiellement) + dexaméthasone +/- antagoniste des récepteurs NK1 pour des patients sélectionnés <u>J2 et J3 :</u> Antagoniste des récepteurs 5HT ₃ en monothérapie Ou Dexaméthasone en monothérapie Ou Antagoniste des récepteurs NK1 +/- dexaméthasone +/- lorazepam +/- IPP ou antihistaminique	
MASCC/ESMO ⁷ 2011	<i>Prévention nausées et vomissements aigus</i>	<i>Prévention nausées et vomissements retardés</i>	<i>Prévention nausées et vomissements aigus</i>	<i>Prévention nausées et vomissements retardés</i>
	Antagoniste des récepteurs 5HT ₃ + aprépitant + dexaméthasone	Dexaméthasone + aprépitant	palonosétron + dexaméthasone	dexaméthasone

ASCO : American Society of Clinical Oncology

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des données cliniques disponibles et des dernières recommandations, ALOXI peut être utilisé en première intention comme alternative aux autres anti-5HT₃ en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes.

⁵ Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Oncol Pract. 2011;7(6):395-8.

⁶ National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis (Version 1.2012). Consulté le 19/09/2012.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#antiemesis

⁷ Roila F, Herrstedt J, Gralla RJ, et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: guideline update and results of the Perugia consensus conference. Support Care Cancer. 2011;19 Suppl 1:S63-5.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 31/01/2007 n'ont pas à être modifiées.

07.1 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.

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 conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALOXI est important dans les indications de l'AMM.

07.2 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 aiguës associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses hautement émétisantes, ALOXI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'ondansétron. »

07.3 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**.

07.4 Recommandations :

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.