



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

nétupitant + palonosétron
AKYNZEO 300 mg/0,5 mg, gélule

Réévaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement chez l'adulte en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses **modérément** émétisantes.

Pour rappel, ce médicament dispose déjà d'un avis favorable au remboursement chez l'adulte en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses **hautement** émétisantes

► Quel progrès ?

Sans objet.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez l'adulte, pour prévenir les nausées et vomissements chimio-induits, le traitement doit prendre en compte le délai de survenue des nausées et vomissements, le potentiel émétisant et les doses administrées de chimiothérapie.

Les recommandations préconisent des antiémétiques associés ou non entre eux, et associés à des corticoïdes. Plusieurs médicaments peuvent être utilisés : en 1^{ère} intention des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (anti-5HT₃ ou « sétrons »), des corticoïdes (notamment la

dexaméthasone) et des antagonistes des récepteurs de type 1 aux neurokinines (NK1) (aprépitant, nétupitant).

L'ajout à la bithérapie [sétron + corticoïde] de l'aprépitant a démontré par rapport à l'absence d'aprépitant une réduction du risque de vomissements après chimiothérapie hautement (à base de cisplatine par exemple).

Place du médicament dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses MODEREMENT émétisantes

Prenant en compte à la fois les résultats et les limites de l'étude clinique ayant évalué l'efficacité d'AKYNZEO (nétupitant/palonosétron) pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes (CME) à savoir :

- l'absence de démonstration de la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au comparateur associant sétron + aprépitant (+ dexaméthasone) chez ces patients alors que le schéma de l'étude prévoyait cette analyse ;
- l'hétérogénéité de la population incluse qui comporte à la fois des patients recevant une chimiothérapie moyennement et hautement émétisante, ce qui rend notamment discutable le choix du comparateur ;
- l'absence de comparaison d'AKYNZEO à un traitement antiémétique moins agressif recommandé en cas de CME (sétron + corticoïde notamment).

La Commission considère qu'en l'état actuel des données, la place d'AKYNZEO (nétupitant/palonosétron) ne peut être précisée pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses MODEREMENT émétisantes.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la population cible à la demande du laboratoire sur la base de nouvelles données cliniques.
Indication concernée	Prévention chez l'adulte des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses MODEREMENT émétisantes ¹ .
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte à la fois les résultats et les limites de l'étude clinique ayant évalué l'efficacité d'AKYNZEO (nétipitant/palonosétron) pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses MODEREMENT émétisantes (CME) à savoir : - l'absence de démonstration de la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au comparateur associant sétron + aprépitant (+ dexaméthasone) dans cette sous population de patients inclus dans l'étude PRAKYFRA, alors que le schéma de l'étude prévoyait cette démonstration e dans le cadre d'une analyse hiérarchisée ; - l'hétérogénéité de la population incluse qui comporte à la fois des patients recevant une chimiothérapie moyennement et hautement émétisante, ce qui rend notamment discutable le choix du comparateur ; - l'absence de comparaison d'AKYNZEO à un traitement antiémétique moins agressif recommandé en cas de CME (sétron + corticoïde notamment), la place d'AKYNZEO (nétipitant/palonosétron) ne peut être précisée dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.
Population cible	Sans objet.

¹ Il s'agit de l'indication concernée par la demande de réévaluation, pour le rappel de toutes les indications de l'AMM, cf. rubrique 2. L'avis du 22 mars 2017 ayant évalué l'intérêt de ce médicament pour les chimiothérapies HAUTEMENT émétisantes n'est pas remis en cause.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation par le laboratoire exploitant de la spécialité AKYNZEO 300 mg/0,5 mg, gélule (nétupitant/palonosétron) uniquement dans l'indication suivante : « prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes ». AKYNZEO a obtenu l'AMM dans cette indication le 27 mai 2015 (procédure européenne centralisée).

Dans un avis du 22 mars 2017, la Commission a considéré que le service médical rendu était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication la mesure où sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être précisée en l'absence d'étude clinique appropriée. Le laboratoire sollicite la réévaluation du SMR de « insuffisant » à « important », sans revendication d'ASMR (ASMR V) et d'ISP, sur la base de nouvelles données cliniques.

Dans l'autre indication de cette AMM, « la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine », le SMR avait été jugé important, mais aucune amélioration du service médical rendu n'avait été reconnue (ASMR V) par rapport au traitement de référence associant un sétron, l'aprépitant et un corticoïde compte tenu des données disponibles : démonstration de non-infériorité d'AKYNZEO + dexaméthasone par rapport à l'association des antiémétiques granisétron + aprepitant + dexaméthasone et doute sur la transposabilité des données obtenues dans cette étude à la pratique et aux patients français. La demande de réévaluation ne concerne pas cette indication.

AKYNZEO associe à doses fixes deux antiémétiques : 300 mg de nétupitant, un antagoniste sélectif des récepteurs à la neurokinine 1/substance P (NK1) humains et 0,5 mg de palonosétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT3 (« sétron) ayant une forte affinité de liaison à ces récepteurs et peu ou pas d'affinité pour les autres récepteurs. AKYNZEO est administré en dose unique (une gélule de 300 mg/0,5 mg prise environ une heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie) pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés. Cette spécialité est contre-indiquée pendant la grossesse.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

AKYNZEO est indiqué chez les adultes dans :

- La prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.
- **La prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.** (objet de la demande de réévaluation)

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

Les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse moyennement (CME) ou hautement émétisantes (CHE) altèrent de façon marquée la qualité de vie. Leur survenue peut provoquer des troubles hydroélectrolytiques graves et peut perturber la poursuite du traitement anticancéreux. Leur prévention et leur traitement sont donc essentiels.

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. Pour rappel, depuis au moins 2016, les chimiothérapies combinant une anthracycline et le cyclophosphamide (AC) prescrites chez la femme ayant un cancer du sein sont classées comme chimiothérapie hautement émétisante (CHE).

En dehors du potentiel émétisant des protocoles de chimiothérapie et de la dose de chimiothérapie administrée, il existe aussi des facteurs de risque de NVCI liés aux patients : notamment risque attendu de nausées/vomissements plus élevé chez la femme, les patients âgés de moins de 55 ans, les patients anxieux et chez les patients ayant des antécédents de NVCI lors de précédentes cures de chimiothérapie.

Chez l'adulte, les recommandations^{2,3,4} préconisent comme traitement préventif des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) des antiémétiques associés ou non entre eux, et associés à des corticoïdes. Plusieurs médicaments peuvent être utilisés : en 1^{ère} intention des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (anti-5HT₃ ou « sétrons »), des corticoïdes (notamment la dexaméthasone) et des antagonistes des récepteurs de type 1 aux neurokinines (NK1) (aprépitant, nétupitant). L'ajout à l'association de la bithérapie [sétron + corticoïde] de l'aprépitant a démontré par rapport à l'absence d'aprépitant une réduction du risque de vomissements après CHE (à base de cisplatine par exemple).

Dans son avis du 22 mars 2017, la Commission avait estimé que AKYNZEO était un traitement de 1^{ère} intention en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine, et que sa place n'était pas établie en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses modérément émétisantes.

Parmi les autres antiémétiques, il est rappelé que le métoclopramide (PRIMPERAN) expose les adultes à des effets neurologiques graves et à des troubles du rythme cardiaque ce qui a conduit l'EMA à restreindre ses indications. Sa 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. La dompéridone (MOTILIUM, PERIDYS) n'a pas d'AMM dans cette indication.

