

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 mars 2017

*Date d'examen par la Commission : 8 mars 2017****nétipitant + palonosétron*****AKYNZEO 300 mg/0,5 mg, gélule**

B/1 gélule (CIP : 34009 300 386 2 8)

Laboratoire VIFOR FRANCE

Code ATC	A04AA05 (antiémétique, antinauséeux ; antagoniste de la sérotonine 5-HT3 ou « sétron » en association)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 modérément émétisantes.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 27 mai 2015 (procédure centralisée, pays rapporteurs : Irlande + France)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A04 Antiémétiques et antinauséux A04A Antiémétiques et antinauséux A04AA Antagoniste de la sérotonine A04AA55 Palonosétron en association

02 CONTEXTE

AKYNZEO associé à dose fixe deux antiémétiques administrés par voie orale :

- le palonosétron à la dose de 0,5 mg, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine,
- le nétupitant à la dose de 300 mg, un nouvel antagoniste des récepteurs NK₁.

Il est indiqué chez l'adulte en prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NPCI) hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine ou moyennement émétisante (CME).

Le palonosétron est déjà disponible sous forme injectable (ALOXI 250 µg, solution injectable) pour la prévention des NPCI à la phase aiguë après une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) et après une chimiothérapie moyennement émétisante.

A noter que l'instruction du dossier a été suspendue à la demande du laboratoire le 03/03/2016. Le laboratoire a complété le dossier initial en ajoutant les données d'une étude clinique devant permettre de « mieux positionner la place d'AKYNZEO dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits (NPCI) ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »

04 POSOLOGIE

« Une gélule de nétupitant/palonosétron 300 mg/0,5 mg doit être administrée environ une heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie. La dose recommandée de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec AKYNZEO.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. La prudence s'impose en cas d'utilisation de ce médicament chez les patients âgés de plus de 75 ans en raison de la longue demi-vie des substances actives et de l'expérience limitée dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. [...] La pharmacocinétique du palonosétron ou du nétupitant n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse et il n'existe pas de données concernant l'efficacité ou la sécurité d'AKYNZEO dans cette population. Par conséquent, son utilisation chez ces patients doit être évitée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score 5 à 8 de Child-Pugh). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score ≥ 9 de Child-Pugh) sont limitées. L'exposition au nétupitant pouvant être augmentée en cas d'insuffisance hépatique sévère, AKYNZEO doit être utilisé avec précaution chez ces patients. »

AKYNZEO est contre-indiqué pendant la grossesse.

05 BESOIN MEDICAL

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.

Chez l'adulte, plusieurs médicaments peuvent être utilisés : antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (sétron), corticoïde (dexaméthasone) et antagoniste des récepteurs NK1 (aprépitant).

Parmi les autres antiémétiques, 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. La 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.

Chez l'adulte, les recommandations internationales préconisent d'utiliser les antiémétiques généralement en association pour prévenir les nausées et vomissements chimio-induits (**NVCI**).

Le besoin thérapeutique est couvert en grande partie par les traitements prophylactiques existants.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ALOXI injectable (palonosétron) Vifor Pharma	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) MSD France	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) Roche	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) GlaxoSmithKline	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 chimiothérapeutiques 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) GlaxoSmithKline	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) GlaxoSmithKline	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) Teva Santé	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

6.1.2 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 antimitotiques. »	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 utilisés, en association pour prévenir les NVCI induits par la chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante. Il s'agit des spécialités à base de bétaméthasone, dexaméthasone, prednisolone et prednisone.

Conclusion :

Les comparateurs cliniquement pertinents d'AKYNZEO sont ceux cités dans les tableaux.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge d'AKYNZEO en Europe :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	
Autriche	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Oui	Celle de l'AMM
Danemark	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Finlande	Oui	Celle de l'AMM
Irlande	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Celle de l'AMM
Norvège	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours	
Royaume-Uni	Oui	Uniquement pour les CHE à base de cisplatine (Ecosse, Pays de Galles)
Slovénie	Oui	Celle de l'AMM
Slovaquie	Oui	Celle de l'AMM
Suède	Oui	Celle de l'AMM

NB. AKYNZEO a obtenu aux Etats-Unis d'Amérique une AMM chez l'adulte pour la prévention des NVCI chimio-induits depuis le mois d'octobre 2014, dans l'indication : "*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.*"

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande initiale d'inscription dans la prévention des NVCI chez l'adulte (octobre 2015), le laboratoire a fourni cinq études cliniques :

- trois études ont évalué l'association à dose fixe de nétupitant et de palonosétron, dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés induits par une CHE ou une CME :
 - une étude de phase II de recherche de dose NETU-07-07¹ a comparé l'efficacité de l'association nétupitant (100 mg, 200 mg ou 300 mg) + palonosétron oral 0,50 mg à celle du palonosétron oral 0,50 mg seul chez des patients recevant une CHE à base de cisplatine. Cette étude comprenait également à titre exploratoire un bras de patients traités par l'association libre aprépitant + ondansétron IV.
 - une étude de phase III NETU-08-18² a comparé l'efficacité de l'association nétupitant 300 mg/palonosétron 0,50 mg à celle du palonosétron 0,50 mg seul chez des patients recevant une CME à base d'anthracycline et cyclophosphamide.

Ces deux études sont prises en compte dans l'évaluation de l'efficacité de l'association fixe nétupitant et palonosétron.

¹ Hesketh PJ et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Annals of Oncology* 2014;25:1340-6.

² Aapro M et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology* 2014;25:1328-33.

- une étude de phase III NETU-10-29 a comparé la tolérance de l'association nétupitant 300 mg / palonosétron oral 0,50 mg à celle de l'association aprépitant + palonosétron oral 0,50 mg chez des patients recevant des cycles répétés d'une chimiothérapie anticancéreuse (CHE ou CME).
- deux études de phase III ont établi la non-infériorité en termes d'efficacité, du palonosétron per os 0,50 mg par rapport au palonosétron par voie IV 0,25 mg (ALOXI) :
 - étude PALO-10-013 chez des patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine ;
 - étude PALO 03-134 chez des patients recevant une chimiothérapie moyennement émétisante (CME). A noter que cette étude n'a pas été prise en compte dans le rapport d'évaluation européen.

Ces 3 études sont prises en compte dans l'évaluation de la tolérance.

