

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

Nétupitant/palonosétron (Akynzeo — Purdue Pharma)

Indication : Dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le nétupitant/palonosétron administré en combinaison avec la dexaméthasone une fois par cycle à des patients adultes dans la prévention des nausées et vomissements immédiats et tardifs associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétiques (CHE), sous réserve du critère et de la condition qui suivent :

Critère :

- Le remboursement doit se faire de façon analogue à celui de l'aprépitant par les régimes d'assurance médicaments qui remboursent déjà l'aprépitant dans la prévention des nausées et vomissements associés aux CHE.

Condition :

- Le cout total du traitement par le nétupitant/palonosétron pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas excéder le cout total du traitement par la combinaison la moins couteuse d'un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁) et d'un antagoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃) dans la prévention des nausées et vomissements associés aux CHE.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	
Longueur du rapport :	8 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.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

Nétupitant/palonosétron (Akynzeo — Purdue Pharma)

Indication : la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le nétupitant/palonosétron administré en combinaison avec la dexaméthasone une fois par cycle à des patients adultes dans la prévention des nausées et vomissements immédiats et tardifs associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétiques (CHE), sous réserve du critère et de la condition qui suivent :

Critère

- Le remboursement doit se faire de façon analogue à celui de l'aprépitant par les régimes d'assurance médicaments qui remboursent déjà l'aprépitant dans la prévention des nausées et vomissements associés aux CHE.

Condition

Le cout total du traitement par le nétupitant/palonosétron pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas excéder le cout total du traitement par la combinaison la moins couteuse d'un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁) et d'un antagoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃) dans la prévention des nausées et vomissements associés aux CHE.

Motifs de la recommandation

- Dans un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu portant sur la détermination de la dose (NETU 7-07; N = 694), la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC) avec le nétupitant/palonosétron dans la phase immédiate des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) est statistiquement supérieure à celle du palonosétron seul, chez les patients qui reçoivent une CHE (différence absolue de 8,8 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 3,3 % à 14,3 %). Cependant, dans un ECR à double insu de phase III (NETU 8-18; N = 1455), la différence de RC dans la phase immédiate entre le nétupitant/palonosétron et le palonosétron chez les patientes ayant un cancer du sein et recevant une CHE à base d'anthracycline/cyclophosphamide n'est pas statistiquement significative (différence absolue de 3,4 %; IC à 95 % de -0,1 % à 6,9 %).
- Dans les deux essais, NETU 8-18 (différence absolue de 7,4 %; IC à 95 % de 2,9 % à 11,9 %) et NETU 7-07 (différence absolue de 10,2 %; IC à 95 % de 1,9 % à 18,6 %), la proportion de patients recevant une CHE qui obtiennent une RC dans la phase tardive est statistiquement plus grande avec le nétupitant/palonosétron qu'avec le palonosétron.
- Dans un ECR de non-infériorité, à double insu (NETU 12-07; N = 834), le nétupitant/palonosétron s'est montré 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 (NVIC immédiats et tardifs) est au-dessus de l'écart de non-infériorité de -10 % (différence absolue de 3,6 %; IC à 95 % de -2,2 % à 9,4 %) chez les patients qui reçoivent une CHE.
- Le bénéfice clinique comparatif du nétupitant/palonosétron dans la prévention des NVIC chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie modérément émétique (CME) est incertain, étant donné le corpus limité de données probantes et les populations étudiées dans les ECR retenus. Dans un sous-groupe de patients recevant une CME et faisant partie d'un ECR à double insu conçu pour évaluer l'innocuité (NETU 10-29; N = 413) et qui compare le nétupitant/palonosétron à l'aprépitant/palonosétron chez les patients recevant une CME ou une CHE, il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la proportion de patients obtenant une RC dans les phases immédiate ou tardive. Cet essai comprend des patients recevant une CME pour la première fois, et ce, à l'encontre de l'indication de Santé Canada pour le nétupitant/palonosétron selon laquelle les patients doivent avoir fait l'objet d'un traitement qui a échoué avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone. Par ailleurs, compte tenu des nombreuses limites que comporte la comparaison indirecte fournie par le fabricant, on ne peut tirer de conclusions relativement à l'efficacité et l'innocuité comparatives du nétupitant/palonosétron dans la prévention des NVIC chez les patients qui reçoivent une CME.
- Le prix indiqué par le fabricant pour le nétupitant/palonosétron est de 135 \$ par gélule à dose fixe. Une nouvelle analyse par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS portant sur l'analyse cout/utilité du fabricant donne des résultats similaires à ceux du fabricant concernant les patients qui reçoivent une CHE (c.-à-d., le