Le besoin médical est donc actuellement en grande partie couvert par les alternatives disponibles.

² Hesketh P J et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. Additional information is available at www.asco.org/supportive-care-guidelines. J Clin Oncol 2020;38:2782-2797. © 2020 by American Society of Clinical Oncology.

³ MASCC/ESMO Antiemetic Guideline, Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2016 V.1.2. http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf

(Consulté en ligne le 01/09/2020).

⁴ Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support. Date maj 20/12/2017. (Consulté en ligne le 01/09/2020).

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement comparables (CCP) de AKYNZEO (nétupitant/palonosétron) sont les thérapeutiques utilisées en 1^{ère} intention chez l'adulte pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associées aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. Il s'agit de médicaments utilisés en association : les antagonistes des récepteurs de type 3 à la sérotonine (anti-5HT3 ou sétrons) et les antagonistes des récepteurs de type 1 aux neurokinines (anti-NK1). AKYNZEO est la seule spécialité associant à dose fixe un sétron et un anti-NK1.

5.1.1 Prévention chez l'adulte des nausées et vomissements aigus induits par les anticancéreux

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
ALOXI injectable (palonosétron) <i>Vifor Pharma</i>	Oui	« Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique hautement émétisante. »	31/01/2007 (inscription)	Important	CHE : ASMR V par rapport à l'ondansétron CME : ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron	Oui
EMEND, gélules (aprépitant) <i>MSD France</i>	Oui	« Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adultes. ».	28/04/2004 (inscription)	Important	CHE à base de cisplatine : (avis du 28/04/2004), combiné à une association d'un inhibiteur 5 HT-3 (ondansétron) et de dexaméthasone, ASMR III, en termes d'efficacité, par rapport à l'association sétron et corticoïde. CME (avis du 21/09/2005) : ASMR V dans la prise en charge thérapeutique.	
KYTRIL injectable et cp (granisétron) <i>Roche</i>	Oui	« Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie. »	12/06/1991 (inscription)	Important	ASMR en termes de commodité d'emploi versus ondansétron	Oui
ZOPHREN injectable (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	« Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. »	24/01/1996 (inscription)	Important	Avis du 24 janvier 1996 : progrès important en termes d'efficacité et de tolérance contre les nausées et vomissements induits par les traitements chimiothérapiques anticancéreux, notamment par rapport au métoclopramide. Cet apport est prouvé et majeur avec la forme injectable, en traitement préventif des nausées et vomissements aigus.	Oui
ZOPHREN cp, lyophilisat oral et sirop (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	« Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante. »	03/07/1996 (inscription)	Important	Avis du 3 juillet 1996 : CME ASMR IV de même que KYTRIL en termes de confort du malade (une injection évitée).	Oui
ZOPHREN suppositoire (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	« 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. »	07/04/1999/ (inscription)	Important	Avis du 7 avril 1999 : CME ASMR IV en tant que complément de gamme justifié, lorsque la voie orale n'est pas adaptée.	Oui

VOGALENE injectable (métopimazine) <i>Teva Santé</i>	Non	Prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse.	05/10/2011 (réinscription)	Important	ND	Oui
---	-----	--	----------------------------	-----------	----	-----

*classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible ; CHE : chimiothérapie hautement émétisante CME : chimiothérapie moyennement émétisante

5.1.2 Prévention chez l'adulte des nausées et vomissements retardés induits par les anticancéreux

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
ALOXI injectable (palonosétron) <i>Vifor Pharma</i>	Oui	« Prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante. »	21/11/2012	Important	CHE : ASMR V par rapport à l'ondansétron CME : ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron.	Oui
KYTRIL injectable et cp (granisétron) <i>Roche</i>	Oui	« Prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie. »	17/06/2015 (réinscription)	Important	ND	Oui
ZOPHREN cp, lyophilisat oral et sirop (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	« Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. »	06/03/2013 (réinscription)	Important	Avis du 3 juillet 1996 ASMR IV, de même que KYTRIL en termes de confort du malade (une injection évitée).	Oui
ZOPHREN suppositoire (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	« 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. »	07/04/1999 (inscription)	Important	Avis du 7 avril 1999 : CME ASMR IV en tant que complément de gamme justifié, lorsque la voie orale n'est pas adaptée.	Oui
PRIMPERAN cp, solution buvable et suppositoires (métoclopramide) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	« Prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopiques. »	21/10/2015 (réévaluation)	Modéré	ND	Oui
VOGALENE injectable (métopimazine) <i>Teva Santé</i>	Non	Prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse.	05/10/2011 (réinscription)	Important	ND	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique ND : non disponible CME : chimiothérapie moyennement émétisante

Certains glucocorticoïdes sont également indiqués, en association pour prévenir les NVCI induits par la chimiothérapie moyennement émétisante. Il s'agit des spécialités à base de bétaméthasone, dexaméthasone, prednisolone et prednisone.

NB. La spécialité VARUBY 90 mg, comprimé (rolapitant) est indiquée pour la « prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes ». Mais son AMM a été abrogée le 23 janvier 2020 à la demande du laboratoire.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de AKYNZEO (nétupitant/palonosétron) sont les médicaments cités dans le tableau, utilisés seuls ou en association (y compris avec des corticoïdes).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Autriche	Oui (collectivités)	Celle de l'AMM
Belgique	Oui	(CHE + CME/AC* + CME à haut risque)
Croatie	Oui	CHE à base de cisplatine
Danemark	Oui (collectivités)	Celle de l'AMM
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Estonie	Oui (collectivités)	CHE à base de cisplatine
Finlande	Oui	Celle de l'AMM
Grèce	Oui	Celle de l'AMM
Hongrie	Oui	CHE + CME en 2^{nde} intention
Irlande	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Celle de l'AMM
Lettonie	Oui	CHE à base de cisplatine
Lituanie	Oui	CHE + CME en 2^{nde} intention
Luxembourg	Oui	Celle de l'AMM
Norvège	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	CHE + CME/AC
Pologne	Oui	CHE à base de cisplatine
Portugal	Oui	CHE à base de cisplatine
République Tchèque	Oui	CHE et CME/AC en 2^{nde} intention
Royaume-Uni	Oui	CHE à base cisplatine (Ecosse, Pays de Galles) Celle de l'AMM (Angleterre, Irlande du Nord)
Slovénie	Oui	Celle de l'AMM
Slovaquie	Oui	CHE + AC + CME en 2^{nde} intention
Suède	Oui	Celle de l'AMM

* la chimiothérapie par anthracycline/cyclophosphamide (AC) est classée comme chimiothérapie hautement émetisante (CHE), CME : chimiothérapie moyennement émetisante.

NB. L'évaluation de l'intérêt thérapeutique d'AKYNZEO a été faite en Allemagne en 2015 : l'IQWIG (agence d'HTA allemande) a estimé qu'on ne disposait pas de données après chimiothérapie moyennement émetisante par rapport à l'association dexaméthasone + sétron ; le G-BA a conclu à

l'absence de valeur thérapeutique supplémentaire (no « added benefit ») du fait de l'absence de données pertinentes dans cette situation.

