



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

PALONOSÉTRON PAR INJECTION (Aloxi IV – 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 intraveineuse sur la liste des médicaments assurés, au prix proposé dans la nouvelle présentation.

Motifs de la recommandation :

En vertu du prix confidentiel proposé dans la nouvelle présentation, le cout lié au traitement avec le palonosétron [*prix tenu confidentiel à la demande du fabricant*] est supérieur à celui du dolasétron (29 \$ pour 100 mg par voie orale), du granisétron (27 \$ pour 2 mg par voie orale) et de l'ondansétron (31 \$ pour une chimiothérapie modérément émétisante [CME] et 42 \$ pour une chimiothérapie hautement émétisante [CHE], pour une dose IV unique suivie de 2,5 jours de thérapie par voie orale). À la lumière des différences relevées dans les essais cliniques examinés sur le plan de l'administration de l'ondansétron (dose IV simple au premier jour) par rapport au modèle économique (2,5 jours de doses par voie orale), le CCEM conclut que les analyses de rentabilité dans le contexte d'une CME comme d'une CHE font preuve d'un niveau d'incertitude considérable.

Contexte :

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Santé Canada a autorisé la mise en marché du palonosétron IV dans l'indication de la prévention des nausées et vomissements aigus associés à une CME; et aux nausées et vomissements aigus associés à une CHE, dont le cisplatine à dosage élevé. Le palonosétron IV est offert sous forme de solution injectable de 0,5 mg par 5 ml. Le dosage recommandé par Santé Canada est de 0,25 mg par voie IV, 30 minutes 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 intraveineuse, 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. Le fabricant a tenu à ce que le prix du palonosétron demeure confidentiel.

Common Drug Review

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par le seul groupe de patients qui a fait suite 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
- 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'examen méthodique englobe quatre ECR parallèles, à double insu, évaluant la non-infériorité du médicament dans un groupe d'adultes devant subir une chimiothérapie. Les études PALO-99-05 (N = 667) et Yu *et al.* (N = 208) sont menées auprès de patients subissant une CHE, alors que les études PALO-99-03 (N = 570) et PALO-99-04 (N = 592) sont menées auprès de patients subissant une CME. Les études PALO procèdent à la comparaison du palonosétron IV donné à la dose de 0,25 mg ou de 0,75 mg à 32 mg d'ondansétron IV (PALO-99-03 et PALO-99-05) ou 100 mg de dolasétron IV (PALO-99-04). Dans l'étude de Yu *et al.*, le palonosétron IV à raison de 0,25 mg est comparé au granisétron IV à raison de 3 mg.

Les études PALO se déroulent en Amérique du Nord et dans divers pays de l'Europe, alors que l'étude de Yu *et al.* se déroule exclusivement en Chine. PALO-99-03 et PALO-99-04 comprennent une proportion élevée de femmes (> 70 %) alors que l'étude de Yu *et al.* est principalement composée d'hommes (> 60 %). Les participants à l'étude PALO-99-05 100 sont des hommes et des femmes en parts égales. L'âge moyen se situe entre 50 et 56 ans pour l'ensemble des essais. L'indice de Karnofsky de toutes les études est supérieur à 87 %. Environ 40 % à 60 % des patients n'avaient pas subi de chimiothérapie préalablement aux essais. On autorise le recours à des médicaments antiémétiques ponctuels après le commencement de la chimiothérapie

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 (tardive) — 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.

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 15 mai 2013

© ACMTS, 2013

Page 2 sur 6

Le principal critère d'évaluation choisie tous les essais cliniques est la réponse complète à la phase aiguë suite aux CME ou aux CHE. Dans le cas des essais PALO, les critères de non-infériorité du palonosétron IV par rapport au groupe comparateur établis au préalable (c.-à-d. l'ondansétron, le granisétron ou le dolasétron) consistent en une différence de -15 % de la proportion des participants manifestant une réponse complète selon la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatérale à 97,5 %. Dans l'essai réalisé par Yu *et al.*, le critère de non-infériorité consiste en une différence de -10 % de la proportion des participants manifestant une réponse complète selon la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatérale de 95 %.

Résultats

En vertu de la posologie recommandée par Santé Canada, le CCEM s'est attardé aux résultats du palonosétron IV à raison de 0,25 mg.

