

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

APERÇU DES EXAMENS CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM

PCEM

mai 2008

Aprepitant
Emend^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.
Indication — nausées et vomissements
provoqués par la chimiothérapie



Supporting Informed Decisions

À l'appui des décisions éclairées

Citer comme suit : Programme commun d'évaluation des médicaments. *Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM : aprepitant (Emend^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.), indication — nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie* [mai 2008]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes des examens fondés sur des données probantes effectués par la Direction du programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) à l'intention du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) du PCEM, qui formule des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés, destinées aux régimes d'assurance médicaments participants. L'information présentée ici ne saurait se substituer au jugement clinique dans la prise en charge d'un patient, ni tenir lieu d'un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, explicite ou implicite, que renferme le présent document.

L'ACMTS est un organisme canadien qui offre aux décideurs du secteur de la santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays de l'information fiable et objective, fondée sur des données probantes, quant à l'efficacité clinique et à la rentabilité de médicaments et d'autres technologies de la santé.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, d'un gouvernement provincial ou territorial, ou d'un laboratoire pharmaceutique.

© ACMTS, 2008. La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Téléphone : 613-226-2553, télécopieur : 613-226-5392

www.acmts.ca



PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM

Aprepitant

Emend^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.

Indication – nausées et vomissements provoqués
par la chimiothérapie

mai 2008

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	i
L'EXAMEN EN BREF	ii
APERÇU	1
Contexte.....	1
Introduction	1
Examen clinique.....	2
Examen pharmacoéconomique	10
Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique.....	15
Recommandation finale du CCCEM — émise le 20 février 2008	15
ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM	17
ANNEXE II : INSTRUMENT DE MESURE DE LA QUALITÉ DE VIE (QDEV) : <i>FUNCTIONAL LIVING INDEX-EMESIS (FLIE)</i>	19
RÉFÉRENCES	20

ABRÉVIATIONS

5-HT₃	5-hydroxytryptamine
CHE	chimiothérapie hautement émétogène
CME	chimiothérapie modérément émétogène
ECR	essai clinique comparatif et randomisé
EI	effet indésirable
EIG	effet indésirable grave
EVA	échelle visuelle analogue
IC	intervalle de confiance
NNT	nombre de patients nécessaire à traiter
NVPC	nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie
QALY	année de vie pondérée par la qualité
QdeV	qualité de vie

L'EXAMEN EN BREF

Aprepitant (Emend^{MC}) — recommandation finale du CCCEM émise le 20 février 2008

Le fabricant a demandé au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'examiner son médicament aprepitant (Emend) en vue de son inscription sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments publics participants. Vous trouverez ici, dans l'examen en bref, la recommandation, et ses motifs, du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), ainsi que l'information examinée par le CCCEM avant de formuler sa recommandation, dont le résumé des données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes et des renseignements transmis par le fabricant.

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., cisplatine à une dose >70 mg/m²) chez des personnes qui ont vomi auparavant lors d'une cure de chimiothérapie hautement émétogène (CHE), malgré l'emploi d'un antagoniste du récepteur de 5-HT₃ et de la dexaméthasone.

Motifs de la recommandation

- Des études démontrent que, dans la CHE, 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 CHE, le rapport coût-efficacité supplémentaire de l'aprepitant est très sensible à la durée d'utilisation, soit un jour ou quatre jours, de l'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 de 5-HT₃ et de dexaméthasone.

- Selon l'information disponible, l'aprepitant n'est pas rentable dans la chimiothérapie modérément émétogène (CME).

Médicament

- L'aprepitant est un antagoniste du récepteur de la neurokinine 1 qui s'administre par la voie orale.
- Santé Canada a autorisé l'usage de l'aprepitant, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes du récepteur de 5-HT₃ et la dexaméthasone, dans la prévention des nausées et vomissements, immédiats ou tardifs, provoqués par une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène et dans la prévention des nausées et vomissements de la femme par suite d'une chimiothérapie modérément émétogène composé de cyclophosphamide et d'une anthracycline.
- L'aprepitant est disponible en capsules de 80 mg et de 125 mg. La posologie recommandée est de 125 mg une heure avant la chimiothérapie (jour un) et de 80 mg une fois par jour, le matin des jours deux et trois.

Trouble

Les nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie (NVPC) peuvent être immédiats ou tardifs, ou survenir en réaction d'anticipation. Les NVPC immédiats se produisent dans les 24 premières heures de l'administration de la chimiothérapie. Les NVPC tardifs surviennent plus de 24 heures après l'administration de la chimiothérapie, pour culminer dans les 48 à 72 heures et persister durant 96 heures parfois. Les NVPC en réaction d'anticipation sont une réponse acquise de l'expérience de nausées ou vomissements lors d'une cure de chimiothérapie antérieure. Les NVPC sont traités par des antagonistes du récepteur de 5-HT₃ et la dexaméthasone.

Examen clinique

- Il s'agit d'une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), à double insu, auprès d'adultes soumis à une CHE ou de femmes subissant une

- CME, composée de cyclophosphamide et d'une anthracycline.
- Quatre ECR contre placebo et à double insu satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique, à savoir trois auprès de personnes soumises à une CHE et un auprès de femmes subissant une CME.
- Dans tous les essais cliniques, l'aprepitant ou le placebo sont combinés avec l'ondansétron (un antagoniste du récepteur de 5-HT₃) et la dexaméthasone le premier jour, et leur administration se poursuit les deux jours suivants.
- Le groupe témoin des ECR est traité par la dexaméthasone et l'ondansétron, et l'administration des médicaments se poursuit durant quatre jours au plus.
- Les résultats sont présentés selon la période immédiate (les 24 premières heures suivant la chimiothérapie), la période tardive (>24 heures après la chimiothérapie) ou la période globale (les cinq jours).

Résultats

- Le principal critère de jugement dans les quatre essais cliniques est la réponse complète dans la période globale – une issue composite définie comme étant l'absence de vomissement et de recours à un traitement adjuvant durant les cinq jours suivant la chimiothérapie.