États-Unis d'Amérique : AKYNZEO a l'AMM (FDA) depuis octobre 2014 "chez l'adulte pour la *"prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of cancer chemotherapy, including, but not limited to, highly emetogenic chemotherapy."*

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22/03/2017 Inscription ville et hôpital
Indication	« AKYNZEO est indiqué chez l'adulte dans : - la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine ; - la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. »
SMR (libellé)	Important en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine. Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses <u>modérément émétisantes</u>.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine. Place non établie en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses modérément émétisantes.
ASMR (libellé)	Prenant en compte : - la démonstration de non-infériorité d'AKYNZEO + dexaméthasone par rapport à l'association des antiémétiques granisétron + aprépitant + dexaméthasone, - le doute sur la transposabilité des données obtenues dans cette étude à la pratique et aux patients français, la Commission considère qu'AKYNZEO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au traitement de référence associant un sétron, l'aprépitant, et un corticoïde, dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.
Etudes demandées	NA

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation du SMR de AKYNZEO (palonosétron + nétupitant) par le laboratoire dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse (NVCi) moyennement émétisante (CME) repose sur les données d'une nouvelle étude clinique de phase IV (PRAKYFRA-01) faite en France. Cette étude contrôlée versus ondansétron + aprépitant, randomisée, ouverte, multicentrique, a été réalisée chez 437 patients adultes devant recevoir une première cure de chimiothérapie émétisante. Son objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport à l'association ondansétron (sétron) + aprépitant (antagoniste des récepteurs NK1). La supériorité pouvait être testée en cas de non-infériorité démontrée. Tous les patients ont reçu également (« trithérapie ») un corticoïde le jour de la chimiothérapie (J1) et les deux jours suivants (J2 et J3) que la chimiothérapie soit hautement ou moyennement émétisante.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude PRAKYFRA-01

Référence	
Clinicaltrials.gov clinicaltrialsregister.eu	N° d'enregistrement : 2018-002293-44
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité d'AKYNZEO (+ corticoïde) par rapport au traitement associant granisétron + aprépitant (+ corticoïde) en termes de vomissements ou nausées et recours à un traitement de secours (réponse complète) après un cycle de chimiothérapie (0-120 heures) chez l'adulte dans la population AS (<i>per protocole</i>).
Type de l'étude	Etude de phase IV de non-infériorité multicentrique, contrôlée, randomisée en groupes parallèles versus granisétron + aprépitant + dexaméthasone, ouverte, stratifiée selon que la chimiothérapie anticancéreuse soit à base d'AC (anthracycline-cyclophosphamide) ou non.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : novembre 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 11 février 2020 Etude conduite dans 30 centres en France.
Principaux critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans - patients devant recevoir une première cure de chimiothérapie à base d'anthracycline cyclophosphamide (AC) <u>ou</u> une chimiothérapie modérément émétisante (CME) pour le traitement d'une tumeur maligne solide confirmée par l'histologie ou la cytologie. - Score de performance ECOG ≤ 2.
Principaux critères de non-inclusion	- femmes enceintes ou allaitantes ; - hypersensibilité aux principes actifs, excipients ou autres composants d'AKYNZEO ou d'aprépitant (EMEND).
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	NA.
Schéma de l'étude	Les patients ont eu une visite de screening dans les 7 jours précédant la randomisation. Au premier jour (J1), ils ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants : - groupe AKYNZEO - groupe traitement standard. Le jour 1 (à partir du début de la chimiothérapie) et jusqu'au jour 5, les patients ont rempli le carnet journalier, l'échelle visuelle analogique, le questionnaire FLIE remis par l'investigateur. Lors de la visite 3 (au 1er jour du 2ème cycle), le site investigateur a récupéré les documents remplis (carnet, échelle visuelle analogique pour les nausées, questionnaire FLIE). Le questionnaire EQ-5D a été remis au patient pour être rempli au cours de la visite. Les patients ont été suivis pendant 28 jours.

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : Groupe AKYNZEO : - association nétupitant / palonosétron (NEPA) par voie orale, 1 dose unique au jour 1, environ 1 heure avant la chimiothérapie (selon RCP) + dexaméthasone 12 mg le jour 1 et 8 mg par jour du jour 2 au jour 4 Groupe contrôle : - aprépitant 125 mg (jour 1) et 80 mg par jour (jour 2 et jour 3) par voie orale (selon RCP) + ondansétron IV 8 mg au jour 1 + dexaméthasone 12 mg le jour 1 et 8 mg par jour du jour 2 au jour 4.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal a été la proportion de patients ayant une réponse complète (RC) définie comme l'absence d'épisodes émétiques (vomissements ou nausées) et de recours à un traitement de secours sur l'ensemble de la durée du cycle 1 de chimiothérapie (0-120 heures) dans la population as treated (AS). - La non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au traitement standard a été testée selon la séquence hiérarchisée suivante : • ensemble des patients quel que soit la chimiothérapie reçue (CHE ou CME), • patients ayant reçu une CME-AC (classée comme CHE), • patients ayant reçu une CME. Dans le cadre de cette analyse hiérarchisée, la supériorité d'AKYNZEO par rapport au traitement standard a ensuite été testée selon la séquence suivante : • ensemble des patients, • patients ayant reçu une CME-AC, • patients ayant reçu une CME non AC. Il s'agit d'une analyse per protocole (PP). Une analyse de sensibilité ITT a été réalisée également.
Critères de jugement secondaires	Critères à caractère exploratoire : - réponse complète (RC) à la phase aiguë (0-24 heures) dans la population AS. - RC au cours la phase retardée (25-120 heures après la chimiothérapie) dans la population AS. - la sévérité des nausées évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) dans la population FAS. - la qualité de vie évaluée à l'aide des échelles EQ-5D et FLIE dans la population FAS. - la tolérance dans la population FAS.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon, 426 patients répartis entre les deux groupes de traitement (dont 168 patients devant recevoir une chimiothérapie à base d'AC (CHE) et 258 patients une CME (non AC), a été calculée avec les hypothèses suivantes : - une proportion attendue de RC d'environ 78% dans les deux groupes, - une marge de non-infériorité fixée à 10% sur la base d'études publiées antérieurement (Zhang 2017), - un schéma d'étude de non-infériorité avec une erreur de type I de 2,5% en unilatéral, et une taille d'échantillon suffisante pour obtenir une puissance de 80 %.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement</u> La non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au traitement contrôle a été étudiée à partir d'un modèle de régression logistique avec les facteurs de stratification (âge et sexe comme covariables) sans interaction. La non-infériorité d'AKYNZEO par rapport traitement contrôle a été jugée établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de la différence de traitement était supérieure à - 10%. Le protocole prévoyait que le calcul du nombre de sujets nécessaires soit adapté à l'évaluation de la non-infériorité dans chacune des deux sous-populations de l'étude (CME-AC et CHE-non AC) puis la supériorité selon (analyse séquence hiérarchisée).

L'estimation de l'odds Ratio ajusté et son intervalle de confiance à 95% (obtenu à partir du modèle de régression logistique) ont été convertis en une différence de pourcentage et son intervalle de confiance à 95% associé. Cet intervalle de confiance à 95 % a été obtenu en appliquant la méthode delta pour le calcul de l'erreur-standard de la différence de pourcentages. La probabilité de réponse complète au traitement a été modélisée à l'aide de la fonction de liaison logit.

Toutes les analyses de non-infériorité ont été réalisées selon la méthode décrite ci-dessus.

Lorsque les tests de non-infériorité étaient significatifs (population totale, MEC/AC et MEC/non AC), la supériorité d'AKYNZEO par rapport au traitement standard a été testée en utilisant le même modèle de régression logistique (avec un seuil de significativité $\leq 0,05$).

