

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

Nétupitant/palonosétron 300 mg/0,5 mg (Akynzeo)

(Purdue Pharma)

Indication : Administré en combinaison avec la dexaméthasone une fois par cycle dans la prévention des nausées et vomissements immédiats et tardifs associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétiques ou aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétiques non maîtrisés par un antagoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine-3 seul.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Juin 2018
Longueur du rapport :	7 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Nétupitant/palonosétron (Akynzeo)
Indication	Nétupitant/palonosétron, en combinaison avec la dexaméthasone, est indiqué comme traitement administré une fois par cycle chez le patient adulte dans : <ul style="list-style-type: none"> • la prévention des nausées et vomissements immédiats et tardifs associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétiques; • la prévention des nausées et vomissements immédiats associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétiques non maîtrisés par un antagoniste des récepteurs (AR) 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃) seul.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Gélules de 300 mg nétupitant/0,5 mg palonosétron
Date de l'avis de conformité	28 septembre 2017
Fabricant	Purdue Pharma

Sommaire

Introduction

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) sont des effets indésirables courants et pénibles des médicaments utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse qui peuvent survenir dans la phase immédiate (dans les 24 premières heures) ou tardive (dans un délai de 25 à 120 heures) qui suit l'administration de la chimiothérapie. La prévention des NVIC est un élément important chez les patients qui reçoivent de la chimiothérapie et s'effectue au moyen d'antiémétiques. Le choix du schéma antiémétique dépend du caractère émétogène de la chimiothérapie. Chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie hautement émétique (CHE), on recommande d'utiliser un antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1 (AR NK-1, p. ex., l'aprépitant) et un antagoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine-3 (AR 5-HT₃, p. ex., l'ondansétron, le granisétron), en combinaison avec la dexaméthasone. Chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie modérément émétique (CME), on recommande d'utiliser un AR 5-HT₃ en combinaison avec la dexaméthasone.

Le nétupitant/palonosétron (NEPA; Akynzeo), association d'un AR NK-1 et d'un AR 5-HT₃, est indiqué en combinaison avec la dexaméthasone comme traitement administré une fois par cycle dans la prévention des nausées et vomissements immédiats et tardifs associés à la CHE ou à la CME qui ne sont pas maîtrisés par un AR 5-HT₃ seul.

L'objectif de la présente revue consiste à recenser, à résumer et à évaluer de façon critique les effets bénéfiques et néfastes du NEPA dans la prévention des NVIC chez les patients qui reçoivent une CME ou une CHE.

Résultats et interprétation

Études retenues

Quatre études admissibles ont été répertoriées. Dans chacune, aucun des patients n'a déjà reçu de chimiothérapie. L'étude NETU 8-18 (N = 1455) est un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu, de phase III, qui compare l'efficacité et l'innocuité du NEPA à celles du palonosétron seul chez les patients qui reçoivent une CHE à base d'anthracycline/cyclophosphamide. Cet essai a été mené aux États-Unis (É.-U.), en Amérique centrale, en Amérique du Sud, en Europe et en Inde, et 97 % des patients en faisant partie ont un cancer du sein. Le critère d'évaluation principal est la réponse complète (RC, définie comme étant l'absence de vomissements sans recours à un médicament de secours) dans la phase tardive. L'étude NETU 7-07 (N = 694) est un ECR à double insu, de phase II, portant sur la détermination de la dose, qui compare également l'efficacité et l'innocuité du NEPA à celles du palonosétron seul chez les patients qui reçoivent une CHE. Cette étude a été menée en Russie et en Ukraine, et les diagnostics de cancer les plus fréquents sont ceux du poumon (27 %), de la tête et du cou (21 %) et de l'ovaire (16 %). Le critère d'évaluation principal est la RC dans l'ensemble de la période (de 0 à 120 heures). L'étude NETU 10-29 (N = 413) est un ECR à double insu, de phase IV, conçu pour évaluer l'innocuité du NEPA par rapport à celle de l'aprépitant/palonosétron (association d'un AR NK-1 et d'un AR 5-HT₃) chez des patients qui reçoivent une CME ou une CHE. Cette étude a été menée aux É.-U., en Europe et en Inde, et le diagnostic de cancer le plus courant est celui du poumon (37,4 % des patients). Cette étude évalue également la RC dans les périodes immédiate, tardive et globale. Enfin, l'étude NETU 12-07 (N = 834) est un ECR de non-infériorité, à double insu, conçu pour évaluer la non-infériorité du NEPA par rapport à l'aprépitant/granisétron (association d'un AR NK-1 et d'un AR 5-HT₃) chez des patients qui reçoivent une CHE. Cette étude a été menée en Chine, à Taïwan, en Thaïlande et en Corée du Sud, et le diagnostic de cancer le plus fréquent était celui du poumon (58 % des patients). Le critère d'évaluation principal de l'essai NETU 12-07 est la RC dans l'ensemble des phases. Dans toutes les études, les critères d'évaluation de l'efficacité (p. ex., la RC) ont été évalués à partir de journaux tenus par les patients. Ces journaux ont été examinés par le responsable de la recherche chaque jour de visite de l'étude (jours 1, 2 et 6), et ont été recueillis au jour 6. Le choix du médicament de secours a été laissé au jugement du responsable de la recherche (le médicament le plus couramment utilisé étant la métoclopramide).