Nouvelles données cliniques déposées par le laboratoire (octobre 2016)

- étude de phase III (étude NETU 12-07), non publiée, qui avait pour objectif d'établir la non-infériorité en termes d'efficacité de l'association fixe nétupitant 300 mg/palonosétron oral 0,50 mg (+ dexaméthasone) par rapport à celle de l'association libre aprépitant + sétron (+ dexaméthasone) chez des patients asiatiques recevant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine.

08.1 Efficacité

8.1.1 CHE à base de cisplatine

8.1.1.1 Etude NETU-07-07

	Méthodologie de l'étude NETU-07-07
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de trois doses orales de nétupitant (100 mg, 200 mg et 300 mg) en association fixe avec le palonosétron oral 0,50 mg à celle du palonosétron oral 0,50 mg dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante (HEC) à base de cisplatine. Les patients ont également reçu de la dexaméthasone par voie orale (DEX).
Méthode	Etude de phase II de recherche de dose, randomisée, comparative versus placebo, double aveugle. NB. Un bras « contrôle » a été constitué pour recevoir l'association ondansétron (voie IV) + dexaméthasone (per os) + aprépitant (per os).
Population étudiée	Adulte (> 18 ans) n'ayant pas été traités par anticancéreux et recevant un premier cycle d'une chimiothérapie anticancéreuse à base de cisplatine (dose ≥ 50 mg/m ²) administrée en 1 à 4 heures.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adulte (> 18 ans) naïfs de chimiothérapie cytotoxique - Patients recevant un premier cycle d'une chimiothérapie anticancéreuse à base de cisplatine (dose ≥ 50 mg/m²) pour une tumeur maligne solide. - index de Karnofsky $\geq 70\%$.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients devant recevoir une CME ou une CHE du jour 2 au jour 5 suivant l'administration de cisplatine. - Patients ayant eu des vomissements, haut-le-cœur, ou nausée (autre que légère) dans les 24 heures précédant le jour 1.
Groupes de traitement	Bras P050 : J1 : palonosétron per os (PAL) 0,50 mg + DEX 20 mg + placebo. J2, J3, J4 : DEX 16 mg (en 2 prises de 8 mg).

³ Karthaus M et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). Support Care Cancer 2015; 23:2917-23.

⁴ Boccia R. et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. Support Care Cancer 2013;21:1453-60.

	<p>Bras N100/P050 : J1 : nétupitant 100 mg + PAL 0,50 mg + DEX 12 mg. J2, J3, J4 : DEX 8 mg (en 2 prises de 4 mg).</p> <p>Bras N200/P050 : J1 : nétupitant 200 mg + PAL 0,50 mg + DEX 12 mg. J2, J3, J4 : DEX 8 mg (en 2 prises).</p> <p>Bras N300/P050 : J1 : nétupitant 300 mg + PAL 0,50 mg + DEX 12 mg. J2, J3, J4 : DEX 8 mg (en 2 prises).</p> <p>Bras (à visée exploratoire) : APR + OND : J1 : aprépitant per os (APR) 125 mg + ondansétron (OND) 32 mg IV + DEX 12 mg. J2, J3 : APR 80 mg + DEX 8 mg (en 2 prises). J4 : DEX 8 mg (en 2 prises)</p> <p>Durée de suivi prévue pour le 1^{er} cycle de chimiothérapie de 22 jours.</p>
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Entre le 04 février 2008 et le 22 novembre 2008 - 44 centres (Russie : 29 ; Ukraine : 15) (aucun patient inclus en France)
Traitement associé	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antiémétique de secours
Critère de jugement principal	<p>Dans la population FAS : proportion de patients ayant une réponse complète (RC) définie comme l'absence de vomissements ou de recours à un traitement antiémétique de secours entre 0 et 120 heures après l'administration d'un cycle de CHE à base de cisplatine (T0).</p> <p>Seuls les résultats obtenus à la dose de l'AMM (300mg de nétupitant /0,5 mg de palonosétron) seront présentés ci-après.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Après un cycle de CHE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une réponse complète : <ul style="list-style-type: none"> o entre 0 et 24 heures (phase aiguë) après T0. o entre 25 et 120 heures (phase retardée) après T0.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille d'échantillon a été estimée à 680 patients également distribués dans les cinq groupes de traitement (soit 136 patients par groupe).</p> <p>Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse complète de 70% dans le bras nétupitant/palonosétron et de 50% dans le groupe palonosétron 0,50 mg ; - risque alpha de 1,66% (test unilatéral prenant en compte le nombre de comparaisons effectuées, soit 0,050/3) ; - erreur bêta 15 % (puissance de 85%) ; - test de supériorité d'au moins une des trois doses de nétupitant/palonosétron.
Analyse statistique	<p>L'analyse du critère principal a été faite à l'aide d'une régression logistique ajustée sur la co-variable sexe, où chaque dose de nétupitant associée à une dose fixe de palonosétron a été comparée au palonosétron. La méthode d'Holm-Bonferroni a été utilisée afin de contrôler l'erreur de type I.</p> <p>Pour l'analyse principale, les patients avec des données manquantes ont été classés comme n'ayant pas une RC.</p> <p>La comparaison au bras aprépitant + ondansétron est à visée exploratoire (analyse descriptive).</p>

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus

Un total de 694 patients a été randomisé et 679 ont reçu le traitement à l'étude.

Les principales populations d'analyse et leurs effectifs sont les suivantes :

- **population « Full Analysis Set » (FAS)** : patients randomisés ayant reçu la CHE et au moins une administration du traitement à l'étude. La population FAS a été utilisée pour décrire les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion.
- **population modifiée (MFAS)** : patients de la population FAS dont étaient exclus les patients randomisés dans le bras aprépitant. Il s'agissait de la population principale pour l'évaluation de l'efficacité.
- **population étudiée pour évaluer la tolérance** : tous les patients ayant reçu au moins un traitement de l'étude et ayant eu au moins une évaluation de tolérance après l'administration du traitement de l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du traitement effectivement reçu. Il s'agit de la population principale pour la tolérance.