- Comparaison de deux ou plusieurs variables qualitatives

Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test χ^2 , du test χ^2 corrigé ou du test exact de Fisher, selon les valeurs attendues dans l'hypothèse de l'indépendance.

- Comparaison des variables qualitatives et quantitatives

Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student (test paramétrique comparant les moyennes) ou d'un test de Mann-Whitney-Wilcoxon (test non paramétrique comparant les rangs) selon la distribution de la variable d'intérêt. Des transformations pour normaliser la distribution de la variable ont été effectuées si nécessaire.

Gestion des données manquantes

Les données manquantes ont été considérées comme des échecs (absence de RC) et une analyse de sensibilité a été réalisée sur les données disponibles.

Populations d'analyse

La population *Full Analysis Set* (FAS) comprend les patients randomisés et ayant reçu un des deux traitements de l'étude. Selon le principe de l'analyse en intention de traiter, les patients sont assignés au groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés. Cette population est celle utilisée pour établir les caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base, et pour les analyses de sensibilité.

La population *per protocole* (« as treated » AS) comprend les patients de la population FAS, assignés au groupe du traitement qu'ils ont effectivement reçu jusqu'à la fin de la période de traitement (c.-à-d. jusqu'à 120 heures après le début de la chimiothérapie). La population AS a été utilisée comme analyse principale pour l'ensemble des critères d'efficacité.

Principaux amendements au protocole : NA.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 430 patients ont été randomisés : 215 patients dans le groupe AKYNZEO et 215 dans le groupe traitement contrôle dans la population AS (per protocole).

Les principales raisons d'exclusion de la population FAS ont été :

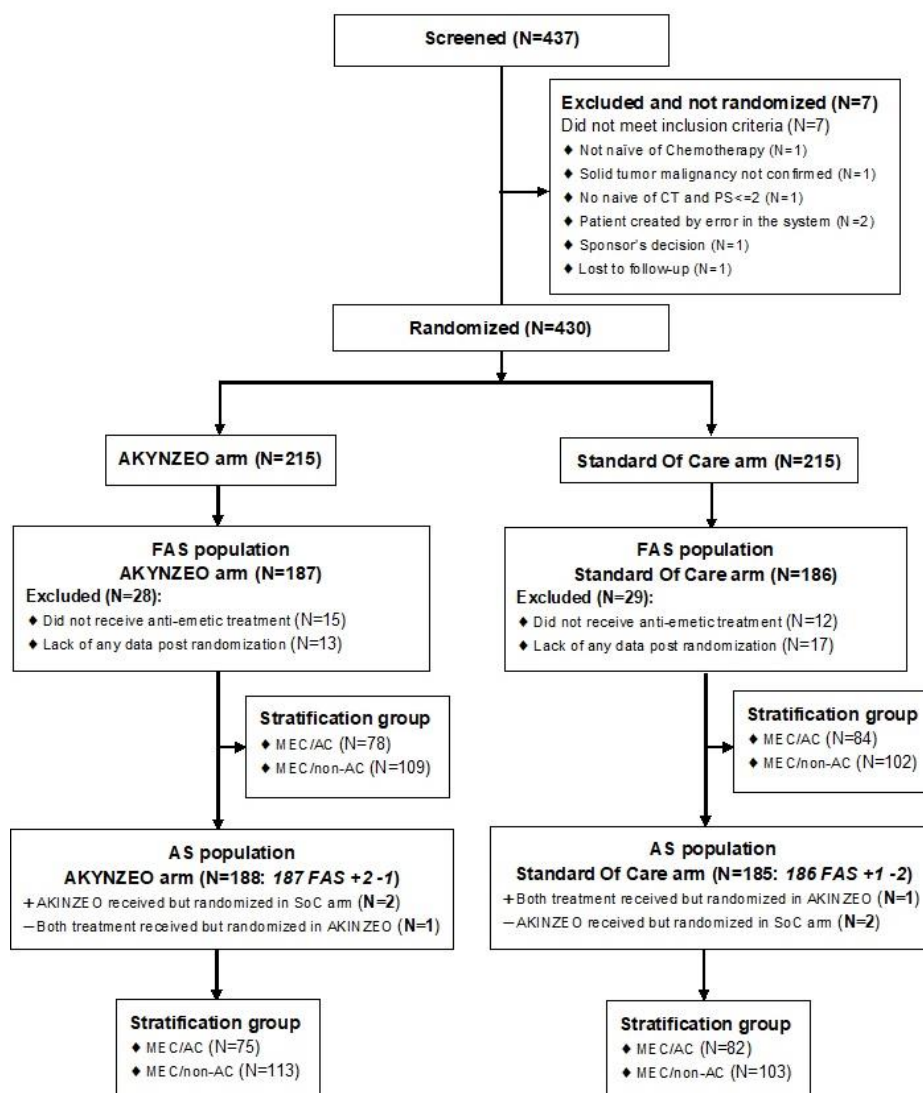
- l'absence d'administration du traitement antiémétique (N=15 dans le groupe AKYNZEO et N=12 dans le groupe contrôle),
- le manque de données après la randomisation (N=13 et N=17, respectivement).

La population AS (per protocole) comprend 188 patients dans le groupe AKYNZEO (75 patients stratifiés en CME/AC et **113 en CME/non-AC**) et 185 dans le groupe contrôle (82 stratifiés en CME/AC et **103 en CME/non-AC**).

Il n'y a pas eu de d'arrêt prématuré de l'étude.

La durée moyenne de suivi a été de 25 ± 9 jours pour les patients de la population FAS. La durée moyenne entre le cycle 1 et le cycle 2 de chimiothérapie a été de 19 ± 6 jours.

Figure 1 : disposition des patients dans l'étude PRAKYFRA-01



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients et dans les deux sous-groupes CME/AC et CME/non AC ont été similaires entre les deux groupes de traitement.

Le pourcentage de femmes a été de 68,1% et l'âge moyen des patients a été de 61 ± 12 ans [27 - 90 ans] avec un pourcentage de patients âgés d'au moins 60 ans de 55,8%.

Le cancer primitif le plus fréquent a été le cancer du sein (43,7%) qui représentait la quasi-totalité des cancers de la population traitée par CME/AC dans les 2 groupes de traitement (respectivement : 93,6% et 96,4%). A l'inclusion, la tumeur était au stade primitif dans la très grande majorité des cas dans les 2 groupes de traitement (respectivement : 93,5% et 88,1%).

Dans la sous-population CME/non AC (CME) : les cancers primitifs les plus fréquents dans les deux s de traitement (AKYNZEO et groupe contrôle) ont été le cancer gastrique (respectivement : 30,3% et 34,3%) et ceux de la catégorie "autres cancers" (respectivement : 34,9% et 31,4%). Les pourcentages de patients étant au stade d'une tumeur primitive et localement avancés étaient plus faibles dans le groupe AKYNZEO que dans le groupe contrôle (respectivement : 38,0% vs 45,5% et 14,8% vs 19,8%) et ceux de patients au stade métastatique plus élevés dans le groupe AKYNZEO que dans le groupe contrôle (respectivement : 46,3% vs 33,7%).