nétupitant/palonosétron/dexaméthasone est l'option dominante) d'après les données tirées d'une métaanalyse en réseau fournie par le fabricant qui indiquent un très faible gain d'années de vie ajustées selon la qualité (AVAQ) (0,0002) et peu d'économies (moins de 20 \$) par rapport à l'aprépitant/ondansétron ou au granisétron/dexaméthasone. Le PCEM a effectué une autre analyse qui indique que, en l'absence présumée d'un bénéfice différentiel, le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone est plus coûteux (de 20 \$ à 28 \$), mais pas plus efficace que l'aprépitant/ondansétron ou le granisétron/dexaméthasone. Chez les patients qui reçoivent une CME, l'analyse du PCEM en arrive à des rapports cout-utilité différentiels (RCUD) respectifs de 316 082 \$ et de 221 485 \$ par gain d'AVAQ pour le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone en comparaison de l'ondansétron/dexaméthasone et du granisétron/dexaméthasone. Par conséquent, le nétupitant/palonosétron n'est pas avantageux sur le plan du cout chez les patients qui reçoivent une CME.

À souligner

- Le CCEM note plusieurs limites aux données probantes comparatives liées au nétupitant/palonosétron, en particulier en ce qui a trait aux autres combinaisons d'antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃. En effet, les ECR ne comparent pas uniformément le nétupitant/palonosétron aux comparateurs de référence les plus appropriés pour les NVIC. Les données probantes indirectes fournies par le fabricant présentent de nombreuses limites, dont certaines, très importantes, ont trait aux données de base utilisées dans les métaanalyses en réseau. Par conséquent, il n'y a pas suffisamment de preuves démontrant la supériorité clinique du nétupitant/palonosétron par rapport aux autres combinaisons d'antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃ disponibles.

Points de discussion

- Le CCEM a discuté des bénéfices potentiels de l'administration du nétupitant/palonosétron et des limites qui y sont associées. En l'absence de commentaires acheminés à l'ACMTS par les patients, le CCEM s'est tourné vers un expert clinique détenant une expertise dans la prise en charge des NVIC. Selon cet expert, il est possible que les patients et les cliniciens perçoivent qu'une dose unique administrée par voie buccale, une fois par cycle de chimiothérapie, est un élément positif au regard de l'adhésion à la médication et de la facilité d'administration. Cependant, les essais cliniques relatifs au nétupitant/palonosétron n'ont pas été conçus pour évaluer adéquatement les effets quant à l'adhésion ou aux préférences des patients.
- Le Comité s'est interrogé également sur l'absence d'une préparation parentérale : cette absence peut-elle être un facteur qui restreint l'utilisation de la combinaison nétupitant/palonosétron dans la prévention des NVIC? Selon un expert clinique consulté par le CCEM, il est peu probable cela ait un impact négatif sur l'administration aux patients, car les autres combinaisons d'antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃ sont généralement administrés par voie buccale chez les patients adultes qui reçoivent une CHE.
- Seulement une des études examinées (NETU 10-29) a été conçue pour évaluer les effets du nétupitant/palonosétron au-delà d'un cycle de chimiothérapie. Toutefois, il s'agit essentiellement d'une étude d'innocuité du nétupitant/palonosétron, et la principale analyse de l'efficacité n'a pas été prévue pour évaluer adéquatement le nétupitant/palonosétron par rapport à l'aprépitant/palonosétron au-delà du premier cycle de chimiothérapie. L'essai NETU 8-18 porte également sur des cycles de chimiothérapie additionnels. Mais cet essai a été conçu pour analyser l'efficacité du nétupitant/palonosétron par rapport au palonosétron à la fin du premier cycle, et les comparaisons effectuées dans les cycles subséquents sont considérées comme servant à générer des hypothèses étant donné les limites des analyses, notamment la petite taille de l'échantillon à chaque cycle de chimiothérapie.

Contexte

Le nétupitant/palonosétron (Akynzeo) est un traitement combinant des antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃. Il est indiqué par Santé Canada en association avec la dexaméthasone en tant que traitement administré une fois par cycle dans la prévention des nausées et vomissements immédiats et tardifs associés aux CHE ou aux CME non maîtrisés par un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ seul. Il est offert sous forme de gélules comprenant 300 mg de nétupitant et 0,5 mg de palonosétron.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le CCEM a pris en considération les éléments d'information préparés par le PCEM : une revue systématique des ECR avec le nétupitant/palonosétron, une comparaison indirecte fournie par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du

fabricant. Le Comité a aussi pris en compte les commentaires d'un expert clinique ayant de l'expérience dans le traitement des patients éprouvant des NVIC.