La répartition des patients selon la population d'analyse est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 – Répartition des patients selon les populations définies au protocole de l'étude NETU-07-07

Disposition des patients, n (%)	P050	N100/P050	NETU200 /P050	NETU300 /P050	APR + OND
Population randomisée	136 (100)	135 (100)	142 (100)	143 (100)	138 (100)
Population FAS	136 (100)	135 (100)	137 (96,5)	135 (94,4)	134 (97,1)
Population MFAS	136 (100)	135 (100)	137 (96,5)	135 (94,4)	0(0,0)
Population de tolérance	136 (100)	135 (100)	138 (97,2)	136 (95,1)	134 (97,1)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les groupes de traitement. Dans la population FAS, l'âge moyen était d'environ 54 ans et 56 à 58% des adultes étaient de sexe masculin.

La majorité des patients était traitée pour un cancer du poumon ou des voies aériennes supérieures (27%), de la tête et du cou (21%), de l'ovaire (16%) ou un autre cancer urogénital (14%).

La dose médiane de cisplatine a été de 75 mg/m² pour tous les groupes. Les patients ont reçu une CHE à base de cisplatine administré :

- seul chez environ 15% des patients dans chaque groupe,
- avec une chimiothérapie faiblement émétisante (CFE) chez 47 à 57% des patients selon le groupe,
- avec une CHE ou une CME chez 28 à 38% des patients.

Résultats du critère de jugement principal dans la population FAS

La proportion de patients ayant eu une RC entre H0 et H120 (critère de jugement principal) a été de 89,6% dans le bras N300/P50 et de 76,5% dans le bras P50. La proportion de RC a été plus importante dans le bras recevant l'association N300/P50 que dans le bras P50 seul, avec un bénéfice absolue de 13,1%, IC95% [4,4 ; 21,9], p = 0,004.

Résultats des critères secondaires de jugement

Durant la phase aigüe (de 0 à 24h après l'administration du cycle 1 de chimiothérapie), le pourcentage le plus élevé de patients avec une RC a été observé dans le groupe nétupitant 300 mg /palonosétron (98,5%) avec une différence significative par rapport au groupe palonosétron oral (p=0,007), alors qu'aucune différence n'a été mise en évidence sur ce critère entre le groupe palonosétron oral et les groupes nétupitant 100 mg/palonosétron 0,50 mg et nétupitant 200 mg/palonosétron 0,50 mg. Durant la phase retardée (24 à 120h), les résultats ont été très similaires entre les trois doses de nétupitant (taux de réponse 90-91%) avec une différence avec le

palonosétron oral de 10 à 11%. Toutes les doses de l'association fixe nétupitant/palonosétron ont été statistiquement supérieures au palonosétron oral ($p < 0,050$). Compte-tenu du résultat observé dans la prévention des NVCI à la phase aiguë, la dose de 300 mg de nétupitant a été retenue pour le développement de l'association fixe nétupitant/palonosétron 0,50 mg. Ces résultats n'ont qu'un caractère exploratoire.

8.1.1.2 Etude NETU-12-07

	Méthodologie de l'étude NETU-12-07
Objectif principal de l'étude	Etablir la non-infériorité en termes d'efficacité d'une dose unique orale de l'association fixe nétupitant/palonosétron (300 mg/0,50 mg) par rapport à celle de l'association libre aprépitant/granisétron, en association à la dexaméthasone (DEX), sur la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$).
Méthode	Etude de phase III, comparative, randomisée, double aveugle, groupes parallèles.
Population étudiée	Patients adultes (> 18 ans) recevant une chimiothérapie anticancéreuse.
Parmi les critères d'inclusion	Patients : - naifs de chimiothérapie, ayant une tumeur solide devant recevoir un premier cycle de chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$), - ayant un score de performance PS ECOG de 0,1 ou 2.
Parmi les critères de non inclusion	Patients : - devant recevoir une CHE ou une CME entre le jour 2 et le jour 5 après la chimiothérapie à base de cisplatine ou traités par radiothérapie moyennement ou hautement émétisante, - souffrant de vomissement, hoquet, ou nausée autre que légère dans les 24 heures précédant le jour 1. - ayant des antécédents ou une prédisposition à avoir des: torsades de pointes, un syndrome du QT long.
Groupes de traitement	Bras AKYNZEO : J1 : nétupitant 300 mg + PAL 0,50 mg + DEX 12 mg. J2, J3, J4 : DEX 8 mg. Bras APR/GRA : J1 : APR 125 mg + GRA 3 mg + DEX 12 mg. J2, J3 : APR 80 mg + DEX 8 mg J4 : DEX 8 mg. Durée de suivi prévue après le 1 ^{er} cycle de chimiothérapie de 28 jours maximum.
Déroulement de l'étude	- Entre le 17 février 2014 et le 26 août 2015 - Cette étude a été conduite dans 4 pays asiatiques (Chine, Taiwan, Corée et Thaïlande).
Traitement associé	- Traitement antiémétique de secours
Critère de jugement principal	Dans la population FAS : proportion de patients ayant une réponse complète (RC), définie comme l'absence de vomissements ou de recours à un traitement antiémétique de secours jusqu'à la 120 ^{ème} heure (5 jours) après le début de l'administration de la chimiothérapie anticancéreuse (T0).
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Après un cycle de chimiothérapie :</u> - proportion de patients ayant une réponse complète : o entre 0 et 24 heures (phase aiguë) après T0. o entre 25 et 120 heures (phase retardée) après T0. - impact sur la qualité de vie (score au questionnaire FLIE ⁵) et proportion de patients dont la chimiothérapie n'a pas eu d'impact en termes de nausées et vomissements sur la vie quotidienne ⁶ ou en termes de nausées et vomissements ⁷ (score NIDL). - recours à un antiémétique de secours.

⁵ Un score FLIE > 6 était considéré comme reflétant l'absence d'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne.

⁶ Pas d'impact sur la vie quotidienne si score total > 108.

⁷ Pas d'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne si score > 54.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon a été estimée à 832 patients également répartis entre les 2 groupes de traitement (soit 416 patients / groupe).</p> <p>Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un taux de RC de 75% dans chacun des deux groupes. - risque alpha de 0,05 (test bilatéral), - puissance de 90%. - taux de sortie d'étude de 5%.
Analyse statistique	<p>Critère principal de jugement</p> <ul style="list-style-type: none"> - La différence de risque et son IC95% a été analysée par le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) en utilisant le sexe comme une strate du modèle. L'homogénéité des Odds ratio (OR) entre les strates a été testée par le test de Breslow-Day. - Il a été analysé dans la population FAS (analyse principale) et dans la population PP (analyse de sensibilité). - Une donnée manquante était considérée comme un échec du traitement. <p>Le calcul de la marge de non-infériorité a été fixée à -10%. Il n'y a pas de rationnel pour justifier ce choix.</p>

APR : aprépitant ; GRA : granisétron ; DEX : dexaméthasone.