Tableau 1 : Etude PRAKYFRA-01 : Type de cancer traité et répartition dans la population FAS

	AKYNZEO			groupe contrôle			Population FAS
	CME/AC (N = 78)	CME/Non-AC (N = 109)	Total (N =187)	CME/AC (N = 84)	CME/Non-AC (N = 102)	Total (N =186)	Total (N = 373)
Localisation du cancer							
Cancer du sein	73 (93,6)	4 (3,7)	77 (41,2)	81 (96,4)	5 (4,9)	86 (46,2)	163 (43,7)
Cancer gastrique	0	33 (30,3)	33 (17,6)	1 (1,2)	35 (34,3)	36 (19,4)	69 (18,5)
Cancer de la tête et du cou	1 (1,3)	7 (6,4)	8 (4,3)	0	8 (7,8)	8 (4,3)	16 (4,3)
Cancer du poumon et des voies respiratoires	0	19 (17,4)	19 (10,2)	0	12 (11,8)	12 (6,5)	31 (8,3)
Cancer ovarien	1 (1,3)	6 (5,5)	7 (3,7)	0	9 (8,8)	9 (4,8)	16 (4,3)
Cancer de la vessie	0	2 (1,8)	2 (1,1)	1 (1,2)	1 (1,0)	2 (1,1)	4 (1,1)
Autre	3 (3,8)	38 (34,9)	41 (21,9)	1 (1,2)	32 (31,4)	33 (17,7)	74 (19,8)
Etendue à l'inclusion							
Tumeur primitive	72 (93,5)	41 (38,0)	113 (61,1)	74 (88,1)	46 (45,5)	120 (64,9)	233 (63,0)
Tumeur localement avancée	1 (1,3)	16 (14,8)	17 (9,2)	3 (3,6)	20 (19,8)	23 (12,4)	40 (10,8)
Maladie métastatique	4 (5,2)	50 (46,3)	54 (29,2)	6 (7,1)	34 (33,7)	40 (21,6)	94 (25,4)
Récurrence locale		1 (0,9)	1 (0,5)	1 (1,2)	1 (1,0)	2 (1,1)	3 (0,8)
Site métastatique							
Foie	1 (25,0)	26 (52,0)	27 (50,0)	0	18 (52,9)	18 (45,0)	45 (47,9)
Os	0	4 (8,0)	4 (7,4)	1 (16,7)	2 (5,9)	3 (7,5)	7 (7,4)
Cerveau	0	0	0	0	3 (8,8)	3 (7,5)	3 (3,2)
Poumon	0	16 (32,0)	16 (29,6)	1 (16,7)	6 (17,6)	7 (17,5)	23 (24,5)
Ganglions lymphatiques	0	12 (24,0)	12 (22,2)	4 (66,7)	5 (14,7)	9 (22,5)	21 (22,3)
Autres sites	1 (25,0)	13 (26,0)	14 (25,9)	1 (16,7)	6 (17,6)	7 (17,5)	21 (22,3)
Site manquant	2 (50,0)	0	2 (3,7)	0	0	0	2 (2,1)

Source : CSR de l'étude PRAKYFRA-01 – Table 3 p. 22.

Traitements reçus

Tous les patients ont reçu un antiémétique au jour 1 du cycle 1 de chimiothérapie. Pratiquement tous les patients ont reçu une association de chimiothérapies, donc une trithérapie (sétron + antagoniste des récepteurs NK1 + dexaméthasone).

Dans la population FAS, les patients randomisés dans la strate CME/AC (CHE) ont reçu les traitements attendus : cyclophosphamide et anthracycline dans respectivement 96,2% et 97,4% des cas.

Les patients randomisés dans la strate CME/non AC (CME) ont reçu dans presque tous les cas un sel de platine (groupe AKYNZEO : 94,5% ; groupe contrôle : 91,2%). Les autres chimiothérapies les plus fréquemment administrées, de manière similaire entre les 2 groupes de traitement, ont été des taxanes (environ 1/3 des cas) et de l'acide folique (plus de 20% des cas).

Tableau 2 : Chimiothérapies reçues par les patients dans la population FAS de l'étude PRAKYFRA-01 :

	AKYNZEO			groupe contrôle			FAS
	CME/AC (N = 78)	CME/Non- AC (N = 109)	Total (N =187)	CME/AC (N = 84)	CME/Non- AC (N = 102)	Total (N =187)	Total (N =383)
Association de chimiothérapies, n (%)	77 (98,7)	108 (99,1)	185 (98,9)	83 (98,8)	99 (97,1)	182 (97,8)	367 (98,4)
Cyclophosphamide	75 (96,2)	3 (2,8)	78 (41,7)	81 (96,4)	5 (4,9)	86 (46,2)	164 (44,0)
Anthracyclines	76 (97,4)	0	76 (40,6)	81 (96,4)	3 (2,9)	84 (45,2)	160 (42,9)
Epirubicine	66 (84,6)	0	66 (35,3)	74 (88,1)	2 (2,0)	76 (40,9)	142 (38,1)
Doxorubicine	10 (12,8)	0	10 (5,3)	7 (8,3)	1 (1,0)	8 (4,3)	18 (4,8)
Platines	2 (2,6)	103 (94,5)	105 (56,1)	2 (2,4)	93 (91,2)	95 (51,1)	200 (53,6)
Oxaliplatine	1 (1,3)	56 (51,4)	57 (30,5)	1 (1,2)	57 (55,9)	58 (31,2)	115 (30,8)
Carboplatine	1 (1,3)	46 (42,2)	47 (25,1)	1 (1,2)	35 (34,3)	36 (19,4)	83 (22,3)
Cisplatine	0	2 (1,8)	2 (1,1)	0	1 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,8)
Pyrimidine	0	8 (7,3)	8 (4,3)	1 (1,2)	5 (4,9)	6 (3,2)	14 (3,8)
Fluorouracil	5 (6,4)	55 (50,5)	60 (32,1)	5 (6,0)	55 (53,9)	60 (32,3)	120 (32,2)
Gemcitabine	0	6 (5,5)	6 (3,2)	1(1,2)	3 (2,9)	4 (2,2)	10 (2,7)
Capecitabine	0	2 (1,8)	2 (1,1)	0	2 (2,0)	2 (1,1)	4 (1,1)
Taxanes	1 (1,3)	36 (33,0)	37 (19,8)	1 (1,2)	33 (32,4)	34 (18,3)	71 (19,0)
Paclitaxel	1 (1,3)	24 (22,0)	25 (13,4)	0	20 (19,6)	20 (10,8)	45 (12,1)
Docetaxel	0	12 (11,0)	12 (6,4)	1 (1,2)	13 (12,7)	14 (7,5)	26 (7,0)
Acide folique	0	20 (18,3)	20 (10,7)	0	25 (24,5)	25 (13,4)	45 (12,1)
acide folique	0	20 (18,3)	20 (10,7)	0	25 (24,5)	25 (13,4)	45 (12,1)
Pemetrexed	0	6 (5,5)	6 (3,2)	0	4 (3,9)	4 (2,2)	10 (2,7)
Autres anticacéreux							
Irinotecan	1 (1,3)	15 (13,8)	16 (8,6)	0	19 (18,6)	19 (10,2)	35 (9,4)
Anticorps monoclonaux	0	14 (12,8)	14 (7,5)	0	9(8,8)	9(4,8)	23 (6,2)
Bevacizumab	0	8 (7,3)	8 (4,3)	0	6(5,9)	6(3,2)	14 (3,8)
Cetuximab	0	1 (0,9)	1 (0,5)	0	2 (2,0)	2(1,1)	3 (0,8)
Trastuzumab	0	2 (1,8)	2 (1,1)	0	0	0	2 (0,5)
Panitumumab	0	1 (0,9)	1 (0,5)	0	1 (1,0)	1 (0,5)	2 (0,5)
Pertuzumab	0	0	0	0	0	0	0
Atezolizumab	0	2 (1,8)	2 (1,1)	0	0	0	2 (0,5)
Autres							
Etoposide	0	3 (2,8)	3 (1,6)	0	5 (4,9)	5 (2,7)	8 (2,1)
Vinorelbine	0	0	0	0	1 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Mitomycine	0	0	0	0	1 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,3)

Source : CSR de l'étude PRAKYFRA-01 – Table 5 p. 24

► Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal a été la réponse complète (RC = absence d'épisode émétique (vomissements ou nausées) et de recours à un médicament de secours) pendant la durée du cycle 1 de chimiothérapie. L'analyse principale a été réalisée dans la population AS (étude de non-infériorité). Au cours du suivi :

- au moins un épisode de nausée a été rapporté par 27,9% des patients (plus fréquemment dans les sous-groupes de stratification CME/AC que dans les sous-groupes de stratification CME/Non-AC),
- au moins un épisode de vomissements a été signalé chez 9,7% des patients,
- au moins un médicament de secours a été administré à 27,1% des patients.

