

**Evaluation de la réponse du demandeur sur les questions posées dans le rapport 60
par la Commission de Remboursement des Médicaments :**

1. Chez 10 % des patients, la durée de demi-vie est exceptionnellement longue (jusqu'à 300h), des données de sécurité spécifiques à ce groupe de patient sont-elles disponibles ou vont-elles être récoltées dans un avenir proche ? La Commission souhaite une réponse plus détaillée et plus complète que celle reçue lors du dossier précédent.

Une durée de demi-vie plus longue n'est pas spécifique pour le palonosétron mais commun à tous les produits de la classe 5-HT3. Cela dépend de la génétique de la population.

Toute la littérature scientifique traitant de la pharmacocinétique du palonosétron s'accorde sur un T_{1/2} de 40 heures. Le cas, évoqué par la question, d'un T_{1/2} de 300 heures paraît extrêmement peu probable.

De plus, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Ceci est confirmé par des données de post marketing surveillance en Annexe (1) - *Available data on safety for the 10 % patients experiencing an exceptionally long duration of half-life (up to 300 hours)*.

Le demandeur fourni également une étude dose finding de Eisenberg réalisée chez 161 patients randomisés en 6 groupes (0,3, 3, 10, 30 ou 90 µg/kg) et traité une fois par une injection unique de palonosétron administrée avant une chimiothérapie à base de cisplatine sans administration concomitante de corticoïdes.

2. Dans l'impact budgétaire, le demandeur donne une moyenne arithmétique du coût ambulatoire des sétrons de 76,42 €. Le demandeur peut-il donner le détail des calculs qui lui permettent d'arriver à ce chiffre ?

1) Calcul des moyennes

Prix par cure (**)	€	€ Nouveau prix
Originaux Novaban	72,084	62,59
Zofran	111,964	
Kytril	72,736	
Génériques Ondansétron EG	63,0122	<hr/>
Ondansétron Merck	71,782	
Somme des 5 produits	391,5782	382,1232
Divisé par 5	78,3156	76,42

Comme le Novaban a appliqué une baisse de prix, le prix par cure passe donc de 72,084 € à 62,59 € et la moyenne des sétrons de 78,32 € à 76,42 €.

La moyenne des génériques Ondansétron EG est de 63,0122 € et Ondansétron Merck de 71,782 €, total : 134,7342 €, divisé par 2 = 67,40 €.

3. Le demandeur dispose-t-il de données autres qu'abstract sur l'efficacité de l'Aloxi sur différents cycles de chimiothérapie ?

Le demandeur fourni un draft confidentiel jusqu'à publication d'un article devant paraître dans le Journal of Supportive Oncology. Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte dans laquelle le palonosetron (0,75 mg avec ou sans corticoïdes) a été administré avant des cycles répétés de chimiothérapie moyennement émétogène ou hautement émétogène chez des patients ayant participé précédemment à une des 3 études de phase III, 875 patients ont reçu jusqu'à 9 cycles (total des cycles 1.667).

Nous reprenons les conclusions à la page 20 dans la langue originale :

"In summary, in the present open-label study a single, fixed IV dose of palonosetron 0.75 mg (3 times the approved dose of 0.25 mg) was shown to be safe and effective in preventing nausea and vomiting over repeated chemotherapy cycles, regardless of the emetogenicity of chemotherapy and administration of concomitant prophylactic dexamethasone pretreatment. Palonosetron was well tolerated with repeated dosing. High response rates were observed through 4 cycles of chemotherapy during both acute and delayed time periods. Thus, this pharmacologically differentiated (??) 5-HT3 receptor antagonist appears to be a favorable treatment option for sustained prevention of CINV in patients receiving multiple cycles of emetogenic chemotherapy."