CHE

- L'aprepitant amène une amélioration statistiquement significative de la réponse complète dans les périodes immédiate, tardive et globale, dans les trois essais cliniques qui examinent la CHE.
- 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. L'effet d'atténuation des nausées de l'aprepitant n'est pas uniforme d'un essai à un autre.
- 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 NVPC n'ont eu aucun impact sur leurs activités courantes est beaucoup 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 et globale.

CME

- Les femmes traitées par l'aprepitant traversent moins d'épisodes émétiques aux périodes immédiate, tardive et globale.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes quant au recours à un traitement adjuvant durant les trois périodes, ni quant au nombre de femmes n'ayant pas éprouvé de nausées du tout.

Effets indésirables

- Il n'y a pas de différences remarquables entre l'aprepitant et le placebo quant aux effets indésirables graves, aux effets indésirables attribuables au traitement ou aux abandons pour cause d'effets indésirables.
- La prudence est de mise dans l'utilisation concomitante d'aprepitant et de médicaments métabolisés principalement par les enzymes CYP3A4 et CYP2C9, notamment des anticancéreux, car l'aprepitant inhibe l'enzyme CYP3A4 et stimule l'enzyme CYP2C9.

Examen pharmacoéconomique

L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant a fait l'objet d'un examen critique.

Points saillants

- Trois jours de traitement par l'aprepitant coûtent 90,54 \$.

CHE

- D'après les essais cliniques, l'adjonction d'aprepitant au régime antiémétique fait passer le coût du régime de 115 \$ - 169 \$ (selon les éléments du régime) à 201 \$.
- Dans son évaluation économique, le fabricant indique que le coût de la QALY est de

21 000 \$ quand l'aprepitant est présent, en supposant qu'un antagoniste du récepteur de 5-HT₃ est utilisé dans la période tardive.

- Le coût de la QALY augmente à 101 300 \$ quand l'antagoniste du récepteur de 5-HT₃ n'est utilisé que le jour de la chimiothérapie (jour un).

CME

- L'adjonction d'aprepitant au régime antiémétique fait grimper le coût du régime de 57 \$ à 110 \$.

- Dans l'évaluation économique présentée par le fabricant, l'adjonction d'aprepitant se traduit par un coût de la QALY de 126 500 \$, en supposant que l'antagoniste du récepteur de 5-HT₃ est utilisé durant la période tardive.
- Lorsque l'antagoniste du récepteur de 5-HT₃ n'est administré que le jour de la chimiothérapie, le coût de la QALY grimpe à 220 000 \$.

Qu'est-ce que le PCEM ?

Le PCEM procède à des examens objectifs et rigoureux de l'efficacité clinique et de la rentabilité de médicaments afin d'offrir des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés aux régimes d'assurance médicaments publics (sauf celui du Québec).

APERÇU

Contexte

L'aperçu englobe deux rapports du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : le rapport d'examen clinique (étude méthodique des données probantes d'ordre clinique) et le rapport d'examen pharmacoéconomique (examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant). Le PCEM destine ces rapports au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM); celui-ci les examine avant de formuler sa recommandation quant à la couverture du médicament, à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics participants. Les examens ont pour but d'évaluer les données probantes les plus concluantes relevées par le PCEM, y compris les données transmises par le fabricant.

Le présent aperçu couvre le rapport d'examen clinique de l'aprepitant du PCEM, comptant 52 pages et 51 sources de référence, et le rapport d'examen pharmacoéconomique de l'aprepitant du PCEM, comptant 20 pages et 9 sources de référence. Le PCEM a fait parvenir les deux rapports, ainsi que l'aperçu, au fabricant, qui a eu le loisir d'exprimer ses observations à leur sujet. Le PCEM a tenu compte de cette rétroaction dans la rédaction de la version définitive de ces documents. Ceux-ci ont été rédigés à la lumière, le cas échéant, des renseignements confidentiels provenant du fabricant (voir [CDR Confidentiality Guidelines](#)), que le CCCEM a pris en considération avant de formuler sa recommandation. Après avoir pris connaissance du présent document, le fabricant n'a pas demandé que de l'information soit tenue confidentielle.

Introduction

L'aprepitant (Emend^{MC}) est un antagoniste du récepteur de la neurokinine 1 qui est administré par la voie orale. Le médicament, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes du récepteur de 5-HT₃ et la dexaméthasone, est indiqué dans :

- la prévention des nausées et vomissements, immédiats ou tardifs, provoqués par la chimiothérapie hautement émétogène (CHE);
- la prévention des nausées et vomissements de la femme qui a subi une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène (CME) composée de cyclophosphamide et d'une anthracycline.

L'aprepitant est disponible en capsules de 80 mg et de 125 mg. La posologie recommandée est de 125 mg une heure avant la chimiothérapie (premier jour) et de 80 mg par jour les deux jours suivants.

Les nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie (NVPC) peuvent survenir immédiatement, tardivement ou par réaction d'anticipation¹⁻³. Les NVPC dans l'immédiat se produisent dans les 24 premières heures de la chimiothérapie. Les NVPC tardifs surviennent après les 24 premières heures de la chimiothérapie, culminent dans les 48 à 72 heures et peuvent persister durant 96 heures. Les NVPC par réaction d'anticipation sont une réponse acquise de l'expérience de nausées ou de vomissements lors d'une cure de chimiothérapie antérieure.