Aucun groupe de défense des intérêts de patients n'a soumis de l'information sur les résultats et les enjeux importants pour les patients.

Essais cliniques

La revue systématique comprend quatre ECR à double insu. Dans chacun, aucun des patients n'a déjà reçu de chimiothérapie. Le NETU 8-18 (N = 1455) est un essai clinique randomisé (ECR) à double insu de phase III, qui compare l'efficacité et l'innocuité du nétupitant/palonosétron à celles du palonosétron seul chez des patients, dont 97 % ont un cancer du sein qui reçoivent une CHE à base d'anthracycline/cyclophosphamide. Le 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 nétupitant/palonosétron à celles du palonosétron seul chez des patients qui reçoivent une CHE. Dans cet essai, 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 NETU 10-29 (N = 413) est un ECR à double insu, de phase IV, conçu pour évaluer l'innocuité de nétupitant/palonosétron par rapport à celle de l'aprépitant/palonosétron (une combinaison d'antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃) chez des patients qui reçoivent une CME ou une CHE. Dans cet essai, le diagnostic de cancer le plus courant est celui du poumon (37,4 % des patients). Enfin, le NETU 12-07 (N = 834) est un ECR de non-infériorité, à double insu, conçu pour évaluer la non-infériorité de nétupitant/palonosétron par rapport à l'aprépitant/granisétron (une combinaison d'antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃) chez des patients qui reçoivent une CHE. Dans cet essai, le diagnostic de cancer le plus fréquent est celui du poumon (58 % des patients). Les deux essais NETU 8-18 et 10-29 étudient le premier cycle de chimiothérapie et comportent une phase de prolongation sur plusieurs cycles. Les essais NETU 7-07 et 12-07 portent sur le premier cycle de chimiothérapie seulement.

Une limite importante relevée tient à l'utilisation du palonosétron seul comme comparateur pour le nétupitant/palonosétron chez les patients qui reçoivent une CHE (à la fois dans l'essai NETU 7-07 et NETU 8-18). Or, les directives thérapeutiques actuelles recommandent que les patients qui reçoivent une CHE soient traités au moyen d'un médicament comprenant un antagoniste des récepteurs de la NK-1 et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, associés à la dexaméthasone. Par conséquent, vu le contexte, le palonosétron seul n'est pas le comparateur le plus approprié au regard du nétupitant/palonosétron. Par ailleurs, l'évaluation comparative dans la plupart des essais se limite à un seul cycle de chimiothérapie.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation ont été définis à priori dans le protocole de la revue systématique du PCEM. Le Comité s'est penché sur les suivants :

- La RC (définie comme étant l'absence d'épisodes émétiques, sans recours à un médicament de secours) dans la phase immédiate (de 0 à 24 heures après la chimiothérapie), dans la phase tardive (de 24 à 120 heures après la chimiothérapie) et dans la phase globale (de 0 à 120 heures après la chimiothérapie).
- La maîtrise totale (aucun vomissement, pas de médicament de secours et aucune nausée [nausée jusqu'à un maximum de 5 mm, tel que mesuré à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm]) durant les phases immédiate, tardive et globale.
- Une protection complète (aucun vomissement, pas de médicament de secours, pas de nausées importantes [nausée jusqu'à un maximum de 25 mm, tel que mesuré à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm]) durant les phases immédiate, tardive et globale.
- Les résultats rapportés par les patients (la satisfaction, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie du patient).

Le principal critère d'évaluation dans l'essai NETU 8-18 est la RC dans la phase tardive. Le principal critère d'évaluation dans les essais NETU 7-07 et 12-07 est la RC dans la phase globale. Le principal critère d'évaluation dans l'essai NETU 10-29 est l'innocuité et la tolérabilité (évaluées selon les événements indésirables apparus en cours de traitement).

