

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM et MOTIFS de la RECOMMANDATION

APREPITANT (Emend^{MC} – Merck Frosst Canada Ltd.)

Description :

L'aprepitant est un antagoniste du récepteur de la neurokinine 1 dont l'usage, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes du récepteur de 5-HT₃ et la dexaméthasone, est autorisé dans la prévention des nausées et vomissements, immédiats ou tardifs, provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène et dans la prévention des nausées et vomissements de la femme, occasionnés par la chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène composée de cyclophosphamide et d'une anthracycline.

Présentation :

Le médicament se vend en capsules de 80 mg et de 125 mg. La posologie recommandée est de 125 mg une heure avant la cure de chimiothérapie (premier jour) et de 80 mg une fois par jour, le matin, les deux jours suivants.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'aprepitant, employé avec un antagoniste du récepteur de 5-HT₃ et la dexaméthasone, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés aux fins de prévention des nausées et vomissements, immédiats ou tardifs, provoqués par une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène (p. ex., cisplatine à une dose >70 mg/m²) chez des personnes qui ont vomi auparavant lors d'une cure de chimiothérapie hautement émétogène, malgré l'emploi d'un antagoniste du récepteur de 5-HT₃ associé à la dexaméthasone.

Motifs de la recommandation :

1. Des études démontrent que, dans la chimiothérapie hautement émétogène, l'usage d'aprepitant se traduit par une baisse du nombre de patients aux prises avec des vomissements, mais elles ne sont pas unanimes quant à l'atténuation des nausées.
2. Dans la chimiothérapie hautement émétogène, le rapport coût-efficacité supplémentaire de l'aprepitant est très sensible à la durée d'utilisation (un jour contre quatre jours) du comparateur, un antagoniste du récepteur de 5-HT₃, allant de 21 000 \$ à 101 000 \$ l'année de vie pondérée par la qualité (QALY). Devant une telle incertitude, le Comité juge préférable de réserver l'aprepitant aux patients qui n'ont pas répondu à l'association d'un antagoniste du récepteur 5-HT₃ et de la dexaméthasone.

3. Selon l'information disponible, l'aprepitant n'est pas rentable dans la chimiothérapie modérément émétogène.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu auprès d'adultes soumis à une chimiothérapie hautement émétogène ou de femmes adultes subissant une chimiothérapie modérément émétogène composée de cyclophosphamide et d'une anthracycline.

Quatre ECR contre placebo satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique, trois comptant des participants soumis à une chimiothérapie hautement émétogène (renfermant de la cisplatine à une dose $> 70 \text{ mg/m}^2$) et un étudiant des femmes subissant une chimiothérapie modérément émétogène. Dans tous les essais cliniques, l'aprepitant ou le placebo sont combinés à l'ondansétron (antagoniste du récepteur de 5-HT₃) et à la dexaméthasone le premier jour, et l'aprepitant est administré également les deux jours suivants. Le groupe témoin des ECR est traité par la dexaméthasone, avec ou sans l'ondansétron, et le traitement se poursuit pendant trois ou quatre jours. Les résultats sont présentés selon la période immédiate (dans les 24 premières heures de la chimiothérapie), la période tardive (>24 heures après la chimiothérapie) et la période globale (durant les cinq jours).

Voici le résumé des résultats des trois essais cliniques sur la chimiothérapie hautement émétogène, qui évaluent les résultats du traitement durant la première cure de chimiothérapie seulement :

- Les trois essais cliniques ont pour principal critère de jugement la réponse complète, issue composite définie par l'absence de vomissement et de recours à un traitement adjuvant durant les cinq jours suivant la chimiothérapie. Les trois essais constatent que l'aprepitant amène une amélioration statistiquement significative de la réponse complète dans les périodes immédiate, tardive et globale.
- Les trois essais cliniques mentionnent que l'aprepitant réduit, dans une proportion statistiquement significative, le nombre de patients aux prises avec des vomissements dans les périodes immédiate, tardive et globale.
- Dans les deux essais cliniques qui évaluent des aspects de la qualité de vie associée à la santé, le nombre de patients mentionnant que les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie n'ont eu aucun impact sur leurs activités courantes est statistiquement plus élevé dans le groupe sous aprepitant que dans le groupe témoin.
- Deux des trois essais cliniques détectent une différence statistiquement significative en faveur de l'aprepitant du point de vue du nombre de patients ayant dû recourir à un traitement adjuvant dans les périodes immédiate, tardive ou globale.

Dans l'essai clinique étudiant des femmes soumises à une chimiothérapie modérément émétogène, les patientes traitées par aprepitant traversent moins d'épisodes de vomissement aux périodes immédiate, tardive et globale que les femmes du groupe témoin, sans qu'il y ait de différences statistiquement significatives entre les groupes quant au recours à un traitement adjuvant des nausées et vomissements durant les trois périodes, ni quant au nombre de femmes n'ayant pas éprouvé de nausées du tout.

Il n'y a pas de différences remarquables entre l'aprepitant et le placebo sur les plans des effets indésirables graves, des effets indésirables attribuables au traitement ou des abandons pour cause d'effets indésirables. La prudence est de mise dans la prescription d'aprepitant en concomitance avec des produits médicinaux métabolisés principalement par les enzymes CYP3A4 et CYP2C9, notamment des anticancéreux, car l'aprepitant inhibe l'enzyme CYP3A4 et stimule l'enzyme CYP2C9.

Trois jours de traitement par l'aprepitant coûtent 90,54 \$. L'adjonction d'aprepitant au régime antiémétique en prévision d'une chimiothérapie hautement émétogène fait passer le coût du traitement de 115 \$ - 169 \$ (selon les éléments du régime) à 201 \$, alors que l'adjonction d'aprepitant au régime antiémétique en vue d'une chimiothérapie modérément émétogène fait passer le coût du traitement de

57 \$ à 110 \$. Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant un régime antiémétique renfermant de l'aprepitant et un régime antiémétique sans aprepitant dans un horizon temporel de cinq jours. Selon le fabricant, l'adjonction d'aprepitant au régime antiémétique de patients subissant une chimiothérapie hautement émétogène se traduit par un coût de la QALY de 21 000 \$, tandis que l'adjonction d'aprepitant au régime antiémétique en prévision d'une chimiothérapie modérément émétogène produit un coût de 126 500 \$ la QALY. L'évaluation suppose que l'ondansétron fait partie du régime antiémétique jusqu'à la fin de la période tardive. Advenant que l'ondansétron ne soit utilisé que le premier jour, le coût de la QALY augmente à 101 300 \$ dans la chimiothérapie hautement émétogène et à 220 000 \$ dans la chimiothérapie modérément émétogène.

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.