Le traitement des NVPC comprend l'inhibition des récepteurs de la dopamine, du 5-HT₃ et, maintenant, de la neurokinine 1, ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes. Les anciens antagonistes des récepteurs de la dopamine sont la prochlorpérazine, le métoclopramide et l'halopéridol. Ces médicaments, bien qu'ils soient importants, ont une efficacité limitée ou une toxicité élevée³. Les antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs de 5-HT₃ sont considérés comme étant les plus utiles dans la prévention des NVPC immédiats. Leur utilisation dans la prévention des NVPC tardifs ne fait pas l'unanimité⁴. Les antagonistes des récepteurs de 5-HT₃ sur le marché canadien sont l'ondansétron, le granisétron et le dolasétron. La dexaméthasone est le corticostéroïde d'usage le plus répandu dans la prise en charge des NVPC. Elle est administrée seule quand la chimiothérapie a un faible potentiel émétogène, et seule ou associée avec d'autres médicaments dans la prévention des NVPC immédiats ou tardifs causés par une chimiothérapie modérément ou hautement émétogène (CHE)⁵. Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 composent la classe d'antiémétiques la plus récente, l'aprepitant en étant le premier représentant disponible.

Examen clinique

Objectif

Évaluer l'effet de l'aprepitant sur l'état des patients, des hommes ou des femmes adultes devant subir une CHE, ou des femmes soumises à une CME composée de cyclophosphamide et d'une anthracycline, comparativement aux traitements courants et au placebo.

Méthode

L'annexe I précise la méthodologie de l'examen clinique de l'aprepitant effectué par le PCEM.

Critères de sélection

Les études conformes aux critères énumérés au tableau 1 ont été retenues pour les besoins de l'examen clinique.

Tableau 1 : Critères de sélection

Structure de l'essai clinique	Population à l'étude	Interventions	Comparateurs appropriés*	Paramètres d'intérêt
ECR à double insu, publié ou inédit	Hommes ou femmes de ≥18 ans devant subir une CHE OU femmes de ≥18 ans soumises à une CME composée de cyclophosphamide et d'une anthracycline Sous-groupes : patients qui manifestent une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement antiémétique standard.	Aprepitant (Emend) par la voie orale durant trois jours d'affilée : 125 mg le premier jour, puis 80 mg par jour les deux jours suivants, en plus d'un antagoniste des récepteurs de 5-HT ₃ (ondansétron, granisétron, dolasétron) et de la dexaméthasone	Traitement standard : • corticostéroïde, antagoniste des récepteurs de 5-HT ₃ (ondansétron, granisétron, dolasétron) ou les deux	<ul style="list-style-type: none"> • maîtrise totale (pas de nausées, pas de vomissements et pas de traitement adjuvant)[†] • protection complète (pas de vomissements, pas de nausées notables et pas de traitement adjuvant)[†] • réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement adjuvant)[†] • pas de nausées[†] • pas de nausées notables[†] • pas de vomissements[†] • pas de traitement adjuvant[†] • intensité des nausées[†] • EIG • effet sur le régime chimiothérapeutique • absence de réponse (non-répondants) • QdeV évaluée par une méthode valide • AEI • EI

EI=effet indésirable; CHE=chimiothérapie hautement émétogène; CME=chimiothérapie modérément émétogène; QdeV=qualité de vie; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; EIG=effet indésirable grave; AEI=abandon pour cause d'effet indésirable.

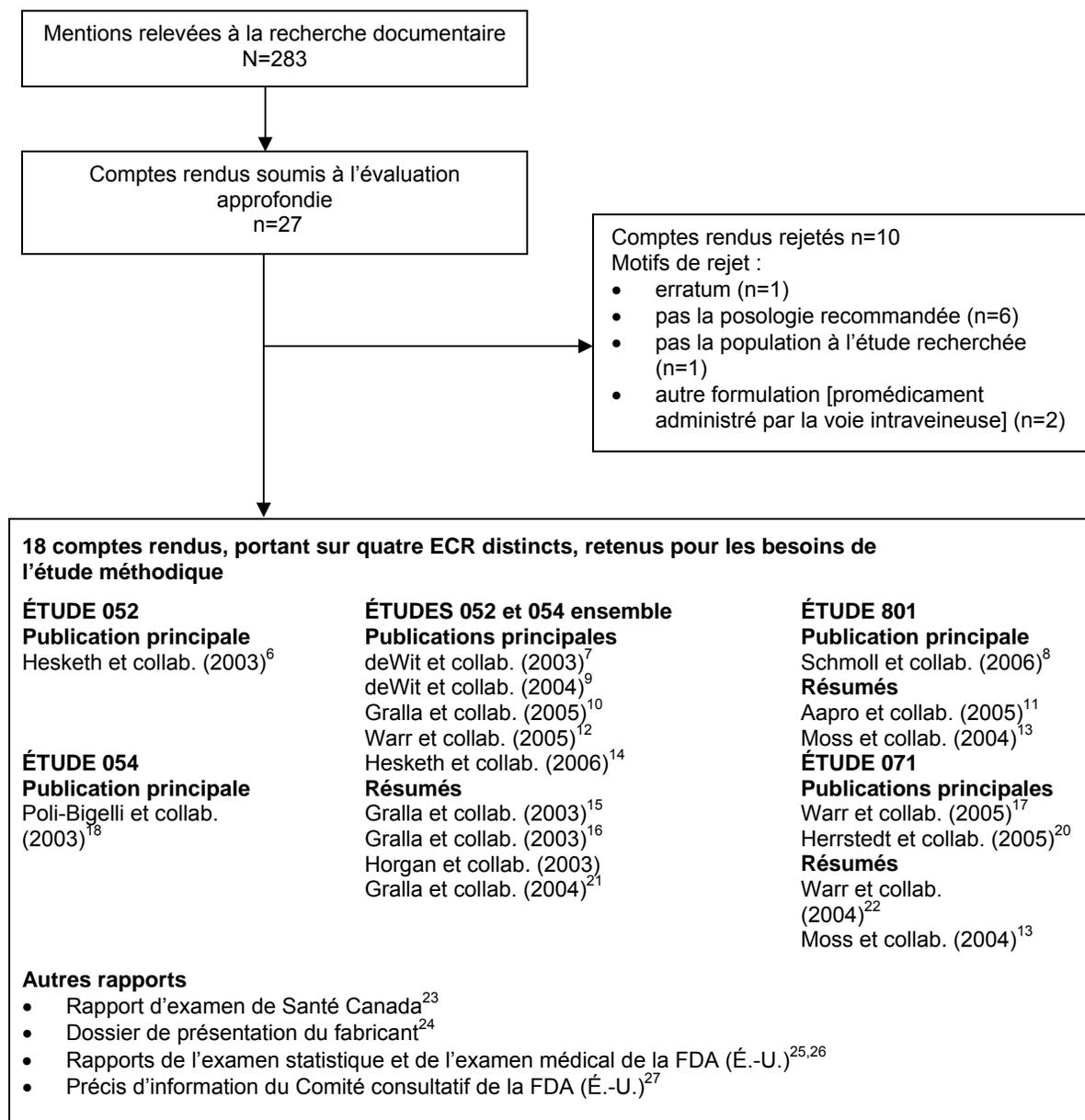
*Traitements standard disponibles au Canada (un traitement médicamenteux ou d'une autre nature)

