



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

PALONOSÉTRON (GÉLULE)

(Aloxi — Eisai Limited)

Indication : nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le palonosétron en administration orale sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Il n'y a pas de comparaisons directes ou indirectes entre le palonosétron administré par la voie orale et un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃ en administration orale dans le traitement des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie.
2. Le palonosétron en administration orale ne satisfait pas les critères de non-infériorité par rapport au palonosétron en administration intraveineuse (IV) dans la prévention des nausées et vomissements différés occasionnés par la chimiothérapie.

Contexte :

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Santé Canada a autorisé la mise en marché du palonosétron oral dans l'indication de la prévention des nausées et vomissements aigus associés à une chimiothérapie modérément émétisante. Le palonosétron oral est offert en gélules de 0,5 mg, et la posologie recommandée dans la monographie du produit est de 0,5 mg une heure avant le début de la chimiothérapie.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) portant sur le palonosétron en administration orale, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par le groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les nausées et vomissements occasionnés par la chimiothérapie vont de symptômes d'intensité légère à des symptômes perturbant l'exécution des activités courantes. Ces nausées et vomissements peuvent entraver la poursuite de la chimiothérapie ou décourager le patient de s'y soumettre.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 20 février 2013; réunion du CCEM — le 17 avril 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 24 avril 2012

© ACMTS, 2013

page 1 sur 5

- Les traitements offerts actuellement pour prévenir les nausées et les vomissements provoqués par la chimiothérapie ne sont pas toujours accessibles ou efficaces.

Essais cliniques

L'étude méthodique englobe un ECR (PALO-03-13) à double insu évaluant la non-infériorité du médicament dans un groupe de femmes et d'hommes devant subir une chimiothérapie modérément émétisante. Les participants (N = 651) sont répartis aléatoirement dans les groupes du palonosétron oral à raison d'une seule dose de 0,25 mg, de 0,5 mg ou de 0,75 mg et du palonosétron IV à la dose de 0,25 mg, administrée avant la chimiothérapie. Ils sont également randomisés dans un rapport d'un pour un en vue de l'administration de dexaméthasone IV à raison de 8 mg ou d'un placebo apparié à la suite du palonosétron.

L'essai clinique se déroule dans 46 établissements en Europe, au Mexique et aux États-Unis. La majorité (> 70 %) des participants sont des femmes et l'âge moyen est de 56 ans. Le cancer le plus fréquent est le cancer du sein, suivi des cancers du foie et du poumon. L'indice de Karnofsky est supérieur à 90 %. Plus de la moitié des participants n'ont pas encore amorcé de chimiothérapie. L'antiémétique ponctuel, pourvu que ce ne soit pas un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, est autorisé une fois la chimiothérapie commencée.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La réponse complète à la phase aiguë — c'est-à-dire l'absence de vomissements et de recours à l'antiémétique ponctuel dans les 24 heures de la chimiothérapie.
- La réponse complète à la phase subséquente à la phase aiguë — c'est-à-dire l'absence de vomissements et de recours à l'antiémétique ponctuel dans les 24 heures à 120 heures de la chimiothérapie.
- La maîtrise totale — c'est-à-dire la réponse complète et la nausée d'intensité légère seulement.
- Les nausées, les vomissements et l'utilisation de l'antiémétique ponctuel.
- La satisfaction quotidienne générale du patient — mesurée selon une échelle visuelle analogique de 100 mm où 0 correspond à « pas du tout satisfait » et 100 à « absolument satisfait ».
- Les effets indésirables graves, les effets indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation choisi par l'essai clinique PALO-03-13 est la réponse complète à la phase aiguë. Le critère de non-infériorité du palonosétron oral par rapport au palonosétron IV déterminé au préalable consiste en une différence de -15 % dans la proportion des participants manifestant une réponse complète selon la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 98,3 %.

Résultats

Tenant compte de la posologie recommandée par Santé Canada, le CCEM s'est attardé aux résultats de la comparaison entre le palonosétron oral à la dose de 0,5 mg et le palonosétron IV à raison de 0,25 mg.