La RC a été atteinte chez 64,4% des patients du groupe AKYNZEO et chez 52,4% des patients du groupe contrôle de la population AS. Les taux de RC ont été plus élevés dans le groupe AKYNZEO que dans le groupe contrôle et ce dans chacune des 2 strates CME/AC et CME/Non-AC avec respectivement 46,7% vs 42,7% et 76,1% vs 60,2%.

Tableau 3 : Critère principal de jugement dans la population AS CME-AC (CHE) + CME-non AC (CME) dans l'étude PRAKYFRA-01

Critère principal de jugement	AKYNZEO + dexaméthasone	Granisétron + aprépitant + dexaméthasone	Différence du pourcentage de RC (ajustée sur la strate, l'âge et le sexe)
Réponse complète au cours du cycle 1 (0-120h) dans la population AS	64,9%	54,1%	9,2 IC95% [-2,32 ; 20,73]

RC : réponse complète

La différence du pourcentage de RC pour l'ensemble de la période (ajustée sur la strate, l'âge et le sexe) entre les groupes AKYNZEO et contrôle a été de 9,2 (IC95% [- 2,32 ; 20,73]) ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie fixée à -10. La non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au groupe contrôle a donc été établie dans la population AS.

Dans le cadre d'une analyse de sensibilité, le même test a été fait dans la population FAS. La borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie, la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au groupe contrôle a été confirmée dans la population FAS.

La non-infériorité ayant été établie dans la population globale de l'étude, conformément à la procédure séquentielle hiérarchisée, elle a été testée ensuite dans la sous-population des patients recevant une CHE (CME-AC) : la différence de pourcentage de RC pour l'ensemble de la période (ajustée sur la strate et l'âge) entre le groupe AKYNZEO et le groupe contrôle a été de 3,72 (IC95% [-12,62 ; 20,6]). La non-infériorité n'a donc pas été établie dans la sous-population des patients recevant une CHE (CMR-AC).

Ce résultat a mis fin à la procédure séquentielle de gestion du risque alpha : la non-infériorité dans la sous-population des patients recevant une CME (non AC) n'a pas été testée (non interprétable).

► Critères de jugement secondaires

Réponse complète (RC) dans l'ensemble de la population :

- à la phase aiguë : la RC a été atteinte chez 74,5% des patients du groupe AKYNZEO et chez 68,6% des patients du groupe contrôle de la population AS. La différence de pourcentage de RC pendant la phase aiguë entre les deux groupes a été de 4,83 % (IC95% [-6,01 ; 15,68]).
- Au cours de phase retardée : la RC a été atteinte chez 90,4% des patients du groupe AKYNZEO et chez 85,9% des patients du groupe contrôle de la population AS. La différence de pourcentage de RC entre les deux groupes pendant la phase retardée AKYNZEO a été de 2,64 % (IC95% [-3,35 ; 8,64])

Sévérité des nausées évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) dans l'ensemble de la population :

- le score moyen de sévérité des nausées a diminué de 1,6 (2,5) à 0,7 (1,6) entre les jours 1 et 6, avec des valeurs similaires dans les deux groupes.

Les mêmes analyses effectuées dans chaque sous-population (AC et non AC) ne permet pas de conclure à une éventuelle non-infériorité entre les deux groupes.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans la population FAS de l'étude PAKYFRA-01 dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires :

- EQ-5D : instrument standardisé pour mesurer l'état de santé général. L'état de santé est mesuré selon cinq dimensions (5D) : la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles, la douleur/la gêne et l'anxiété/la dépression. La dimension de la mobilité porte sur la capacité de la personne à marcher.
- Functional Living Index – Emesis (FLIE) : échelle spécifique mesurant la manière dont nausées et vomissements affectent la vie quotidienne (par exemple manger ou rencontrer d'autres personnes) et le retentissement sur la qualité de vie.

La QDV ayant été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes. De plus, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*. Au total et par rapport au groupe contrôle [ondansétron + aprépitant + dexaméthasone], aucun bénéfice supplémentaire en termes de qualité n'a été mis en évidence en faveur d'AKYNZEO ; la non-infériorité sur ce critère entre les deux groupes (AKYNZEO et contrôle) n'est pas non plus établie.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude PRAKYFRA-01

► Exposition

Dans cette étude, tous les patients du groupe AKYNZEO ont reçu le traitement à la dose complète (nétupitant 300 mg / palonosétron 0,50 mg). Dans le groupe contrôle, tous les patients ont reçu au moins une administration d'aprépitant (EMEND) et 89,2% ont reçu les trois administrations prévues ; 94,1% ont reçu un sétron, principalement de l'ondansétron (68,4%).

► Événements indésirables

Un total de 610 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 257 patients (68,9%). Les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI ont été similaires entre le groupe AKYNZEO et le groupe contrôle (respectivement 68,6 % et 69,2 %) tout comme dans les différentes sous-populations avec respectivement 66,7% et 67,1% pour le sous-groupe CME/AC et 69,9% et 70,9% pour CME/non AC).

La majorité de ces EI ont été de grade 1-2 dans les 2 groupes de traitement. Au moins 1 EI de grade 3 a été rapporté chez 31 patients (12,1%) : 13,2% des patients du groupe AKYNZEO et 10,9% des patients du groupe contrôle. Au moins 1 EI de grade 4 a été rapporté chez 11 patients (4,3%) : 3,9% des patients du groupe AKYNZEO et 4,7% des patients du groupe contrôle.

Au moins un événement indésirable grave (EIG) a été rapporté chez 34 patients (13,2%) avec des pourcentages similaires entre les deux groupes de traitement (14,7% et 11,7 respectivement) et dans les 2 sous-populations : CME/AC (10,0% vs 9,1%) et CME/non AC (17,7% vs 13,7%).

Les nausées ont été l'EI le plus fréquent dans la population totale avec 27,1% des patients atteints (23,4% dans le groupe AKYNZEO et 30,8% dans le groupe contrôle).

► Événements à l'origine d'un arrêt de traitement

Dans le groupe contrôle, trois événements indésirables (EI) ont entraîné une interruption du traitement (occlusion du dispositif médical, thrombocytopénie et douleur dorsale) et un EI a entraîné une réduction de la dose (pour cause de diarrhées). Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement. Dans le groupe AKYNZEO, un EI a nécessité une réduction de dose (pour cause de neutropénie) ; il n'a pas été jugé comme lié au traitement.