Résultats :

Un total de 834 patients a été randomisé et 820 patients (98,3%) ont terminé l'étude. Les principales populations d'analyse sont les suivantes :

- **population FAS (Full Analysis Set)** : patients randomisés ayant reçu la CHE et au moins une administration du traitement de l'étude.
- **population per protocole (PP)** : patients de la population FAS sans déviation au protocole.
- **population de tolérance** : patients qui ont reçu au moins un traitement de l'étude.

Tableau 2 – Etude NETU 12-07 : description des patients

	AKYNZEO (N=417)	APR + GRA (N=417)	Total (N=834)
	n (%)	n (%)	N (%)
Ont terminé l'étude	408 (97,8%)	412 (98,8%)	820 (98,3%)
N'ont pas terminé l'étude	9 (2,2%)	5 (1,2%)	14 (1,7%)
Raison d'arrêt			
EI	3 (0,7%)	1 (0,2%)	4 (0,5%)
Perdu de vue	1 (0,2%)	0	1 (0,1%)
Décès	0	4 (1,0%)	4 (0,5%)
Retrait de consentement	1 (0,2%)	0	1 (0,1%)
Déviation au protocole	1 (0,2%)	0	1 (0,1%)
Autre	3 (0,7%)	0	3 (0,4%)

AKYNZEO : association fixe nétupitant (300mg) + palonosétron (0,5 mg)

APR : aprépitant ; GRA : granisétron. ; EI : événement indésirable

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients a été de 54,5 ans. Parmi les 829 patients constituant la population de tolérance, 269 (32,4%) patients avaient un adénocarcinome du poumon, qui était le type de cancer le plus fréquent.

Résultats du critère de jugement principal

Dans la population FAS : la proportion de patients ayant eu une RC a été de 73,8% dans le groupe AKYNZEO versus 72,4% dans le groupe APR + GRA. La différence ajustée sur la strate entre les deux groupes a été de 1,5% ; IC95% : [- 4,5% ; 7,5%]. La limite inférieure de l'IC95% de la différence entre les 2 traitements (- 4,5%) a donc été supérieure à la marge retenue pour établir la non-infériorité (-10%).

Dans la population PP, les résultats sont similaires : la proportion de patients ayant eu une RC a été de 73,0% dans le groupe AKYNZEO versus 72,8% dans le groupe APR + GRA, soit une

différence ajustée sur la strate entre les deux groupes de 0,3% ; IC95% [- 6,2% ; 6,8%]. La limite inférieure de l'IC95% de la différence entre les 2 traitements (- 6,2%) a donc été supérieure à la marge de non-infériorité retenue.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

- Proportion de RC durant les phases aiguë (0-24h) et retardée (25h-120h) :

Tableau 3 – Etude NETU 12-07 : proportion de RC au cours des phases aiguë et retardée dans la population FAS

RC	AKYNZEO (N=412)	APR + GRA (N=416)
Phase aiguë (0-24 Heures)		
Réponse complète (IC95%)	348 (84,5%) (80,7%, 87,6%)	362 (87,0%) (83,4%, 89,9%)
Phase retardée (25-120 Heures)		
Réponse complète (IC95%)	321 (77,9%) (73,7%, 81,7%)	309 (74,3%) (69,9%, 78,2%)

- Impact sur la qualité de vie et sur les activités quotidiennes :
Aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence.

- Recours à un traitement antiémétique de secours

Les proportions de patients n'ayant pas recours à un traitement de secours ont été plus élevées dans le groupe AKYNZEO que dans le groupe APR + GRA au cours de :

- o la phase retardée : différence de 2,9%, IC95% [0,2 ; 5,5%] ; OR=2,24 IC95% [1,05 ; 4,81],
- o l'ensemble de la période évaluée : différence de 3,1%, IC95% [0,2 ; 6,1%] ; OR=1,97 IC95% [1,02 ; 3,83].

8.1.2 CME à base d'anthracycline et de cyclophosphamide : étude NETU-08-18

	Méthodologie de l'étude NETU-08-08
Objectif principal de l'étude	Etablir la supériorité en termes d'efficacité d'une dose unique orale de l'association fixe nétupitant/palonosétron (300 mg/0,50 mg) à celle du palonosétron seul par voie orale (0,50 mg), en association à la dexaméthasone (DEX), sur la prévention des nausées et vomissements après 1 cycle d'une chimiothérapie modérément émétisante (CME) à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide.
Méthode	Etude de phase III, comparative, randomisée, double aveugle, groupes parallèles.
Population étudiée	Patients adultes (> 18 ans) recevant une chimiothérapie anticancéreuse.
Critères d'inclusion	Patients : - devant recevoir un premier cycle d'une chimiothérapie à base d'une anthracycline IV (doxorubicine ≥ 40 mg/m ² ou épirubicine ≥ 60 mg/m ²) et de cyclophosphamide IV (500 à 1500 mg/m ²) pour le traitement d'une tumeur maligne solide. - score PS ECOG de 0,1 ou 2.
Parmi les critères de non inclusion	Patients : - ayant des vomissements ou nausées légères dans les 24 heures précédant le premier jour avant l'inclusion, - devant recevoir une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) entre le jour 1 et le jour 5 ou une CME entre le jour 2 et le jour 5 à la suite de la chimiothérapie autorisée, - ayant reçu (dans la semaine précédant le jour 1) ou devant recevoir (entre les jours 1 à 5 du cycle 1) une radiothérapie au niveau de l'abdomen ou au niveau pelvien, - ayant une tumeur primaire ou des métastases symptomatiques au niveau du système nerveux central.
Groupes de traitement	Bras nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg (N300/P050) : J1 : 1 gélule à base de l'association à dose fixe N300/P050 60 minutes avant le début de la chimiothérapie + DEX 12 mg per os.