Efficacité

- En comparaison du palonosétron seul, le traitement par le nétupitant/palonosétron se traduit par une plus forte proportion de patients obtenant une RC dans les phases tardive et globale. Dans l'essai NETU 12-07, le nétupitant/palonosétron 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 %; 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 des autres combinaisons d'antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃, il n'y a pas de différence dans la proportion de patients obtenant une RC avec le nétupitant/palonosétron dans les phases tardives, 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 nétupitant/palonosétron et l'aprépitant/palonosétron dans aucun des cycles.
- Dans l'essai NETU 8-18, la proportion de patients présentant des NVIC sans impact sur les activités quotidiennes (selon le score obtenu au questionnaire de l'échelle *Functional Living Index-Emesis* [FLIE]) est statistiquement plus grande dans le groupe nétupitant/palonosétron que dans le groupe palonosétron (différence absolue de score 6,3; IC à 95 % de 1,9 à 10,7). Par contre, dans l'essai NETU 12-07, il n'y a pas de différence significative entre le nétupitant/palonosétron 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 n'est pas claire. Dans NETU 7-07, il y a une légère différence significative entre nétupitant/palonosétron et palonosétron dans le taux de satisfaction générale 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).
- 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 nétupitant/palonosétron et l'aprépitant/palonosétron dans aucun des cycles. Dans l'essai NETU 8-18, la proportion de patients obtenant une RC dans les phases immédiate ou tardive continue d'être plus forte avec le nétupitant/palonosétron qu'avec le palonosétron après plusieurs cycles de chimiothérapie. Aucun des deux essais n'a toutefois été conçu spécifiquement dans le but d'évaluer l'efficacité comparative du nétupitant/palonosétron pendant plusieurs cycles.
- Les essais NETU 7-07 et 8-18 comparent tous deux le nétupitant/palonosétron au palonosétron seul chez des patients qui reçoivent une CHE. Cependant, les directives thérapeutiques actuelles recommandent que ces patients soient traités au moyen d'antagonistes des récepteurs de la NK-1 et des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., au Canada, aprépitant + ondansétron, et dexaméthasone). Par conséquent, vu le contexte, le palonosétron seul n'est pas 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 détermination de l'écart de non-infériorité dans 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 une certaine place au biais de rappel et sa fiabilité est incertaine.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'ensemble des essais, la fréquence des effets néfastes est en général semblable pour ce qui est du nétupitant/palonosétron et des comparateurs. Les effets néfastes sont très fréquents, mais certains d'entre eux découlent de la chimiothérapie administrée aux patients.
- Aucun problème n'a été relevé relativement à l'innocuité cardiaque du nétupitant/palonosétron. Par contre, la durée des études est sans doute trop courte pour se prononcer sur le sujet et les essais n'ont pas été conçus spécifiquement pour intégrer l'innocuité cardiaque à titre de principal critère d'évaluation.
- La comparaison indirecte fournie par le fabricant n'évalue pas l'innocuité comparative du nétupitant/palonosétron par rapport aux comparateurs.

Comparaison de traitements indirecte

Une comparaison indirecte fournie par le fabricant et basée sur des métaanalyses en réseau évalue l'efficacité comparative de la combinaison à dose fixe de nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg par rapport à différents comparateurs dans le traitement des NVIC chez des patients adultes qui reçoivent une CHE ou une CME. Les résultats des comparaisons indirectes indiquent que, en ce qui concerne la RC chez les patients qui reçoivent une CME, il n'y a pas de différence d'efficacité entre la combinaison nétupitant/palonosétron/dexaméthasone et les combinaisons aprépitant/antagoniste des récepteurs 5-HT₃/dexaméthasone ou antagoniste des récepteurs 5-HT₃/dexaméthasone, et ce, en tout temps. Chez les patients qui reçoivent une CHE, la combinaison nétupitant/palonosétron/dexaméthasone offre une efficacité semblable à celle des schémas thérapeutiques triples comportant de l'aprépitant ou du fosaprépitant en ce qui concerne la RC, la protection complète et la maîtrise totale, autant en phase immédiate que tardive ou globale. Toutefois, les limites associées aux sources de données, le nombre restreint de sujets étudiés, le manque de précision de la définition des critères d'évaluation, de même que l'impossibilité de vérifier certaines hypothèses ou d'évaluer entièrement les facteurs d'hétérogénéité chez les patients qui reçoivent une CME ou une CHE (en particulier ceux qui reçoivent une CME) font en sorte qu'on ne peut tirer aucune conclusion pratique sur l'efficacité comparative du nétupitant/palonosétron dans ces populations. De plus, l'absence d'analyse d'autres résultats cliniquement pertinents, comme la qualité de vie, la capacité fonctionnelle du patient et les événements indésirables, signifie que l'on ne peut se prononcer sur la portée clinique des résultats de l'analyse indirecte.