Efficacité

Chimiothérapie modérément émétisante :

- Du point de vue de la proportion de patients présentant une réponse complète dans la phase aiguë, les analyses par protocole révèlent que le palonosétron est supérieur à l'ondansétron (différence de risques [DR] de 17 %; [IC à 97,5 %: 6,9 à 27,2]) dans le PALO-99-03 et non inférieur au dolasétron (DR [IC à 97,5 %] de 12,2 [-0,4 à 24,8]) dans le PALO-99-04.
- Du point de vue de la proportion de patients présentant une réponse complète dans la période subséquente, le palonosétron se révèle supérieur à l'ondansétron (DR [IC à 97,5%] de 19 % [7,5 à 30,3]) et au dolasétron (DR [IC à 97,5 %] de 15,3 % [3,4 à 27,1]).
- Moins de patients éprouvent des nausées, des vomissements, ou demandent un antiémétique ponctuel suite à la prise du palonosétron dans la phase aiguë et subséquente par rapport à l'ondansétron ou au dolasétron (portée statistique non signalée).
- On a constaté une qualité de vie significativement supérieure du point de vue statistique au cours de la période de 24 à 96 heures avec l'administration du palonosétron comparativement à l'ondansétron ou au dolasétron.

Chimiothérapie hautement émétisante :

- Le palonosétron se révèle non inférieur à l'ondansétron du point de vue de la proportion de patients présentant une réponse complète dans la phase aiguë, en vertu des analyses selon le protocole (69 % contre 63 %; DR [IC à 97,5 %] de 5,9 % [-5,4 à 17,3]) et par intention de traiter (DR [IC à 97,5 %] de 2,2 [-8,8 à 13,1]).
- Le palonosétron se révèle non inférieur au granisétron du point de vue de la proportion de patients présentant une réponse complète dans la phase aiguë, en vertu de l'analyse par intention de traiter (83 % contre 72 %; DR [IC à 95 %] de 11 % [1,11 à ∞]). Il n'y a pas d'analyse par protocole.
- Du point de vue de la réponse complète, le palonosétron se révèle non inférieur au granisétron dans la phase aiguë de même que dans chacun des trois jours suivants.
- Moins de patients du groupe de palonosétron éprouvent des nausées, des vomissements, ou demandent un antiémétique ponctuel lors de la phase aiguë comparativement au groupe d'ondansétron (portée statistique non signalée).

- Le taux de satisfaction des patients prenant le palonosétron et l'ondansétron est sensiblement le même.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La proportion de patients éprouvant au moins un effet indésirable est sensiblement la même dans le groupe de palonosétron et les groupes comparateurs. Les effets indésirables se manifestent pour la plupart au tractus gastro-intestinal et au système nerveux central.
- La proportion de patients éprouvant au moins un effet indésirable grave est supérieure dans le groupe de dolasétron comparativement au palonosétron (5 % contre 2 %) et comparable dans le groupe de palonosétron et d'ondansétron.
- Les cas d'abandon pour cause d'effets indésirables sont rares dans chacune des études (c.-à-d. moins de 1 %).

Cout et rentabilité

Le fabricant a proposé un prix réduit confidentiel s'élevant à [prix tenu confidentiel à la demande du fabricant] pour le palonosétron, lors de la période d'embargo.

L'analyse cout-utilité du fabricant compare le palonosétron à l'ondansétron en puisant de l'information dans trois essais cliniques (PALO-99-03 et PALO-99-04 pour la CME, et PALO-99-05 pour la CHE). L'horizon temporel de référence du modèle est fixé à cinq jours afin de tenir compte de la durée moyenne d'un cycle de chimiothérapie. Les analyses ayant trait à la CME et à la CHE sont réalisées séparément. Par ailleurs, le fabricant étudie deux scénarios de traitement des nausées et des vomissements provoqués par la CME et la CHE : 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). Le fabricant a postulé que le cout du traitement se rapporterait à une dose de palonosétron IV suivie de 2,5 jours de traitement avec de l'ondansétron par voie orale, conformément à la pratique clinique. Dans le cas de la CME, le fabricant estime que le palonosétron se traduit par un cout supplémentaire de 38 135 \$ (bithérapie) et de 27 489 \$ (trithérapie) par année de vie pondérée par la qualité (QALY) par rapport à l'ondansétron. Dans le cas de la CHE, le fabricant estime que le palonosétron se traduit par un cout supplémentaire de 38 135 \$ (bithérapie) et de 27 489 \$ (trithérapie) par année de vie pondérée par la qualité (QALY) par rapport à l'ondansétron.