	<p>Bras P050 : J1 : 1 gélule de P 0,50 mg + DEX 12 mg per os. La dexaméthasone orale était administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.</p> <p>Durée de suivi prévue pour le 1^{er} cycle de chimiothérapie de 37 jours.</p>
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Entre le 21 avril 2011 et le 06 novembre 2012 - 177 centres dans 15 pays (dont Allemagne, Italie et Etats-Unis) (aucun patient inclus en France).
Traitements associés	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antiémétique de secours
Critère de jugement principal	<p>Dans la population FAS : proportion de patients ayant une réponse complète (RC), définie comme l'absence de vomissements ou de recours à un traitement antiémétique de secours au cours de la phase retardée comprise entre 25 et 120 heures après le début de l'administration du 1^{er} cycle de la chimiothérapie anticancéreuse.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Après un cycle de chimiothérapie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une réponse complète : <ul style="list-style-type: none"> o entre 0 et 24 heures (phase aiguë) après T0. o entre 0 et 120 heures (phase complète) après T0. <p>(analyse selon une procédure séquentielle hiérarchisée : cf. ci-dessous)</p> <ul style="list-style-type: none"> - impact sur la qualité de vie. - recours à un antiémétique de secours.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon a été estimée à 1 460 patients également répartis entre les 2 groupes de traitement (soit 730 patients / groupe).</p> <p>Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un taux de RC pour la phase retardée au cycle 1 de 60% dans le bras nétupitant/palonosétron et de 51% dans le bras palonosétron. - risque alpha de 0,05 (test bilatéral), - puissance de 90% pour détecter la différence de 9% mentionnée ci-dessus. <p>Ce nombre a été augmenté à 730 patients par bras de traitement pour un total de 1 460 patients, afin de s'assurer d'avoir un nombre suffisant de patients évaluable.</p>
Analyse statistique	<p>L'analyse du critère principal de jugement a été faite dans la population FAS en utilisant un test bilatéral de Cochran Mantel Haenszel (CMH) ajusté sur les strates : traitement, classe d'âge et région. Toutes les données manquantes ont été imputées à des échecs de traitement. La supériorité de l'association fixe par rapport au palonosétron oral seul était démontrée, si la valeur p du test CMH bilatéral était inférieure ou égale à 0,05 et dans la bonne direction c'est-à-dire, avec un odds ratio (OR) en faveur de l'association fixe.</p> <p>Afin d'éviter une inflation du risque alpha du fait de la multiplicité des tests statistiques, une approche séquentielle hiérarchisée a été mise en œuvre : une fois que l'hypothèse nulle d'absence de différence entre les traitements pour le critère principal d'efficacité était rejetée (i.e., objectif principal de l'étude atteint), des tests statistiques supplémentaires de confirmation ont été réalisés sur d'autres critères d'efficacité dans l'ordre suivant: RC au cours de la phase aiguë, RC pour la période 0-120h.</p>

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus

Un total de 1 455 patients a été inclus dans cette étude. Les principales populations d'analyse et leurs effectifs sont les suivantes :

- **population « Full Analysis Set » (FAS) :** patients randomisés ayant reçu une chimiothérapie et le traitement à l'étude. La population FAS a constitué la population principale pour l'évaluation de l'efficacité (soit 1 449 patients, 724 patients dans le bras NETU/PALO et 725 patients dans le bras PALO).
- **population per protocole (PP) :** patients de la population FAS ayant terminé la période complète (0-120 heures) et pour lesquels aucune violation majeure du protocole affectant le critère principal d'efficacité n'a été relevée (soit 1 360 patients, 676 patients dans le bras NETU/PALO et 684 patients dans le bras PALO).
- **population de tolérance :** tous les patients ayant reçu au moins un traitement de l'étude et ayant eu au moins une évaluation de tolérance après l'administration du traitement de l'étude (soit 1 450 patients, 725 patients dans le bras NETU/PALO et 725 patients dans le bras PALO).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les deux bras. Dans la population FAS l'âge moyen était de 54 ans, la majorité était des femmes (98,1%) dont 31,3% en âge de procréer. La chimiothérapie était motivée pour le traitement d'un cancer du sein dans plus de 97% des cas. Ces patientes ont toutes reçue une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide.

Tableau 4 – Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la population de tolérance de l'étude NETU-08-18 (population FAS)

	N300/P050 (n=725)	P050 (n=725)	Ensemble (n=1450)
Sexe, n (%)			
Masculin	14 (1,9)	14 (1,9)	28 (1,9)
Féminin	711 (98,1)	711 (98,1)	1422 (98,1)
Age (années), moyenne (ET)	53,7 (10,66)	54,1 (10,65)	53,9 (10,65)
Poids (kg), moyenne (ET)	71,31 (15,639)	71,84 (15,881)	71,58 (15,757)
PS ECOG			
0	504 (69,5)	502 (69,2)	1006 (69,4)
1	215 (29,7)	222 (30,6)	437 (40,1)
2	6 (0,8)	1 (0,7)	7 (0,5)
Type cancer primitif			
Sein	708 (97,7)	705 (97,2)	1413 (97,4)
Autre	17 (2,3)	20 (2,8)	37 (2,6)
Chimiothérapie - cycle 1			
Cyclophosphamide, n (%)	724 (99,9)	724 (99,9)	1448 (99,9)
Dose (ET)	989,28 (169,340)	988,16 (160,00)	988,72 (164,679)
Doxorubicine n (%)	493 (68,0)	461 (63,6)	954 (65,8)
Dose (ET)	97,88 (15,098)	98,22 (14,670)	98,04 (15,886)
Epirubicine, n (%)	232 (32,0)	263 (36,3)	495 (34,1)
Dose (ET)	132,09 (27,784)	130,25 (27,806)	131,11 (27,2783)

Résultats du critère de jugement principal (RC entre 0 et 120h après T0)

Tableau 5 – Pourcentage de patients ayant eu une RC au cours de la phase retardée (critère de jugement principal) dans la population FAS après 1 cycle de chimiothérapie dans l'étude NETU-08-18

	N300/P050 (n=725)	P050 (n=725)
Cycle 1 – phase retardée (25-120 heures)		
Réponse complète (%)	557 (76,9)	504 (69,5)
IC95%	[73,7 ; 79,9]	[66,1 ; 72,8]
Différence entre association fixe et palonosétron % (IC95%)	7,4 (2,9 ; 11,9)	
OR	1,48 [1,16 ; 1,87]	
p ⁽¹⁾	0,001	

⁽¹⁾ valeur du test CMH stratifié par classe d'âge et par région. NEPA₃₀₀: association fixe netupitant 300 mg / palonosétron oral 0,50 mg ; PALO : palonosétron ; Source : CSR

La supériorité de l'association fixe orale [nétupitant 300 mg/palonosétron 0,50 mg] a été démontré par rapport au palonosétron oral. L'analyse dans la population *per protocole* au cycle 1 corrobore ce résultat (OR=1,42, IC95% [1,11 ; 1,82], p=0,005).