[†]À la période immédiate (premier jour), tardive (du jour deux au jour cinq) ou globale (les cinq jours).

Résultats

Recherche documentaire

Figure 1 : Ordinoigramme QUOROM de la sélection des essais cliniques



Résumé des données probantes

Caractéristiques des essais cliniques examinés

Il s'agit de quatre ECR multicentriques, à double insu et à groupes parallèles, à savoir les études 052⁶ (n=530), 054¹⁸ (n=569), 801⁸ (n=489) et 071¹⁷ (n=866). Les traitements médicamenteux dans les quatre études sont précisés au tableau 2. Les études 052, 054 et 801 ont recruté des patients devant subir une première cure de CHE par la cisplatine. Les essais évaluent l'adjonction d'aprepitant au régime antiémétique formé d'ondansétron et de dexaméthasone. Bien que certains paramètres soient examinés après la première cure, les trois essais cliniques sur la CHE ont été conçus pour évaluer l'efficacité de l'aprepitant exclusivement au cours de la seule cure de chimiothérapie initiale. Il a été prévu au préalable que les études 052 et 054 soient de conception identique pour en regrouper les données aux fins d'analyse. La différence entre l'étude 801 et les études 052 et 054 tient au fait que l'ondansétron est administré du jour deux au jour quatre dans le groupe du traitement standard dans l'étude 801. L'étude 071 évalue l'aprepitant dans un groupe de femmes atteintes du cancer du sein subissant une CME comprenant du cyclophosphamide et une anthracycline pendant quatre cures de chimiothérapie; l'analyse englobe les quatre cures. Dans cette étude, l'aprepitant est ajouté au régime antiémétique formé d'ondansétron et de dexaméthasone le jour de la chimiothérapie, et il est comparé à l'ondansétron dans les deux jours suivant la chimiothérapie. Tous les essais cliniques autorisent le traitement adjuvant, et ils sont tous de grande envergure et de conception rigoureuse.

Tableau 2 : Protocole des traitements médicamenteux dans les études

Étude	Jour 1		Jours 2 et 3		Jour 4	
	Groupe APR	Traitement standard	Groupe APR	Traitement standard	Groupe APR	Traitement standard
Études 052 et 054 (CHE)	APR 125 mg PO OND 32 mg IV DEX 12 mg PO	OND 32 mg IV DEX 20 mg PO	APR 80 mg PO une fois / jour DEX 8 mg PO une fois / jour	DEX 8 mg PO deux fois/jour	DEX 8 mg PO	DEX 8 mg PO deux fois / jour
Étude 801 (CHE)	APR 125 mg PO OND 32 mg IV DEX 12 mg PO	OND 32 mg IV DEX 20 mg PO	APR 80 mg PO une fois / jour DEX 8 mg PO une fois / jour	OND 8 mg PO deux fois / jour DEX 8 mg PO deux fois/jour	DEX 8 mg PO	OND 8 mg PO deux fois / jour DEX 8 mg PO deux fois / jour
Étude 071 (CME)	APR 125 mg PO OND 8 mg PO deux fois / jour DEX 12 mg PO	OND 8 mg PO deux fois / jour DEX 20 mg PO	APR 80 mg PO une fois / jour	OND 8 mg PO deux fois/jour	—	—

APR=aprepitant; DEX=dexaméthasone; CHE=chimiothérapie hautement émétogène; IV=voie intraveineuse; CME=chimiothérapie modérément émétogène; OND=ondansétron; PO=voie orale.

Résumé des résultats

Les résultats de chacun des essais cliniques figurent au tableau 3.

Tous les résultats présentés dans les essais cliniques sur la CHE sont ceux obtenus après une cure de chimiothérapie.

Essais cliniques sur la CHE (052, 054, 801)

- Pour ce qui est de l'étude 052, il n'y a pas de différence entre le groupe sous aprepitant et le groupe témoin quant au nombre de patients présentant une maîtrise totale (pas de vomissements, pas de nausées et pas de traitement adjuvant). Concernant l'étude 054, le nombre de patients bénéficiant d'une maîtrise totale est plus élevé, dans une proportion

statistiquement significative, dans le groupe sous aprepitant que dans le groupe témoin pour ce qui est des NVPC tardifs, mais non pas en ce qui a trait aux NVPC immédiats.

L'étude 801 n'évalue pas ce paramètre.

- S'agissant des trois études sur la CHE, le nombre de patients présentant une réponse complète (pas de vomissements, ni de traitement adjuvant) est supérieur, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe traité par l'aprepitant à celui dans le groupe témoin, et ce aux périodes immédiate, tardive et globale.
- Pour ce qui est de l'étude 052, il n'y a pas de différence entre le groupe sous aprepitant et le groupe témoin quant au nombre de patients exempts de nausées [échelle visuelle analogue (EVA) <5 mm sur une étendue de 100 mm]. En ce qui a trait à l'étude 054, le nombre de patients exempts de nausées est plus élevé, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe traité par l'aprepitant que dans le groupe témoin à la période tardive mais pas à la période immédiate. Toutefois, quand les données des études 052 et 054 sont regroupées aux fins d'analyse par le fabricant, il en ressort une différence statistiquement significative sous cet aspect en faveur de l'aprepitant aux trois périodes. L'étude 801 n'évalue pas ce paramètre.
- En ce qui concerne les trois études sur la CHE, le nombre de patients qui ne vomissent pas est plus élevé, de manière statistiquement significative, dans le groupe de l'aprepitant que dans le groupe témoin aux trois périodes.
- Le nombre de patients devant recourir à un traitement adjuvant est moindre, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe sous aprepitant que dans le groupe témoin dans les études 052 et 054, mais pas dans l'étude 801.
- Les études 052 et 054 évaluent la QdeV à l'aide du questionnaire *Functional Living Index Emesis (FLIE)* (voir l'annexe II). Le nombre de personnes dont le score FLIE moyen est >6 (pas de répercussions des NVPC sur les activités courantes) dans la période globale est plus élevé, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe traité par l'aprepitant que dans le groupe témoin.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes des points de vue des abandons pour cause d'EI, des EI attribuables au traitement, des EI graves (EIG) ou des décès.

Essai clinique sur la CME (071)

- Le nombre de patients présentant une réponse complète (pas de vomissements, ni de traitement adjuvant) est plus élevé, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe sous aprepitant que dans le groupe témoin aux périodes immédiate et globale, mais pas à la période tardive, après une cure de chimiothérapie. Le nombre de patients manifestant une réponse complète à la période globale est plus élevé, de façon statistiquement significative, dans le groupe sous aprepitant que dans le groupe témoin durant les quatre cures de chimiothérapie.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le groupe de l'aprepitant et le groupe témoin quant au nombre de patients exempts de nausées dans la période globale des quatre cures de chimiothérapie.
- Le nombre de patients qui n'ont pas vomi est statistiquement plus élevé dans le groupe traité par l'aprepitant que dans le groupe témoin aux trois périodes de la première cure.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes sous l'angle du recours à un traitement adjuvant à la première cure de chimiothérapie.

- Le nombre de patients pour qui les NVPC n'ont eu aucune répercussion sur leur QdeV, en vertu du questionnaire FLIE, est plus élevé statistiquement dans le groupe sous aprepitant que dans le groupe témoin après une cure de chimiothérapie (respectivement 76 % contre 64 %; $p < 0,01$).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes quant aux abandons pour cause d'EI, aux EI attribuables au traitement et aux EI. Il n'y a pas eu de décès.

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Tableau 3 : Résumé des résultats des essais cliniques

Essai clinique	Durée, principal critère d'inclusion, n ^{bre} de centres, N	Maîtrise totale NNT (IC 95 %)	Protection complète NNT (IC 95 %)	Réponse complète NNT (IC 95 %)	Pas de nausées (EVA <5mm) NNT (IC 95 %)	Pas nausées notables (EVA<25mm) NNT(IC 95 %)	Pas de vomissements NNT(IC 95 %)	Pas traitement adjuvant NNT (IC 95 %)	QdeV : FLIE* NNT (IC 95 %)
Étude 052	1 cure, CIS dose élevée, 56 centres, N=530	immédiate : PSS tardive : PSS globale : PSS	immédiate : 10 (6-30) tardive : 7 (4-15) globale : 7 (4-18)	immédiate : 9 (6-21) tardive : 5 (4-9) globale : 5 (4-8)	immédiate : PSS tardive : PSS globale : PSS	immédiate : PSS tardive : PSS globale : PSS	immédiate : 9 (6-22) tardive : 5 (3-7) globale : 4 (3-7)	immédiate : 19 (10-167) tardive : 13 (7-200) globale : 10 (6-37)	immédiate : PNE tardive : PNE globale : 10 (6-59)
Étude 054	1 cure, CIS dose élevée, 18 centres, N=569	immédiate : PSS tardive : 6 (4-13) globale : 8 (5-23)	immédiate : 6 (4-13) tardive : 6 (3-12) globale : 7 (4-16)	immédiate : 7 (5-14) tardive : 5 (3-8) globale : 5 (4-9)	immédiate : PSS tardive : 8 (5-23) globale : 10 (5-62)	immédiate : 13 (8-59) tardive : PSS globale : PSS	immédiate : 7 (5-13) tardive : 4 (3-7) globale : 5 (3-7)	immédiate : 16 (9-48) tardive : 11 (6-53) globale : 10 (6-38)	immédiate : PNE tardive : PNE globale : 9 (5-31)
Étude 801	1 cure, CIS dose élevée, 95 centres, N=489	PNE	PNE	immédiate : 12 (7-56) tardive : 9 (5-36) globale : 9 (5-32)	PNE	PNE	immédiate : 12 (7-50) tardive : 7 (4-15) globale : 7 (4-16)	immédiate : PSS tardive : PSS globale : PSS	PNE
Étude 071	4 cures, femmes subissant CME pour CS, 56 sites, N=866	PNE	PNE	immédiate : 14 (8-91) tardive : PSS globale : 12 (7-59)	immédiate : PNE tardive : PNE globale : PSS	immédiate : PNE tardive : PNE globale : PSS	immédiate : 9 (6-16) tardive : 8 (6-16) globale : 6 (4-9)	immédiate : PSS tardive : PSS globale : PSS	immédiate : PNE tardive : PNE globale : 13 (7-77)

CS=cancer du sein; IC=intervalle de confiance; CIS=cisplatine; FLIE=Functional Living Index–Emesis; CME=chimiothérapie modérément émétogène; PNE=paramètre non examiné dans l'étude; NNT=nombre de patients nécessaire à traiter; PSS=pas statistiquement significatif; QdeV=qualité de vie; EVA=échelle visuelle analogue.

*Nombre de patients dont le score FLIE total est >6 ou 7 (pas de répercussions sur les activités courantes).