► Effets indésirables

Un total de 7 événements indésirables potentiellement liés aux traitements de l'étude (effets indésirables) et observés chez six patients (dont six de grade 1 et un de grade 2) ont été rapportés : Il s'agit dans le groupe AKYNZEO de trois cas de constipations, un cas de hoquet et un cas de douleur hépatique, et dans le groupe contrôle d'un cas de constipation et d'un cas de céphalée.

► Décès

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	Néant.
Risques importants potentiels	- torsades de pointes dues à l'allongement de l'intervalle QT/QTc. - syndrome sérotoninergique (lié au palonosétron). - effets tératogènes.
Informations manquantes	- effets chez les enfants.

Source : EU-RMP (version n. 2.7, 12 décembre 2019)

8.3.3 Données issues des PSUR

AKYNZEO a obtenu l'AMM dans l'Union européenne le 27 mai 2015 et le 10 Octobre 2014 aux Etats-Unis.

Tableau 4 : Exposition à AKYNZEO en postmarketing

		Nombre total d'expositions (gélule d'AKYNZEO)	Nombre de patients exposés
Exposition sur la période (10 octobre 2018 – 11 octobre 2019)	France	41 338	6 890
	Total	945 793	157 632
Exposition cumulée	France	77 085	12 848
	Total	1 970 468	328 411

Source : PSUR 10 - table 10&11 p.22-26.

Les trois SOC MedDRA (classification par discipline médicale) les plus fréquemment rapportés (données cumulées) depuis le début de la commercialisation ont été :

- les affections gastro-intestinales : les plus fréquemment rapportés ont été : nausées (59 cas spontanés et 3 sollicités), vomissements (40 cas spontanés) et constipation (23 cas spontanés et 4 sollicités).
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : les plus fréquemment rapportés ont été : inefficacité du traitement 35 cas spontanés et 7 sollicités.
- les lésions, intoxications et complications liées aux procédures : les plus fréquemment rapportés ont été : mésusage intentionnel, 11 cas spontanés (aucun grave), aucun cas sollicité.

8.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables fréquents rapportés avec AKYNZEO ont été des céphalées (3,6 %), une constipation (3,0 %) et une fatigue (1,2 %). Aucun de ces événements n'a été jugé grave. Aucun des effets indésirables fréquents n'est imputable au nétupitant, le nouveau composant de l'association fixe.

Concernant le palonosétron, le RCP précise que :

- « des cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de palonosétron 0,75 mg.
- des effets indésirables d'œdème oculaire, de dyspnée et de myalgies ont été rapportés avec le palonosétron oral, mais n'ont pas été observés au cours du développement de ce médicament. Tous ces effets indésirables ont été peu fréquents.
- de très rares cas d'anaphylaxie, de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et de choc ont été rapportés lors de l'utilisation de palonosétron intraveineux après la commercialisation. Les signes peuvent être : urticaire, prurit, angioedème, hypotension, constriction pharyngée, oppression thoracique, dyspnée, perte de conscience.
- des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés. Les signes peuvent être : tremblement, agitation, hypersudation, myoclonies, hypertonie et fièvre. »

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

- « le palonosétron pouvant augmenter le temps de transit colique, les patients ayant des antécédents de constipation ou des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration.
- comme AKYNZEO contient un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou chez les patients ayant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT.
- des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃. »

A la rubrique Interaction médicamenteuse, le RCP indique que :

- « l'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg de nétupitant avec la dexaméthasone (20 mg le jour 1, puis 8 mg deux fois par jour du jour 2 au jour 4) a augmenté significativement l'exposition à la dexaméthasone de façon temps- et dose-dépendante. Par conséquent, la dose de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec le nétupitant/palonosétron gélules.
- le nétupitant étant un inhibiteur modéré du CYP3A4, il peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, par exemple le docétaxel.

Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour détecter une augmentation de la toxicité des médicaments de chimiothérapie qui sont des substrats du CYP3A4, dont l'irinotécan. De plus, le nétupitant peut également modifier l'efficacité des médicaments de chimiothérapie qui nécessitent une activation métabolique par le CYP3A4. »

08.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT

Sans objet (pas d'étude demandée lors de la précédente évaluation).

08.5 Données d'utilisation

Les données de vente d'AKYNZEO pour la période 2017 – 2020 sont présentées dans le tableau suivant (source GERS) :

Tableau 5 : Données de vente d'AKYNZEO entre 2017 et 2020

Année	2017 (novembre – décembre)	2018	2019	2020 (janvier)
Vente (boîte)	464	39 920	44 543	4 575

Source : laboratoire.

08.6 Résumé & discussion

Sur la base des résultats d'une nouvelle étude clinique ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'AKYNZEO 300 mg/0,5 mg, gélule (nétupitant + palonosétron), le laboratoire a souhaité que le SMR d'AKYNZEO soit réévalué dans l'indication de prévention des nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) par une chimiothérapie moyennement émétisante (CME). Dans son précédent avis de mars 2017, la Commission avait considéré que le SMR d'AKYNZEO était insuffisant dans cette indication du fait de l'absence de données cliniques.

Les données d'efficacité nouvelles sont issues d'une étude de phase IV (PRAKYFRA 01) de non infériorité, ouverte, réalisée chez des patients recrutés en France, multicentrique, contrôlée, randomisée en groupe parallèles.

La population de l'étude a comporté deux sous-populations différentes de patient(e)s (stratification effectuée sur ce point ainsi que sur l'âge et le sexe) au regard du potentiel émétogène de la chimiothérapie reçue : chimiothérapie à base d'anthracycline/cyclophosphamide classée comme

hautement émétisante (CHE) ou chimiothérapie moyennement émétisante (« CME-non AC » dans l'étude).

La non-infériorité a été testée en comparaison à un protocole antiémétique unique associant un sétron (ondansétron) + aprépitant, les patients des deux groupes recevant également de la dexaméthasone. Le critère principal de jugement a été la réponse complète (RC = aucun épisode émétique ni traitement secours).

► Efficacité (dont qualité de vie)

La population AS qui correspond à la population *per protocole* a inclus 373 patients (188 randomisés dans le groupe AKYNZEO et 185 dans le groupe contrôle). La différence du pourcentage de RC pour l'ensemble de la période (ajustée sur la strate, l'âge et le sexe) entre les groupes AKYNZEO et contrôle a été de 9,2 (IC95% [- 2,32 ; 20,73]) ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie fixée à -10. La non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au groupe contrôle a donc été établie dans la population AS (regroupant patients ayant reçu une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante). Une analyse de sensibilité, dans la population FAS a confirmé la non-infériorité dans la population FAS (correspondant à la population en intention de traiter).

En revanche, dans la sous-population des patients ayant reçu une chimiothérapie hautement émétisante, la non-infériorité n'a pas été établie, ce qui a entraîné l'arrêt de la séquence hiérarchique ne permettant d'interpréter les résultats des autres analyses prévues notamment dans la sous-population des patients ayant reçu une chimiothérapie moyennement émétisante.

En termes de qualité de vie (critère secondaire exploratoire) : les résultats de l'étude PRAKYFRA-01 ne peuvent être retenus sur ce critère.

► Tolérance

Dans l'étude PRAKYFRA-01, il y a eu 610 événements indésirables (EI) rapportés chez 257 patients (68,9%). Les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI ont été similaires entre le groupe AKYNZEO et le groupe contrôle dans la population générale comme dans les deux sous-groupes CME/AC et CME/non AC.