Résultats des autres critères secondaires de jugement analysés selon la procédure séquentielle hiérarchisée

La réponse complète au cours de la phase aigüe (0 à 24 heures) après 1 cycle de chimiothérapie a été plus importante dans le groupe N300/P050 que dans le groupe P050 : OR= 1,37 (IC95% : [1,00 ; 1,87], p=0,047).

La prévention des NVCI pour l'ensemble de la période (0 à 120h), en termes de RC, après un cycle de chimiothérapie a été plus importante dans le groupe N300/P050 que dans le groupe P050 : OR= 1,47 (IC95% [1,17 ; 1,85], p=0,001).

Critères secondaires de jugement (résultats à caractère exploratoire) :

- Le pourcentage de patients ne ressentant pas d'impact sur leur activité quotidienne a été plus important dans le groupe N300/P050 (78,5%) que dans le groupe P050 (72,1%) (OR=1,43 ; IC95% [1,12 ; 1,83], p=0,005) selon le questionnaire Functional Living Index-Emesis (FLIE) après le cycle 1 de chimiothérapie.
- Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en termes de recours à un antiémétique de secours.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude de tolérance NETU-10-29

Cette étude avait pour objectif de comparer la tolérance (et l'efficacité à titre exploratoire) de l'association à dose fixe nétupitant 300 mg + palonosétron 0,50 mg per os par rapport à l'association aprépitant + palonosétron per os dans la prévention des nausées et vomissements induits par une CME ou une CHE lors du cycle initial et de cycles répétés de chimiothérapie.

Les patients inclus, naïfs de chimiothérapie, devaient recevoir plusieurs cycles consécutifs de chimiothérapie anticancéreuse. Les patients recevant du cyclophosphamide (500 à 1 500 mg/ m²) en association avec la doxorubicine (≥ 40 mg/ m²) ou avec l'épirubicine (≥ 60 mg/ m²), ou ceux traités par une CHE ou CME du jour 2 au jour 5 ne pouvaient pas être inclus. Les patients ont été randomisés (3:1) dans l'un des deux bras suivants :

- nétupitant/palonosétron en association fixe le jour 1
- ou aprépitant 125 mg et palonosétron 0,50 mg par voie orale le jour 1 puis aprépitant 80 mg/j les jours 2 et 3 par voie orale.

Dans chacun des groupes, la dexaméthasone a été administrée comme suit : 12 mg le jour 1 puis 8 mg / jour les jours 2 et 3 si CHE ; 12 mg le jour 1 si CME.

Résultats

La population de tolérance est constituée de 412 patients (sur les 413 randomisés) : 308 dans le bras nétupitant 300 mg/palonosétron 0,50 mg et 104 dans le bras aprépitant + palonosétron.

L'âge moyen des patients a été de 56,6 ans et la moitié des patients sont de sexe féminin (avec 16,5% de femmes en âge de procréer).

Les patients ont été majoritairement traités par chimiothérapie pour un cancer du poumon ou des voies aériennes supérieures (37,4%). Les autres localisations les plus fréquentes ont été l'utérus ou l'endomètre, le sein, le larynx (21,4%), les ovaires (12,4%), le colon (9,0%), la tête et du cou (7,5%) et le tube digestif (colorectaux : 5,3%). Lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie, 100 patients (24,3%) ont reçu une CHE (à base de cisplatine dans 95,0% des cas) et 312 (75,7%) patients une CME, les molécules les plus fréquemment utilisées étant le carboplatine (60,6%), l'oxaliplatine (21,2%) et la doxorubicine (9,9%). A noter que 12 patients ont changé de type de chimiothérapie : passage d'une CME à une CHE (7 patients) ou d'une CHE vers une CME (5 patients).

Parmi les patients randomisés, sur les 167 patients ayant reçu 6 cycles de chimiothérapie, 124 patients ont reçu l'association nétupitant/palonosétron et 43 l'association aprépitant + palonosétron.

Globalement, 23 (5,6%) patients ont arrêté prématurément l'étude après la randomisation et 154 (37,3%) ont terminé un cycle mais n'ont pas continué pour d'autres cycles. De plus 6 patients ont été perdus de vue (dont 5 dans le bras nétupitant/palonosétron).

La tolérance (critère de jugement principal) de l'association nétupitant/palonosétron a été similaire à celle de l'association aprépitant + palonosétron, sauf pour la survenue d'une constipation, de survenue plus fréquente dans le bras nétupitant/palonosétron (3,6%) que dans le bras aprépitant + palonosétron (1,0%).

8.2.2 Données issues des études cliniques de phase II/III

Les données prises en compte proviennent de deux études de phase III ayant établi la non-infériorité du palonosétron oral par rapport au palonosétron injectable, de l'étude de phase II de recherche de dose NETU 07-07, des études de phase III NETU-08-18 et NETU-10-29.

Un total de 1 169 patients a reçu l'association fixe nétupitant 300mg/palonosétron 0,50 mg. Parmi eux, 211 ont reçu une CHE à base de cisplatine et 958 une chimiothérapie classée « moyennement émétisante » à base de cyclophosphamide/anthracycline le plus souvent.

Parmi les patients traités lors des études de phase III sur plusieurs cycles eux (N= 1 862), 317 (sur 550) ont reçu l'association fixe nétupitant 300 mg/palonosétron 0,50 mg par voie orale sur 6 cycles ou plus de chimiothérapie consécutifs.

Les événements indésirables (EI) reliés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients globalement ou dans un groupe) ont été des céphalées (2,2% dans le groupe nétupitant-palonosétron ; 2,0% dans le groupe palonosétron ; 1,7% dans le groupe comparateur aprépitant+palonosétron) et la constipation (2,0% dans le groupe nétupitant-palonosétron ; 1,6% dans le groupe palonosétron oral).