Notes

- Tous les critères de jugement de l'efficacité franchissent le seuil de la signification statistique et penchent en faveur de l'aprepitant, au détriment du traitement standard.
- Maîtrise totale=pas de vomissements, pas de traitement adjuvant, pas de nausées; protection complète=pas de vomissements, pas de traitement adjuvant, pas de nausées notables; réponse complète=pas de vomissements, ni de traitement adjuvant.
- La composition des traitements médicamenteux paraît au tableau 2.
- Déroulement des NVPC :⁶
 - Période immédiate : les 24 premières heures de la chimiothérapie.
 - Période tardive : après les 24 premières heures de la chimiothérapie.
 - Période globale : du jour un au jour cinq de la chimiothérapie.

Discussion

Les données provenant des trois ECR de grande envergure sur la CHE indiquent que les traitements étudiés, renfermant de l'aprepitant en tant que médicament d'appoint, sont plus efficaces que les traitements témoins s'agissant de diminuer les épisodes émétiques induits par la chimiothérapie, mais qu'ils ne diminuent pas les nausées de façon constante. Les régimes antiémétiques contenant de l'aprepitant procurent une meilleure qualité de vie, évaluée à l'aide du questionnaire FLIE (voir l'annexe II), que les régimes antiémétiques comparateurs. Dans deux des trois essais cliniques, les régimes antiémétiques comportant de l'aprepitant amènent une réduction du recours au traitement adjuvant, par rapport aux régimes témoins.

Dans l'ECR comptant des femmes atteintes de cancer du sein subissant une CME, la supériorité en matière d'efficacité du régime antiémétique formé d'aprepitant sur le régime comparateur n'est pas aussi grande que dans les essais cliniques sur la CHE. La baisse des épisodes émétiques est constante, sans qu'il y ait toutefois de diminution du recours à un traitement adjuvant, dans le groupe sous aprepitant par rapport au groupe témoin. Le régime antiémétique comportant de l'aprepitant améliore les aspects de la qualité de vie mesurés, sans diminuer le nombre de patiente éprouvant des nausées, comparativement au régime comparateur.

Qualité des données probantes

- Les ECR sont tous de grande envergure et de conception rigoureuse.
- Tous fondent leurs analyses sur un principe d'intention de traitement modifié.
- La validité externe est limitée du fait que seule la première cure de chimiothérapie est étudiée dans trois des essais cliniques et que les résultats concernant la première cure ne s'appliquent pas forcément aux autres cures. Le fait qu'un seul régime de CHE (la cisplatine) soit examiné, qu'un seul antagoniste des récepteurs de 5-HT₃ (l'ondansétron) soit évalué et que seuls des patients n'ayant jamais subi de chimiothérapie aient été recrutés représentent d'autres limites.
- La dexaméthasone a fait l'objet d'une adaptation posologique en vue d'atténuer l'effet de l'interaction pharmacocinétique entre elle et l'aprepitant. L'administration concomitante d'aprepitant et de dexaméthasone produit une augmentation d'un facteur de 2,2 de la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps en 24 heures²⁸, et les études examinées ne réduisent la dose de dexaméthasone que de 40 %. On ne peut écarter le risque de confusion des résultats due à la hausse de la concentration de dexaméthasone.

Efficacité

Essais cliniques sur la CHE

- Dans les études 052 et 054, l'aprepitant produit une diminution de 22 % des vomissements et de 10 % du recours à un traitement adjuvant dans la période globale, comparativement au traitement standard. L'aprepitant n'abaisse pas de façon constante la fréquence des nausées. L'efficacité de l'aprepitant est moins marquée dans l'étude 801, comme en témoignent la baisse de 14 % des épisodes émétiques dans l'ensemble et la réduction non significative du recours à un traitement adjuvant. Ces différences pourraient relever du fait que le régime antiémétique standard n'est pas le même dans ces études, à savoir que l'ondansétron est administré du jour deux au jour quatre dans l'étude 801, mais pas dans les études 052 et 054.
- Les études 052 et 054 observent une amélioration statistiquement significative du score FLIE dans le groupe sous aprepitant par rapport au groupe du traitement standard.

Cependant, l'intervalle de confiance (IC) de 95 % qui accompagne le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) pour obtenir cette mesure de QdeV est vaste, ce qui indique la faible précision des estimations.

Essais cliniques sur la CME

- L'aprepitant diminue les épisodes émétiques et améliore la QdeV des patientes soumises à une CME, mais il n'exerce aucun effet sur les nausées ou le recours à un traitement adjuvant.
- Le fait que l'aprepitant est d'efficacité moindre dans cet essai que dans les essais cliniques sur la CHE pourrait tenir à la possibilité que l'aprepitant soit moins efficace dans la CME, à l'absence de dexaméthasone du jour deux au jour quatre ou au fait qu'il s'agit ici de femmes et que ce sont des hommes dans les essais sur la CHE.

Effets néfastes

Il n'y a pas de différences remarquables entre le régime antiémétique comportant de l'aprepitant en appoint et le régime antiémétique standard quant aux effets néfastes.

Examen pharmacoéconomique

Contexte

Le PCEM procède à l'examen critique de l'évaluation économique présentée par le fabricant, notamment sur les plans de la qualité et de la validité, dont le caractère approprié de la méthode, des hypothèses et des éléments pris en compte, et des résultats. Le cas échéant, le PCEM peut ajouter de l'information sur la rentabilité du médicament, provenant d'autres sources ou découlant de l'application du modèle économique à d'autres scénarios.

Objectif de l'évaluation économique du fabricant

Dans la perspective du payeur public en Ontario, quel est le rapport coût-efficacité de l'emploi courant d'aprepitant dans la prévention des NVPC à la suite d'une CHE ou d'une CME, comparativement au traitement habituel?

Résumé de l'exposé pharmacoéconomique du fabricant

Le fabricant a effectué une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité de l'aprepitant en association avec l'ondansétron et la dexaméthasone comparativement à un régime antiémétique sans aprepitant (seulement ondansétron et dexaméthasone) dans la prise en charge des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie (NVPC). La modélisation économique a été appliquée à deux analyses, l'une des patients subissant une chimiothérapie hautement émétogène (CHE), l'autre, des patients soumis à une chimiothérapie modérément émétogène (CME).