Certaines préoccupations ont été exprimées au regard de la pertinence des comparateurs. En effet, les essais NETU 12-07 et NETU 8-18 comparent tous deux le NEPA au palonosétron seul chez les patients qui reçoivent une CHE. Or, les directives thérapeutiques actuelles recommandent que les patients qui reçoivent une CHE soient traités au moyen d'un AR NK-1 et d'un AR 5-HT₃ (p. ex., au Canada, aprépitant + ondansétron avec dexaméthasone). Par conséquent, vu le contexte, le palonosétron seul est susceptible de ne pas être un comparateur adéquat dans ces essais. Par ailleurs, on dispose de données limitées en ce qui a trait aux patients qui reçoivent une CME, car ceux-ci sont présents dans un essai seulement (NETU 10-29). La validité de la méthode de

détermination de l'écart de non-infériorité dans l'essai NETU 12-07 est éminemment incertaine. De plus, le recours à un journal pour noter des données relatives aux résultats fait aussi l'objet de préoccupations, car cette méthode laisse place au biais de rappel et sa fiabilité est douteuse.

Efficacité

En comparaison du palonosétron seul, le NEPA produit une plus forte proportion de patients obtenant une RC dans les phases tardive et globale. Dans l'essai NETU 12-07, le NEPA est statistiquement supérieur au palonosétron seul en ce qui a trait à la proportion de patients obtenant une RC dans la phase immédiate (différence absolue de 8,8 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 3,3 % à 14,3 %). Cependant, on n'observe aucune différence dans l'essai NETU 8-18 (différence absolue de 3,4 %; IC à 95 % de -0,1 % à 6,9 %). En comparaison d'autres associations d'un AR NK-1 et d'un AR 5-HT₃, il n'y a pas de différence dans la proportion de patients obtenant une RC avec le NEPA dans les phases tardive, immédiate ou globale. Dans l'essai NETU 12-07, le nétupitant/palonosétron s'avère non inférieur à l'aprépitant/granisétron, car la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les groupes dans la proportion de patients obtenant une RC dans la phase globale est au-dessus de l'écart de non-infériorité de -10 %. Dans la phase de prolongation sur plusieurs cycles de l'essai NETU 10-29, il n'y a aucune différence de RC dans les phases tardives ou immédiates entre le NEPA et l'aprépitant/palonosétron dans aucun des cycles. Dans l'essai NETU 8-18, le NEPA s'avère statistiquement supérieur au palonosétron au regard de la RC à la fois dans les phases immédiates et tardives des cycles 2, 3 et 4, mais pas dans les cycles 5 et 6.

La proportion de patients présentant des NVIC sans impact sur les activités quotidiennes (selon les scores de l'échelle *Functional Living Index–Emesis* [FLIE] pour la période globale) est statistiquement plus grande dans le groupe du NEPA que dans le groupe du palonosétron (différence absolue 6,3; IC à 95 % de 1,9 à 10,7) dans l'essai NETU 8-18; par contre, dans l'essai NETU 12-07, il n'y a pas de différence significative entre le NEPA et l'aprépitant/granisétron. À noter que le questionnaire FLIE ne constitue pas un outil de mesure de l'état fonctionnel du patient validé en bonne et due forme, et l'importance clinique des résultats rapportés est incertaine. Dans NETU 7-07, il y a une légère différence significative dans le taux de satisfaction générale entre le NEPA et le palonosétron évaluée à 24 heures à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm (différence moyenne de 4,26 mm; IC à 95 % de 0,65 mm à 7,87 mm) et à 120 heures (différence moyenne de 4,77 mm; IC à 95 % de 0,79 mm à 8,75 mm).

Les résultats de la comparaison de traitements indirecte fournie par le fabricant (annexe 6) montrent que le NEPA a une efficacité semblable à celle des schémas thérapeutiques triples comportant de l'aprépitant (un AR NK-1 + un AR 5-HT₃ et de la dexaméthasone) dans le cas d'une CME et d'une CHE. Toutefois, les limites importantes associées aux données utilisées ainsi que le nombre restreint de sujets étudiés font que les analyses ne sont pas robustes et comportent un degré d'incertitude élevé.