L'incidence globale des EI graves au cours du cycle 1 a été de 3,8% : 2,3% dans le groupe nétupitant-palonosétron, 5,4% dans le groupe palonosétron, et 1,7% dans le groupe comparateurs (aprépitant + palonosétron ou ondansétron). Les plus fréquemment rapportés ont été une neutropénie et une neutropénie fébrile, deux événements fréquemment associés aux chimiothérapies. Des données similaires sont rapportés chez les patients ayant reçu plusieurs cycles de chimiothérapie.

8.2.3 Données issues de l'étude NETU-12-07

La proportion d'événements indésirables (1 345 chez 479 patients) a globalement été similaire entre les deux AKYNZEO et GRA + APR. A noter que ceux survenus après l'administration des traitements à l'étude ou s'aggravant (TEAE) considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents sous AKYNZEO (76 patients, 18,4%) que sous APR + GRA (60 patients, 14,4%). Quatre événements graves et possiblement liés au traitement ont été rapportés, dont 1 cas de choc anaphylactique de grade 4 et un cas de fibrillation auriculaire sous AKYNZEO.

Un total de 192 effets indésirables (EI) chez 136 patients (16,4%) a été rapporté. Les EI les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux avec notamment de la constipation ; elle est survenue plus souvent sous AKYNZEO (8,0%) que sous APR + GRA (6,3%).

8.2.4 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 de ces effets indésirables n'est imputable au nétupitant puisque leur fréquence a été comparable à celle observée avec le palonosétron oral seul.

Le RCP précise que de très rares cas d'anaphylaxie, de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et de choc ont été rapportés lors de l'utilisation de palonosétron intraveineux après la commercialisation.

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 présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration. Des cas de constipation avec fécalome nécessitant une hospitalisation ont été rapportés après l'administration de palonosétron 0,75 mg.
- 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. La dose de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec AKYNZEO.
- AKYNZEO doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant de façon concomitante des substances actives administrées par voie orale à marge thérapeutique étroite métabolisées essentiellement par le CYP3A4 telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus.

8.2.5 Données issues du Plan de Gestion du Risque

Risques importants identifiés :

- la constipation sévère (liée au palonosétron),
- les réactions sévères d'hypersensibilité.

Parmi les risques importants potentiels :

- phospholipidose (liée au nétupitant),
- syndrome sérotoninergique,
- allongement de l'intervalle QT/QTc,
- effets tératogènes.

Parmi les informations manquantes :

- effets chez les patients âgés de plus de 75 ans.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de l'association à dose fixe nétupitant 300 mg + palonosétron 0,50 mg (AKYNZEO) en prévention des nausées et vomissements chimio-induits a reposé sur les résultats des études cliniques suivantes :

- une étude comparative d'efficacité de phase II de recherche de dose (NETU 07-07) versus palonosétron oral 0,50mg (en association à la dexaméthasone) chez des patients traités par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine
- une étude comparative d'efficacité de phase III (NETU 08-08) versus palonosétron oral (en association à la dexaméthasone) chez des patients traités par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de d'anthracycline/cyclophosphamide.
- une étude comparative de tolérance de phase III versus aprépitant + ondansétron IV.

Ces trois études ont été prises en compte par l'EMA lors de la procédure d'enregistrement AMM.

AKYNZEO est administrée à raison d'une gélule 1 heure environ une heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie et que la dose recommandée de dexaméthasone orale doit être diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec AKYNZEO.

Après un cycle d'une CHE à base de cisplatine, l'étude de phase II (NETU 07-07) a établi la supériorité (réponse complète définie par l'absence de vomissements ou de recours à un traitement antiémétique de secours jusqu'à 120 heures) de l'association à dose fixe nétupitant 300 mg + palonosétron 0,50 mg par rapport au palonosétron 0,50 mg per os (réduction de 13,2%, IC95% [4,4 ; 21,9], $p = 0,004$). La largeur de l'intervalle de confiance rend l'appréciation de la taille d'effet difficile. De plus, en l'absence de donnée comparative, les données disponibles ne permettent pas de situer clairement l'intérêt thérapeutique d'AKYNZEO par rapport au traitement antiémétique de référence qui combine aprépitant + anti-HT3 + corticostéroïde.

De nouvelles données (étude NETU 12-07), non publiées et non disponibles au moment de l'enregistrement AMM, sont présentées par le laboratoire. Elles établissent la non-infériorité de l'association à dose fixe nétupitant 300 mg + palonosétron (0,5 mg) par rapport à un traitement antiémétique de référence combinant aprépitant + granisétron (anti-HT3) + dexaméthasone. La transposabilité des résultats observés chez des patients asiatiques à la population française n'est pas assurée.

Après une chimiothérapie à base d'anthracycline/cyclophosphamide, les données disponibles (étude NETU 08-08) établissent que AKYNZEO (nétopitant 300 mg/palonosétron 0,50 mg) est plus efficace que le palonosétron administré per os à la dose de 0,50 mg pour prévenir les nausées et vomissements au cours de la phase retardée (odds ratio = 1,48, IC95% [1,16 ; 1,87], $p=0,001$ dans la population FAS) et de la phase aiguë (odds ratio = 1,37, IC95% [1,00 ; 1,87], $p=0,047$ dans la population FAS). Mais, ces données ne permettent pas non plus de situer l'intérêt thérapeutique de AKYNZEO par rapport au traitement de référence (aprépitant oral + palonosétron voie injectable + dexaméthasone).

AKYNZEO n'a pas été évalué en cas de chimiothérapie moyennement émétisante.

Globalement, le profil de tolérance de l'association nétupitant 300 mg + palonosétron 0,50 mg est comparable à celui de l'association aprépitant + palonosétron + dexaméthasone. Néanmoins, la survenue d'une constipation a été de survenue plus fréquente dans le bras nétupitant/palonosétron (3,6%) que dans le bras aprépitant + palonosétron (1,0%) dans l'étude comparative de tolérance.

Limites importantes à souligner.