La structure du modèle est la même dans les deux analyses : les patients pourront éprouver des vomissements immédiats (le jour de la chimiothérapie) ou tardifs (dans les deux à cinq jours de la cure de chimiothérapie). Les patients qui ne vomissent pas sont répartis en deux groupes : ceux qui n'éprouvent que peu ou pas de nausées et ceux aux prises avec des nausées modérées. La réponse complète est définie comme étant l'absence de vomissements, à la phase immédiate ou tardive, et l'absence de traitement adjuvant. La durée couverte par l'analyse est de cinq jours, de sorte que les coûts et les avantages n'ont pas été actualisés.

Les modalités du régime antiémétique examiné et du régime comparateur sont celles des essais cliniques, soit l'étude 801 en ce qui a trait à la CHE et l'étude 071 pour ce qui est de la CME. Dans la modélisation de la CHE, les paramètres cliniques proviennent de l'étude 801⁸ et les données sur l'utilisation des ressources sont issues des études 052⁶ et 054¹⁸. Dans la modélisation de la CME, les paramètres cliniques et les données sur l'utilisation des ressources sont repris de l'étude 071¹⁷. Les coefficients d'utilité proviennent d'une étude²⁹ canadienne publiée, et ce sont les mêmes dans les deux analyses.

Comparaison de coûts

Le PCEM a produit les tableaux 4, 5 et 6 pour illustrer la comparaison, sous l'angle du coût du traitement, entre le médicament examiné et les traitements comparateurs jugés appropriés par des cliniciens experts.

Les comparateurs sont ce qui est recommandé ou en usage dans la pratique; ce ne sont pas que des médicaments, il peut s'agir d'appareils ou d'autres interventions. Les coûts sont les prix courants des fabricants, à moins d'indication contraire.

Tableau 4 : Comparaison de coûts entre l'aprepitant et les traitements comparateurs					
Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$)	Posologie usuelle	Coût moyen de la cure (\$)
Aprepitant (Emend)*	80 mg 125 mg 2x80 mg/ 1x125 mg	capsule capsule Tri-Pack	30,1800 30,1800 90,5400	125 mg une heure avant la chimiothérapie (jour 1), puis 80 mg une fois par jour le matin (jours 2 et 3)	90,54
Antagonistes des récepteurs du 5-HT₃					
Ondansétron (générique)	4 mg	comprimé	5,9884	8 mg avant la chimiothérapie, puis 8 mg aux 8 heures x 24 à 48 heures	27,42 à 54,84
	8 mg	comprimé	9,1402		
				CHE : 8 mg IV avant la chimiothérapie, puis 8 mg aux 8 heures x jusqu'à 5 jours risque émétogène moindre : 8 mg avant la chimio, puis 8 mg 2 fois / jour x jusqu'à 5 jours	137,10 91,40
Ondansétron (Zofran, Zofran ODT)	4 mg	comprimé	12,7694	8 mg avant la chimiothérapie, puis 8 mg aux 8 heures x 24 à 48 heures	58,46 à 116,91
	8 mg	comprimé	19,4851		
	4 mg 8 mg 4 mg/5mL	CDB CDB L/O	12,7694 19,4851 1,9484	CHE : 8 mg IV avant la chimiothérapie, puis 8 mg aux 8 heures x jusqu'à 5 jours risque émétogène moindre : 8 mg avant la chimio, puis 8 mg 2 fois / jour x jusqu'à 5 jours	292,28 194,85
Granisétron (Kytiril)	1 mg	comprimé	18,0000	2 mg avant la chimiothérapie, puis 1 mg 24 heures après OU 2 mg le jour de la chimiothérapie	54,00 36,00
Dolasétron (Anzemet)	50 mg	comprimé	13,7247	200 mg avant la chimiothérapie, puis 100 mg à 200 mg 24 heures après	82,35 à 109,80
	100 mg	comprimé	27,4493	100 mg avant la chimiothérapie	27,45
Autres traitements médicamenteux					
Nabilone (Cesamet)	0,5 mg	capsule	3,1026	1 mg ou 2 mg deux fois par jour, la 1 ^{re} dose la veille au soir de la chimio, la 2 ^e dose de 1 à 3 heures avant la chimio. Continuer jusqu'à 24 heures après la chimio au besoin	12,41 à 49,64
	1 mg	capsule	6,2050	Maximum : 6 mg par jour	
Dronabinol (Marinol)	2,5 mg	capsule	1,9100	2,5 mg à 10 mg aux 4 à 12 heures [†]	11,46 à 15,28
	5 mg	capsule	3,8200		
	10 mg	capsule		Maximum : 6 doses par jour	
Dexaméthasone (génériques)	0,5 mg	comprimé	0,1564	4 mg à 10 mg avant la chimiothérapie, puis aux 6 à 12 heures**	1,22 à 6,09 (par jour)
	0,75 mg	comprimé	0,4883 [‡]		
	4 mg	comprimé	0,6092		

chimio=chimiothérapie; IV=voie intraveineuse; CDB=comprimé à désintégration buccale; L/O=liquide oral.

Source : Index comparatif des médicaments (en vigueur au 4 septembre 2007) du Programme de médicaments gratuits de l'Ontario

*Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd.)