Dans la phase de prolongation sur plusieurs cycles de l'essai NETU 10-29 (annexe 4), on ne note aucune différence de RC entre le NEPA et l'aprépitant/palonosétron dans les périodes immédiates ou tardives, et ce, pour tous les cycles. Dans l'essai NETU 8-18 (annexe 4), la proportion de patients obtenant une RC dans la phase immédiate ou tardive continue d'être plus grande avec le NEPA par rapport au palonosétron, et ce, après plusieurs cycles de chimiothérapie. Aucun des deux essais n'a toutefois été conçu spécifiquement dans le but d'évaluer l'efficacité comparative du NEPA après plusieurs cycles.

Effets néfastes

Dans l'ensemble des essais, la fréquence des effets néfastes est en général semblable pour ce qui est du NEPA et des comparateurs. Les effets néfastes sont très fréquents, mais certains d'entre eux découlent de la chimiothérapie administrée aux patients. Quant à l'innocuité cardiaque du NEPA, on n'a pas relevé de problèmes à cet égard, mais la durée des études est courte. La comparaison indirecte fournie par le fabricant n'évalue pas l'innocuité comparative du NEPA par rapport aux comparateurs.

Conclusion

Selon une étude de non-infériorité et une comparaison indirecte fournies toutes deux par le fabricant, le NEPA a une efficacité semblable à celle des combinaisons actuelles d'AR NK-1/AR 5-HT₃ chez les patients qui reçoivent une CME et une CHE, et ce, dans les périodes immédiate, tardive ou globale. Il existe toutefois un certain degré d'incertitude concernant la validité de l'écart de non-infériorité utilisé dans l'essai de non-infériorité, de même qu'avec les résultats des comparaisons indirectes, en raison des limites associées aux données utilisées et du nombre restreint de sujets étudiés. Le NEPA semble avoir un profil d'innocuité dont la fréquence des effets néfastes est semblable à celle des traitements actuels fondés sur des associations AR NK-1/AR 5-HT₃. Il semble que le NEPA offre un avantage en matière de commodité d'emploi et d'adhésion au traitement, mais ces éléments n'ont pas été évalués dans aucune des études retenues. Par conséquent, sur la base des données probantes examinées dans le présent rapport, il ne semble pas que le NEPA offre une valeur clinique supplémentaire nette par rapport aux autres associations AR NK-1/AR 5-HT₃ en matière d'efficacité ou d'innocuité.

Tableau 1 : Résumé des résultats au premier cycle

Critère d'évaluation	NETU 8-18		NETU 7-07		NETU 10-29		NETU 12-07	
	NEPA (N = 724)	PALO (N = 725)	NEPA (N = 135)	PALO (N = 136)	NEPA (N = 309)	APR/PALO (N = 103)	NEPA (N = 412)	APR/GRAN (N = 416)
RC, période tardive^a								
n (%)	557 (76,9)	504 (69,5)	122 (90,4)	109 (80,1)	257 (83,2)	80 (77,7)	321 (77,9)	309 (74,3)
Différence absolue (IC à 95 %)	7,4 (de 2,9 à 11,9)		10,2 (de 1,9 à 18,6)		5,5 (de -2,8 à 15,2)		3,6 (de -2,2 à 9,4)	
NST	14		10		–		–	
RC, période immédiate								
n (%)	640 (88,4)	616 (85,0)	133 (98,5)	122 (89,7)	287 (92,9)	97 (94,2)	348 (84,5)	362 (87,0)
Différence absolue (IC à 95 %)	3,4 (de -0,1 à 6,9)		8,8 (de 3,3 à 14,3)		-1,3 (de -5,9 à 5,4)		-2,5 (de -7,3 à 2,3)	
NST	–		12		–		–	
Abandons								
n (%)	7 (1,0)	10 (1,4)	7 (4,9)	1 (0,7)	6 (1,9)	2 (1,9)	9 (2,2)	5 (1,2)
EIG								
n (%)	13 (1,8)	12 (1,7)	0	3 (2,2)	18 (5,8)	4 (3,8)	20 (4,8)	19 (4,6)
AEI								
n (%)	7 (1,0)	4 (0,6)	0	0	9 (0,6)	0	1 (0,2)	2 (0,5)
Effets néfastes notables : arythmie								
n (%)	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0	0	0	0	0

AEI = abandon pour cause d'effet indésirable; APR = aprépitant; EIG = effets indésirables graves; GRAN = granisétron; IC = intervalle de confiance; NEPA = nétupitant/palonosétron; NST = nombre de sujets à traiter; PALO = palonosétron; RC = réponse complète.

^a Période tardive = entre 24 et 120 heures après l'administration de la chimiothérapie.

^b Période immédiate = dans les 24 heures qui suivent l'administration de la chimiothérapie.

Sources : Rapports d'étude clinique NETU 8-18¹, 10-29², 12-07³ et 7-07⁴