Efficacité

- Du point de vue de la proportion de patients présentant une réponse complète dans la phase aiguë, 0,5 mg de palonosétron oral se révèle non inférieur à 0,25 mg de palonosétron IV selon l'analyse des données globales (80,3 % contre 75,5 %; différence de risques [DR] : 4,8 % [IC à 98,3 % de -7,4 à 16,9]) et l'analyse prévue au protocole (76,3 % contre 70,4 %; DR : 5,9 % [IC à 98,3 % de -6,5 à 18,2]).
- En revanche, sous l'angle de la proportion de patients manifestant une réponse complète à la période subséquente, le palonosétron à la dose de 0,5 mg s'avère inférieur au palonosétron IV à raison de 0,25 mg, comme en témoigne le fait que la limite inférieure de l'IC s'étire au-delà des -15 % tant dans l'analyse des données globales (DR : -2,9 % [IC à 98,3 % de -16,3 à 10,5]) que dans l'analyse prévue au protocole (DR : -4,9 % [IC à 98,3 % de -18,6 à 8,7]).
- Des analyses exploratoires ultérieures des données globales indiquent que le palonosétron oral à la dose de 0,5 mg n'est pas inférieur au palonosétron IV sur le plan des paramètres d'intérêt secondaire que voici :
 - la proportion de patients qui n'éprouvent pas de nausée à la phase aiguë et à la période subséquente;
 - la proportion de patients qui ne vomissent pas à la phase aiguë et à la période subséquente;
 - la proportion de patients qui ne prennent pas d'antiémétique de façon ponctuelle à la phase aiguë et à la période subséquente;
 - la proportion de patients jouissant de la maîtrise complète de ces symptômes à la phase aiguë.
- Il n'y a pas de différence significative entre le palonosétron oral à la dose de 0,5 mg et le palonosétron IV à la dose de 0,25 mg quant à la satisfaction du patient.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La proportion de patients subissant un effet indésirable grave est plus grande dans le groupe du palonosétron oral que dans le groupe du palonosétron IV (6 % comparativement à 1 %). Dans le groupe du médicament administré par la voie orale, 19 effets indésirables graves sont rapportés, alors que, dans le groupe du médicament administré par la voie intraveineuse, deux effets indésirables graves sont rapportés. Un patient du groupe du palonosétron oral à 0,5 mg est décédé.
- La proportion de patients aux prises avec un effet indésirable est sensiblement la même dans les deux groupes : 47,2 % pour le médicament oral et 47,9 % pour le médicament IV. Les effets indésirables se manifestent pour la plupart au tractus gastro-intestinal et au système nerveux central.
- Personne n'a interrompu prématurément sa participation à l'essai clinique pour cause d'effets indésirables.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare le palonosétron oral et l'ondansétron oral en puisant de l'information dans deux essais cliniques portant sur la forme intraveineuse du palonosétron (PALO-99-03 et PALO-99-04). Le fabricant étudie deux scénarios de traitement des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie modérément émétisante : l'association de deux médicaments (bithérapie jumelant un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone) et l'association de trois médicaments (trithérapie formée d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃,

de la dexaméthasone et de l'aprépitant). L'horizon temporel de référence est de cinq jours afin de tenir compte de la durée moyenne d'une cure de chimiothérapie. Selon le fabricant, le palonosétron se traduit par le cout supplémentaire de 13 063 \$ l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée par rapport à l'ondansétron dans le scénario de la bithérapie et de 9 175 \$ dans le scénario de la trithérapie.

Certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- La différence de QALY entre les deux stratégies thérapeutiques est très minime (~0,001 QALY gagnée grâce au palonosétron).
- Nombre des postulats de la modélisation sont empreints d'incertitude, ce qui risque de teinter les résultats :
 - Il n'y a pas de comparaisons directes entre le palonosétron oral et l'ondansétron oral, ni de comparaisons indirectes en bonne et due forme.
 - Les données sur l'efficacité incorporées dans la modélisation proviennent d'études du palonosétron IV.
- Le cout supplémentaire tient avant tout au cout du médicament. Si l'on suppose que l'ondansétron est administré pendant deux ou trois jours comme il est d'usage dans la pratique clinique au Canada (par opposition à cinq jours comme le veut la modélisation), le rapport cout-utilité supplémentaire grimpe alors à 39 581 \$ par QALY dans la bithérapie et à 27 303 \$ la QALY dans la trithérapie.
- La modélisation suppose que le palonosétron oral est de même efficacité que le palonosétron IV. Cependant, l'essai clinique PALO-03-13 est incapable de confirmer la non-infériorité du médicament oral par rapport au médicament IV dans la prévention des nausées et vomissements à la période subséquente à la phase aigüe.
- Rien de probant ne détermine encore que le palonosétron oral est supérieur à l'ondansétron oral; donc, rien ne dit que le palonosétron ferait gagner des QALY par rapport à l'ondansétron (autrement dit, pas d'avantage clinique justifiant le cout plus élevé du palonosétron).

À 66 \$ la dose de 0,5 mg, le palonosétron oral coute plus cher que d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (29 \$ pour 100 mg de dolasétron oral et 27 \$ pour 2 mg de granisétron oral) et plus cher ou le même prix que l'ondansétron selon la durée d'utilisation (31 \$ pour 2,5 jours et 66 \$ pour 5 jours).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM souligne ce qui suit :

- L'essai clinique PALO-03-13 a exclu les patients ayant subi des nausées et vomissements d'intensité modérée à grave dus à la chimiothérapie (patients réfractaires). Ainsi, il se peut fort bien que les résultats ne soient applicables qu'aux patients qui n'ont jamais encore été soumis à la chimiothérapie et à ceux qui la tolèrent assez bien.

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'absence de données probantes sur les aspects suivants :

- Il n'y a pas de comparaisons directes ou indirectes entre le palonosétron administré par la voie orale et un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃ en administration orale.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 20 février 2013**Membres absents :**

Deux membres n'y sont pas.

Réunion du 17 avril 2013**Membres absents :**

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.