Cout et rapport cout/efficacité

Le nétupitant/palonosétron consiste en une association médicamenteuse à dose fixe de nétupitant et de palonosétron. Il se présente sous forme de gélule de 300 mg/0,5 mg à prise orale et doit être administré une fois par cycle de chimiothérapie. Le cout indiqué par le fabricant est de 135 \$/gélule.

Le fabricant a fourni une analyse cout/utilité selon la perspective du système de santé public canadien, où le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone est comparé à l'aprépitant, antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à prise orale (comme l'ondansétron ou le granisétron), avec dexaméthasone, chez des patients qui reçoivent une CHE, et à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à prise orale (ondansétron ou granisétron)/dexaméthasone chez des patients qui reçoivent une CME. Dans le modèle de Markov, tous les patients ont été suivis cinq jours (correspondant à la durée du cycle et à l'horizon temporel du modèle) après l'administration d'une CHE ou d'une CME. Aucun cycle de traitement subséquent n'a été modélisé. Les taux de réponse chez les patients traités par le nétupitant/palonosétron sont tirés de deux essais cliniques pivots (NETU 7-07 et NETU 8-18 pour les populations de patients recevant respectivement une CHE et une CME). Les résultats des traitements avec les comparateurs découlent d'une métaanalyse en réseau financée par le fabricant. Ce dernier rapporte que le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone domine l'aprépitant/antagoniste des récepteurs 5-HT₃/dexaméthasone (c.-à-d., le nétupitant/palonosétron est associé à plus de bénéfices et à des couts moindres) chez les patients qui reçoivent une CHE. Le fabricant rapporte également que, chez les patients qui reçoivent une CME, le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone est associé à un RCUD de 270 094 \$ par AVAQ par rapport à l'ondansétron/dexaméthasone, et de 163 948 \$ par AVAQ par rapport au granisétron/dexaméthasone.

Le PCEM relève les limites importantes suivantes dans l'analyse économique du fabricant :

- Les populations de patients des essais pivots sur le nétupitant/palonosétron ne sont pas représentatives de la population ni ne correspondent aux traitements comparateurs dont il est question dans les directives thérapeutiques actuelles. Or, ce sont ces données qui sont utilisées dans la métaanalyse en réseau et dans l'évaluation économique concernant les patients recevant une CHE ou une CME.
- Le PCEM relève plusieurs limites dans la métaanalyse en réseau fournie, ce qui restreint le degré de confiance de l'efficacité comparative du nétupitant/palonosétron/dexaméthasone par rapport à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃/dexaméthasone chez les patients qui reçoivent une CME.
- Le PCEM estime que plusieurs hypothèses associées aux données d'entrée sont teintées d'incertitude.

- La modélisation effectuée par le fabricant ne porte que sur le premier cycle d'une chimiothérapie. Le fait que les patients peuvent manifester une résistance aux antiémétiques après une utilisation prolongée n'a pas été pris en compte. Par conséquent, la généralisation des résultats du premier cycle aux cycles subséquents comporte un degré d'incertitude.

Les résultats de l'analyse du PCEM basé sur les données issues de la métaanalyse en réseau financée par le fabricant correspondent aux résultats de ce dernier dans le cas des patients qui reçoivent une CHE (c.-à-d., le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone est dominant), mais le gain d'AVAQ (0,0002) et les économies (moins de 20 \$) demeurent faibles. Chez les patients qui reçoivent une CME, les nouvelles analyses du PCEM débouchent sur un RCU de 316 082 \$ l'AVAQ gagnée pour le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone par rapport à l'ondansétron/dexaméthasone et un RCU de 221 485 \$ par AVAQ gagnée par rapport au granisétron/dexaméthasone.

Il existe toutefois un degré d'incertitude considérable en ce qui a trait à l'efficacité clinique comparative du nétupitant/palonosétron/dexaméthasone chez les populations de patients concernés, car la pratique clinique a évolué depuis les essais cliniques et les métaanalyses en réseau portant sur cette association médicamenteuse, ce qui restreint la portée des analyses économiques. Chez les patients qui reçoivent une CHE, en l'absence de bénéfice différentiel, le nétupitant/palonosétron/dexaméthasone s'avèrerait plus coûteux, mais pas plus efficace que l'aprépitant/antagoniste des récepteurs 5-HT₃/dexaméthasone.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 mai 2018

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun