



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Résumé des délibérations du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

à sa réunion du 23 janvier 2008

Aprepitant (Emend^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.)

Indication — nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Membres présents

(en personne ou par téléconférence) : les D^{rs} Braden Manns (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Michael Evans, Malcolm Man-Son-Hing, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Robert Peterson, Dale Quest et Kelly Zarnke, et M^{me} Nancy McColl et M. Brad Neubauer.

Membres absents

Aucun

Conflits d'intérêts

Deux membres du CCCEM ont agi à titre de chercheurs dans des études financées par Merck Frosst Canada Ltd. Comme ces études ne portaient pas sur Emend^{MC}, ces deux membres peuvent participer aux délibérations.

Description

L'aprepitant (Emend), en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs sérotonergiques (5-HT₃) et la dexaméthasone, est d'usage autorisé dans la prévention des nausées et vomissements, immédiats ou tardifs, occasionnés par la chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène (CHE) et dans la prévention des nausées et vomissements de la femme soumise à une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène (CME) composée de cyclophosphamide et d'une anthracycline. L'aprepitant est un antagoniste du récepteur de la neurokinine 1, qui inhibe la liaison de la substance P et prévient ainsi les vomissements dus aux anticancéreux cytotoxiques.

Discussion sur les examens clinique et pharmacoéconomique

Le CCCEM a pris en considération une étude méthodique couvrant des essais cliniques, publiés ou inédits, préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), et l'examen critique du PCEM de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant. Un aperçu de ces examens et la recommandation finale du CCCEM (la version technique et la

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM — le 23 janvier 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 20 février 2008

© ACMTS, 2008

version en langage clair), et ses motifs, paraissent dans la [base de données des médicaments du PCEM](#) et dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca).

L'exposé des membres du CCCEM, et la discussion subséquente, ont porté sur les points suivants :

Justification et besoin thérapeutiques

Malgré les percées dans le traitement antiémétique, notamment l'arrivée des antagonistes du récepteur de 5-HT₃ (l'ondansétron, par exemple), près de 50 % des patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse sont toujours affligés de nausées et de vomissements. Ceux-ci ont des conséquences dont le déséquilibre métabolique, des déficits nutritionnels et l'altération de la qualité de vie, et peuvent même entraîner le refus de subir d'autres cures de chimiothérapie.

Essais cliniques

Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés, contrôlés par placebo et à double insu, ont été évalués. Trois d'entre eux étudient l'aprepitant, combiné avec l'ondansétron et la dexaméthasone, durant la première cure d'une CHE (par la cisplatine notamment) dans un groupe de plus de 1 500 personnes souffrant de cancer. L'autre essai clinique évalue l'aprepitant, associé avec l'ondansétron et la dexaméthasone, durant quatre cures de CME composée de doxorubicine et de cyclophosphamide, prescrites à 489 femmes atteintes de cancer du sein. Dans les quatre essais, l'aprepitant est administré à raison de 125 mg le jour un, puis de 80 mg par jour les deux jours suivants; la posologie de l'ondansétron et de la dexaméthasone varie d'un essai à un autre. L'analyse repose sur le principe de l'intention de traitement modifié.

Comparateurs ou autres solutions thérapeutiques disponibles

Dans les quatre essais cliniques, le comparateur est le traitement antiémétique standard, composé d'ondansétron et de dexaméthasone. La dose de dexaméthasone dans le groupe de l'intervention étudiée a été réduite pour atténuer l'effet de l'interaction pharmacocinétique documentée entre elle et l'aprepitant, qui occasionne une hausse de la concentration sérique de la dexaméthasone. Cette interaction exerce une influence confusionnelle sur l'interprétation des résultats en matière d'efficacité.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de l'efficacité dans les quatre essais cliniques est la réponse complète, définie par l'absence d'épisodes émétiques et de recours à un traitement antiémétique adjuvant. Les autres critères sont la maîtrise totale (pas de nausées, pas de vomissements, ni de traitement adjuvant) et la protection complète (pas de nausées notables, pas de vomissements, ni de traitement adjuvant). En outre, les nausées, les vomissements et le recours à un traitement adjuvant ont été chacun considérés comme un critère de jugement. La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire *Functional Living Index Emesis* (FLIE), instrument de mesure autoadministré validé, conçu en fonction des nausées et des vomissements. Certains résultats présentés proviennent d'analyses rétrospectives, sans avoir été définis au préalable comme issues d'intérêt.

Efficacité clinique

Dans les quatre études, le taux de réponse complète augmente, mais les nombres de patients nécessaires à traiter (NNT) varient grandement et leur intervalle de confiance respectif est vaste. La qualité de vie s'améliore dans les deux études sur la CHE qui l'évaluent à l'aide du

Programme commun d'évaluation des médicaments

questionnaire FLIE, ainsi que dans l'étude sur la CME. Dans la CHE, l'aprepitant diminue les nausées tardives et globales, mais pas les nausées immédiates dans une étude, ne change rien dans une autre et n'est pas évalué de ce point de vue dans la troisième. Concernant la CME, l'aprepitant ne diminue pas les nausées. Quant aux vomissements, ils diminuent dans les quatre essais cliniques. Le recours à un traitement adjuvant diminue dans deux des trois essais cliniques sur la CHE, mais pas dans l'essai sur la CME.

Innocuité et tolérabilité (effets néfastes)

Il n'y a pas de différences remarquables entre les groupes quant aux effets indésirables, aux effets indésirables graves ou aux décès.

Coût et évaluation pharmacoéconomique

Le coût de l'aprepitant vient s'ajouter à celui des régimes antiémétiques actuels. L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant suppose que l'administration de l'ondansétron se poursuit après le premier jour, ce qui produit un coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) favorable. Par contre, si l'ondansétron n'est utilisé que le premier jour, le coût supplémentaire de la QALY de l'aprepitant est beaucoup plus élevé. Le rapport coût-efficacité supplémentaire de l'aprepitant est donc très sensible à la posologie de l'antagoniste du récepteur de 5-HT₃, et c'est ainsi que la rentabilité de l'aprepitant en tant que médicament de première intention est incertaine. L'impact de son utilisation dans les cures de chimiothérapie subséquentes (c.-à-d., après la première cure de CHE) n'a pas été évalué, non plus que son utilisation durant une cure de chimiothérapie étalée sur plusieurs jours. Selon l'information disponible, l'aprepitant n'est pas rentable dans la CME.

Autres points

- L'aprepitant inhibe l'isoenzyme CYP3A4 et stimule l'isoenzyme CYP2C9. Le risque d'interactions avec des médicaments métabolisés par ces enzymes a été souligné.
- Le risque de conflit d'intérêts dans l'analyse des données issues de deux des essais cliniques sur la CHE et la nature de la relation entre les auteurs de l'étude sur la CME et les Laboratoires Merck ont été soulevés. Ces conflits ont été dévoilés dans les comptes rendus publiés.
- L'effet de l'aprepitant après la première cure de chimiothérapie est inconnu, mais les membres s'entendent sur le fait que l'aprepitant peut être considéré comme une option judicieuse pour les patients qui traversent des épisodes émétiques malgré un traitement antiémétique standard lors d'une cure de chimiothérapie.
- Le risque est grand que l'aprepitant soit utilisé hors indication.
- L'aprepitant semble efficace en vertu du principal critère de jugement de la réponse complète (soit, pas de vomissements, ni de traitement adjuvant) et dans la diminution des épisodes émétiques; l'interprétation des résultats est cependant entravée par le fait que la posologie de l'ondansétron n'est pas uniforme dans les essais cliniques.
- L'aprepitant est rentable, selon toute apparence, dans certaines situations bien précises seulement.

Recommandation du CCCEM

Le 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 dans la prévention des nausées et vomissements, immédiats ou tardifs, provoqués par une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène (p. ex., la 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 et de dexaméthasone.

Motifs de la recommandation

- 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.
- 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 \$ la 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.
- Selon l'information disponible, l'aprepitant n'est pas rentable en première intention dans la chimiothérapie modérément émétogène.

Le résumé des délibérations du CCCEM

Le présent document résume les délibérations des membres du CCCEM en vue de formuler une recommandation quant à l'inscription du médicament examiné sur la liste des médicaments assurés, destinée aux régimes d'assurance médicaments participants. Le résumé ne constitue par le procès-verbal de la réunion du CCCEM au cours de laquelle les membres ont examiné le médicament en question.

L'information présentée ici ne saurait tenir lieu de jugement clinique dans la prise en charge d'un patient en particulier, ni se substituer à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou des préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, contenue dans le résumé.

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

Le fabricant a pris connaissance du présent document et n'a pas demandé à ce que de l'information soit tenue confidentielle.