1) Concernant l'effet du traitement :

- La non-infériorité du palonosétron oral a été établie par rapport au palonosétron injectable (en association à un corticostéroïde). Mais le palonosétron per os (0,50 mg) n'a pas été évalué en comparaison à un autre sétron par voie orale.
- En l'absence de données comparatives, les données disponibles ne permettent pas de situer clairement l'intérêt thérapeutique d'AKYNZEO par rapport au traitement de référence dans la prévention des nausées et vomissements induits par une CME à base d'anthracycline et de cyclophosphamide, lequel associe sétron + aprépitant + corticostéroïde.
- L'association nétupitant 300 mg/palonosétron 0,50 mg (AKYNZEO, gélule) n'a pas été évalué en cas de chimiothérapie moyennement émétisante. Il n'est pas établi que la prescription d'un traitement à base de trois antiémétiques (nétopitant + palonosétron + dexaméthasone) soit justifiée par rapport au traitement ne comprenant qu'un sétron et un corticostéroïde.

2) Concernant la transposabilité :

- La dose d'ondansétron utilisée dans les études de développement d'AKYNZEO a été de 32 mg par voie IV. Cette posologie n'est plus la dose recommandée en raison d'un problème de tolérance, notamment sur l'allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc : une lettre d'information aux professionnels de Santé de l'ANSM préconise une dose maximale par voie IV de 16 mg.
- La transposabilité de l'étude établissant la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport au traitement antiémétique de référence après chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine n'est pas assurée, cette étude ayant été réalisée chez des patients asiatiques.

- Les données disponibles établissant l'efficacité de l'association nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg pour prévenir les nausées et vomissements au-delà de 1 cycle de chimiothérapie sont limitées et reposent sur des résultats à caractère exploratoire.

Au total, les données disponibles ne permettent pas de situer clairement l'intérêt d'AKYNZEO en comparaison au traitement de référence recommandée dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie à base de cisplatine ou d'anthracycline/cyclophosphamide (sétron + corticostéroïde + inhibiteur des récepteurs NK1). La transposabilité, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ne sont pas à ce jour démontrés. En conséquence, AKYNZEO n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

L'intérêt d'AKYNZEO par rapport au traitement antiémétique de référence après chimiothérapie moyennement émétisante n'est pas établi.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'adulte, l'association à dose fixe nétupitant 300 mg + palonosétron 0,5 mg (AKYNZEO, gélule) est indiquée pour prévenir les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante à base de cisplatine. Chez l'adulte, pour prévenir les nausées et vomissements chimio-induits, les antiémétiques sont généralement utilisés en association. Les protocoles faisant consensus^{8,9,10} sont les suivants :

- Après une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) ou à base de d'anthracycline et de cyclophosphamide :
 - à la phase aiguë (0-24h après la chimiothérapie) :
5-HT3 (sétron) + corticoïde (dexaméthasone) + aprépitant
 - à la phase retardée (jusqu'au 4^{ème} jour après la chimiothérapie) :
aprépitant (J2, J3) + corticoïde dexaméthasone (J2, J3 et J4 si CHE).
- Après une chimiothérapie moyennement émétisante :
 - à la phase aiguë (0-24h après la chimiothérapie) :
5-HT3 (dont palonosétron par voie IV) + corticoïde (dexaméthasone) +/- aprépitant
 - à la phase retardée (jusqu'au 3^{ème} jour après la chimiothérapie) :
corticoïde (dexaméthasone) ou 5-HT3 ou aprépitant (J2, J3).

Place d'AKYNZEO dans la stratégie thérapeutique

- Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine, AKYNZEO représente une alternative au traitement de référence comprenant un sétron + aprépitant + dexaméthasone.
- La place d'AKYNZEO dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante ne peut être précisée.

⁸ European Medicines Agency. Scientific Discussion. Assessment report. AKYNZEO, 26 March 2015, p 10.

⁹ MASCC/ESMO Antiemetic Guideline, Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2016.

¹⁰ Hesketh PJ et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology. Focused Guideline Update. JCO 2016 ;34 :381-6.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les nausées et vomissements aigus induits par une chimiothérapie anticancéreuse (NVCI) hautement émétisante à base de cisplatine et les NVCI aigus et retardés ceux induits par une chimiothérapie 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 entre dans le cadre du traitement préventif des nausées et vomissements chimio-induits.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association à dose fixe nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg dans ces indications est :

- important dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.
- n'est pas établi dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention, utilise en association avec un corticoïde.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la nécessité d'améliorer la prise en charge globale des patients atteints d'un cancer, notamment en prévenant les nausées et vomissements chimio-induits,
- d'un besoin thérapeutique couvert chez l'adulte pour la prévention des NVCI aigus et partiellement couvert en revanche pour la prévention des NVCI retardés.
- des données établissant la non-infériorité d'AKYNZEO par rapport aux traitements de référence pour la prévention des NVCI en cas de CHE à base de cisplatine et de l'absence de données permettant de situer l'intérêt d'AKYNZEO en cas de CME, AKYNZEO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AKYNZEO 300 mg/0,5 mg, gélule est important dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.

Le service médical rendu par AKYNZEO 300 mg/0,5 mg, gélule est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des nausées et vomissements aigus et retardés uniquement lorsqu'ils sont associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%.**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou 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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible selon l'AMM est définie par les patients adultes recevant une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante à base de cisplatine ou moyennement émétisante à base d'anthracycline et de cyclophosphamide.

Estimation

Selon l'avis de Transparence d'ALOXI de 2007, 162 000 patients auraient bénéficié d'un traitement par un sétron et/ou par l'aprépitant. Selon le rapport de l'INCa¹¹, 300 763 adultes ont été traités par chimiothérapie pour un cancer en 2014 dans un établissement MCO. Selon une étude épidémiologique réalisée en France¹², 279 302 patients atteints de cancer ont été traités par chimiothérapie par an. Parmi eux, 202 993 patients ont été traités par une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante sans distinction du type de chimiothérapie (avec ou sans cisplatine). Donc environ 200 000 patients/an seraient susceptibles de recevoir une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante en France.

Selon des données présentées par le laboratoire VIFOR provenant de la base de données Kantar, parmi ces patients, ceux recevant une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine serait de l'ordre de 33 000.

Conclusion : le nombre de patients susceptibles de recevoir AKYNZEO en cas de CHE à base de cisplatine serait compris entre 33 000 patients et au maximum 200 000 patients adultes. La population cible devrait tenir compte du nombre de cycles reçu par les patients cancéreux recevant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine. Cette information n'est pas disponible.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

¹¹ INCA. Les cancers en France, édition 2015. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015> (consulté le 26/01/2017)

¹² Avis de la HAS ALOXI du 21 novembre 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12459_ALOXI_21112012_AVIS_CT12459.pdf