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

- La voie d'administration de l'ondansétron (dose intraveineuse simple au premier jour) et le modèle économique (2,5 jours de traitement par voie orale) diffèrent selon les ECR examinés. Ceci soulève des questions sur l'exactitude relative de l'efficacité du palonosétron par rapport à l'ondansétron dérivée du modèle. Il est possible que l'incorporation au modèle des couts rattachés à l'ondansétron par voie orale, en l'absence d'autres avantages cliniques, ait introduit un biais en faveur du palonosétron au point de vue de la rentabilité
- L'écart estimé de QALY entre les traitements est extrêmement faible (environ 0,001 QALY gagnée avec le palonosétron).
- Au sujet de la CME, des doutes subsistent quant à l'efficacité clinique. Si l'on suppose une efficacité équivalente dans la phase subséquente, le rapport cout-utilité différentiel passe respectivement à 304 330 \$ et à 88 104 \$ par QALY pour la bithérapie et la trithérapie.

- Au sujet de la CHE, si l'on suppose une efficacité équivalente (non-infériorité) autant dans la phase aiguë que dans la phase subséquente, le cout différentiel par QALY passe à 1 748 000 \$ et à 1 199 377 \$, respectivement, pour la bithérapie et la trithérapie.

Le cout du traitement au palonosétron (*[prix tenu confidentiel la demande du fabricant]*) est supérieur au dolasétron (29 \$ par 100 mg, pris oralement), au granisétron (27 \$ par 2 mg, pris oralement) et à l'ondansétron, qui varie selon la durée (de 31 \$ pour 2,5 jours de CME à 91 \$ pour 5 jours de CHE).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM souligne ce qui suit :

- L'estimation de l'efficacité telle que rapportée dans les essais cliniques examinés pourrait ne pas bien refléter la réalité de la pratique clinique actuelle pour les raisons suivantes :
 - On procède habituellement à une répétition de traitement avec l'ondansétron aux jours deux et trois en raison de la courte demi-vie de cette substance. Un régime qui permet des doses répétées d'ondansétron pourrait avoir réduit les écarts observés dans les essais cliniques examinés en lien avec la nausée et les vomissements tardifs provoqués par la chimiothérapie. Par conséquent, l'incertitude plane sur la capacité d'étendre à la pratique clinique les constatations de non-infériorité en trait à la nausée et aux vomissements tardifs provoqués par la CHE (étude PALO-99-05) et de supériorité en trait aux malaises provoqués par la CME (PALO-99-03 et PALO-99-04).
 - L'usage de la dexaméthasone dans les essais examinés n'est pas normalisé. Dans les études PALO, on autorise l'administration concomitante d'un corticostéroïde; or, aucun des patients de l'étude PALO-99-03 n'a reçu de corticostéroïde et seulement 6 % des patients de l'étude PALO-99-04 en ont reçu un. Le taux d'usage est supérieur dans l'étude PALO-99-05; environ 60 % des patients y ont reçu un corticostéroïde.
 - Dans les études PALO (PALO-99-03, PALO-99-05 et PALO-99-04), on y exclut les patients ayant préalablement éprouvé de la nausée et des vomissements de modérés à graves provoqués par des cycles de chimiothérapie (c.-à-d. les patients réfractaires). Ainsi, il se peut que les résultats ne puissent être étendus qu'aux patients n'ayant jamais subi de chimiothérapie et qu'à ceux présentant une meilleure tolérance à celle-ci.
- Le médicament donné au groupe comparateur de l'étude PALO-99-04 (le dolasétron IV à raison de 100 mg) n'est pas offert au Canada.

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, Mme Cate Dobhran et M. Frank Gavin

Absences :

Le 20 février 2013 : deux membres du CCEM sont absents de la réunion.

Le 17 avril 2013 : aucune

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 cliniques et pharmacoéconomiques, 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.