► Discussion

L'intérêt de l'étude PRAKYFRA-01 est d'apporter des données d'efficacité pour AKYNZEO chez des patients inclus en France. Mais la portée des résultats pour réévaluer l'intérêt d'AKYNZEO en prévention des NVCI induits par une CME, objet de cette réévaluation, est limitée par les points majeurs suivants :

- l'hétérogénéité de la population incluse dans l'étude qui inclus à la fois des patients recevant une chimiothérapie moyennement et hautement émétisante ;
- le choix du comparateur associant sétron + aprépitant (+ dexaméthasone) est discutable car cette association est réservée principalement à la prévention des NVCI après une CHE ;
- la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au comparateur retenu est non établie chez les patients recevant une chimiothérapie moyennement émétisante alors que le schéma d'étude pour la tester le prévoyait ;
- le schéma d'étude ne permet pas de positionner AKYNZEO par rapport à un traitement antiémétique moins agressif recommandé en cas de CME (sétron + corticoïde notamment).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance présentées, il n'est pas attendu d'impact de AKYNZEO sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans cette indication.

En conséquence, AKYNZEO n'apporte pas de réponse au besoin médical déjà couvert en grande partie par les alternatives existantes.

08.7 Programme d'études

Le laboratoire a indiqué qu'il n'existe pas d'études en cours susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication, de nouvelle indication ou de nouvelle population dans les années à venir.

Aucun autre dosage ou forme galénique n'est prévu.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'adulte, pour prévenir les nausées et vomissements chimio-induits, les antiémétiques sont généralement utilisés en association. Chez l'adulte, l'association à dose fixe nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg (AKYNZEO, gélule) est indiquée pour la prévenir les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie **moyennement** ou hautement émétisante à base de cisplatine.

En 2017, les protocoles faisant consensus étaient les suivants après une chimiothérapie moyennement émétisante :

- à la phase aiguë (0-24h après la chimiothérapie) :
5-HT3 (dont palonosétron par voie IV) + corticoïde per os (dexaméthasone) +/- aprepitant
- à la phase retardée (jusqu'au 3^{ème} jour après la chimiothérapie) :
corticoïde (dexaméthasone) notamment pour les patients à risque ou 5-HT3 ou aprepitant (J2, J3).

Selon le laboratoire, le traitement standard émétique utilisé comme comparateur dans l'étude PRAKYFRA-01, l'association ondansétron + aprepitant (+ corticoïde), est conforme à la pratique et aux recommandations françaises (AFSOS de 2017⁵ après une chimiothérapie hautement émétisante (comme celle à base de cisplatine ou **d'anthracycline/cyclophosphamide (CME_AC dans PRAKYDRA-01)** ou après une chimiothérapie moyennement antiémétisante (**CME-non AC dans PRAKYFRA-01**). Cependant, les recommandations internationales de 2016 (ESMO/ASCC) et celles actualisées récemment par l'ASCO préconisent de différencier CME et CHE pour le choix du traitement préventif antiémétique.

Selon la mise à jour des recommandations de l'ASCO publiée en août 2020, la stratégie de prévention des NVCI en cas de CME (Moderate-emetic-risk antineoplastic agents) est désormais la suivante chez les adultes :

- **adultes traités par carboplatine avec aire sous la courbe (ASC) ≥ 4 mg/mL/ min** doivent se voir proposer une association de 3 médicaments un antagoniste des récepteurs NK1, un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et la dexaméthasone (jour 1) (qualité des preuves : élevée ; force de la recommandation: forte).
- **adultes traités par des agents antinéoplasiques à risque émétique modéré (à l'exclusion du carboplatine AUC ≥ 4 mg/mL/min)** doivent se voir proposer une combinaison de 2 médicaments d'un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et de la dexaméthasone (jour 1) (les avantages l'emportent sur les méfaits ; qualité des preuves : élevée ; force de la recommandation: forte).
- **adultes traités par cyclophosphamide, doxorubicine, oxaliplatine et d'autres agents antinéoplasiques à risque émétique modéré connu pour causer des nausées et des vomissements retardés** peuvent bénéficier d'un traitement par dexaméthasone les jours 2 à 3 (consensus informel, qualité des preuves : faible ; force de la recommandation: modérée).

⁵ AFSOS. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits NVCI Date maj 20/12/2013. (consulté le 06/01/2020).
https://www.oncopaca.org/sites/default/files/2013-12_ref_soins_support_pec_nausees_vomissements_chimio_cancer_afsos.pdf.

NB. Le VIDAL RECO (consulté le 1 septembre 2020) fait état de la stratégie suivante :

- **Prévention des vomissements aigus induits par une chimiothérapie moyennement émétisante** : sétron + corticoïde per os ou aprépitant 125 mg per os + ondansétron 16 mg per os + dexaméthasone 12 mg per os J1 puis aprépitant 80 mg per os J2 et J3.
- **Prévention des vomissements retardés induits par une chimiothérapie moyennement émétisante** : dexaméthasone (16 mg par jour) J2 à J5 après la chimiothérapie pour les patients à risque, ou encore granisétron ou ondansétron, éventuellement en association à la dexaméthasone.

Place de AKYNZEO (nétupitant + palonosétron) dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte à la fois les résultats et les limites de l'étude clinique ayant évalué l'efficacité d'AKYNZEO (nétupitant/palonosétron) pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes (CME) à savoir :

- l'absence de démonstration de la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au comparateur associant sétron + aprépitant (+ dexaméthasone) chez ces patients alors que le schéma de l'étude prévoyait cette analyse ;
- l'hétérogénéité de la population incluse qui comporte à la fois des patients recevant une chimiothérapie moyennement et hautement émétisante, ce qui rend notamment discutable le choix du comparateur ;
- l'absence de comparaison d'AKYNZEO à un traitement antiémétique moins agressif recommandé en cas de CME (sétron + corticoïde notamment),

la place d'AKYNZEO ne peut être précisée dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu dans l'indication réévaluée

▮ Les nausées et vomissements aigus et retardés induits par une chimiothérapie anticancéreuse (NVCI) 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.

▮ AKYNZEO (nétupitant + palonosétron) est un traitement préventif des nausées et vomissements chimio-induits.

▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste non établi dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. Rubrique 05 : liste des comparateurs cliniquement pertinents).

▮ La place dans la stratégie thérapeutique de AKYNZEO ne peut être précisée (cf. rubrique 09 : place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité potentielle des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) et de leur prévalence,
- la nécessité d'améliorer la prise en charge globale des patients atteints d'un cancer notamment en prévenant les NVCI mais du fait que ce besoin médical est en grande partie déjà couvert par les alternatives existantes,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer l'absence de dégradation du parcours de soins et vie en l'absence de données robuste de qualité de vie,

- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- de l'absence de réponse au besoin, actuellement en grande partie couvert par les alternatives disponibles, en l'absence de démonstration de sa non-infériorité par rapport au comparateur de l'étude et de l'absence de données versus les autres alternatives existantes, AKYNZEO (nétupitant + palonosétron) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AKYNZEO reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

La Commission maintient son avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : sans objet.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 octobre 2020 Date d'adoption : 21 octobre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	AKYNZEO (300 mg/0,50 mg), gélule plaquette aluminium de 1 gélule (CIP : 34009 300 386 2 8)
Demandeur	VIFOR FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi européenne centralisée) : 27/05/2015.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique (FIT).
Code ATC	A04AA55