[†]Lignes directrices sur la prise en charge des nausées et vomissements des patients atteints de cancer, Cancer Care Nova Scotia 2004

[‡]Liste des médicaments assurés en Saskatchewan (en vigueur au 1^{er} juillet 2007)

**Therapeutic Choices (chapitre 109)³⁰

Tableau 5 : Régimes antiémétiques en prévision d'une CHE

Régime antiémétique	Jour de la cure	Médicaments	Coût (\$)	Coût total du régime
Régime renfermant de l'aprepitant	1	Aprepitant 125 mg par jour Ondansétron 32 mg IV par jour Dexaméthasone 12 mg	30* 106* 2	201 \$
	2	Aprepitant 80 mg par jour Dexaméthasone 8 mg par jour	30* 1	
	3	Aprepitant 80 mg par jour Dexaméthasone 8 mg par jour	30* 1	
	4	Dexaméthasone 8 mg par jour	1	
Régime usuel – étude 801*	1	Ondansétron 32 mg IV par jour Dexaméthasone 20 mg par jour	106* 3	169 \$
	2	Ondansétron 8 mg 2 x par jour Dexaméthasone 8 mg 2 x par jour	18 2	
	3	Ondansétron 8 mg 2 x par jour Dexaméthasone 8 mg 2 x par jour	18 2	
	4	Ondansétron 8 mg 2 x par jour Dexaméthasone 8 mg 2 x par jour	18 2	
Régime usuel – études 052 et 054	1	Ondansétron 32 mg IV par jour Dexaméthasone 20 mg par jour	106* 3	115 \$
	2	Dexaméthasone 8 mg 2 x par jour	2	
	3	Dexaméthasone 8 mg 2 x par jour	2	
	4	Dexaméthasone 8 mg 2 x par jour	2	

IV=voie intraveineuse.

Source : Index comparatif des médicaments (en vigueur au 4 septembre 2007) du Programme de médicaments gratuits de l'Ontario

*Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd)

Tableau 6 : Régimes antiémétiques en prévision d'une CME de l'étude 071

Régime antiémétique	Jour de la cure	Médicaments	Coût (\$)	Coût total du régime
Régime renfermant de l'aprepitant	1	Aprepitant 125 mg par jour Ondansétron 8 mg 2 x par jour Dexaméthasone 12 mg par jour	30* 18 2	110 \$
	2	Aprepitant 80 mg par jour	30*	
	3	Aprepitant 80 mg par jour	30*	
Régime usuel	1	Ondansétron 8 mg 2 x par jour Dexaméthasone 20 mg par jour	18 3	57 \$
	2	Ondansétron 8 mg 2 x par jour	18	
	3	Ondansétron 8 mg 2 x par jour	18	

Source : Index comparatif des médicaments (en vigueur au 4 septembre 2007) du Programme de médicaments gratuits de l'Ontario

*Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd.)

Résultats (présentés par le fabricant)

CHE

- 146 \$ le répondant supplémentaire (qui ne vomit pas et ne nécessite pas de traitement adjuvant).
- 21 149 \$ l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée.

CME

- 575 \$ le répondant supplémentaire.
- 126 506 \$ la QALY.

Discussion sur l'analyse pharmacoéconomique

- *Régimes antiémétiques comparateurs.* Dans les deux analyses, celle de la CHE et celle de la CME, les régimes comparateurs comportent de l'ondansétron à la période tardive des NVPC, ce qui n'est pas le cas du régime antiémétique des études 052 et 054. Des données probantes indiquent que l'ondansétron à la période tardive n'améliore pas les résultats cliniques; toutefois, comme le fait valoir le fabricant et le confirment des cliniciens experts, des médecins prescrivent tout de même le médicament durant cette période. Ils le font peut-être en raison de l'absence d'autres options thérapeutiques. Les auteurs se sont efforcés de tenir compte des diverses modalités de prescription de l'ondansétron en variant le nombre de jours d'administration de l'antagoniste des récepteurs du 5-HT₃ dans les analyses de sensibilité sans modifier les paramètres de l'efficacité. Lorsque l'ondansétron est administré seulement dans la période immédiate (jour un), le coût de la QALY passe à 101 340 \$ dans la CHE et à 220 000 \$ dans la CME. Ces estimations concordent mieux avec les résultats d'évaluations économiques publiées de l'aprepitant.
- *Calcul des taux de probabilité de transition pour ce qui est des nausées.* Certaines définitions de la réponse complète (pas de vomissements, pas de traitement adjuvant) ne tiennent pas compte du tout du degré de nausée. La prise en compte de la nausée dans la modélisation s'inspire de données inédites des essais cliniques. Il s'ensuit que le PCEM est dans l'impossibilité de confirmer ces estimations.
- *Coefficients d'utilité.* Les coefficients d'utilité ont été établis par 25 infirmières et pharmaciens canadiens spécialisés en oncologie dans le cadre d'une entrevue, en vertu de la méthode du choix de durées²⁹. Cette étude avait pour objectif d'en savoir davantage sur le patient soumis à une CHE sous traitement antiémétique. L'application de ces coefficients d'utilité à une population subissant une CME est incertaine, et les auteurs ne se sont pas penchés sur la question. En outre, l'exercice a permis d'établir les coefficients d'utilité correspondant aux divers degrés de vomissement, sans égard aux nausées. Les analyses n'étudient pas l'influence de l'absence d'effet bénéfique du point de vue du symptôme de la nausée, comme le constatent les essais cliniques, sur la qualité de vie.
- *Cure de chimiothérapie étalée sur quelques jours.* L'information clinique sur la cure de chimiothérapie de quelques jours est limitée – en fait, un essai clinique auprès de 36 patients³¹. Les résultats transmis par le fabricant concernent la première séance de la cure de chimiothérapie; nous ne savons pas si les résultats peuvent être appliqués aux séances subséquentes. Enfin, l'évaluation économique du fabricant ne précise pas les modalités du régime antiémétique contenant de l'aprepitant dans le cas d'une cure de chimiothérapie étalée sur plusieurs jours.

Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique

CHE

- Les régimes antiémétiques faisant appel à l'aprepitant en tant que médicament d'appoint sont plus efficaces que les régimes témoins composés d'ondansétron (un antagoniste des récepteurs de 5-HT₃) et de dexaméthasone s'agissant de diminuer les vomissements induits par la chimiothérapie.
- Les régimes antiémétiques comportant de l'aprepitant en tant que médicament d'appoint n'atténuent pas avec constance les nausées dues à la chimiothérapie.
- Des améliorations de la QdeV ont été observées sous l'effet de l'aprepitant.
- Le recours à un traitement adjuvant diminue dans deux des trois études examinées.
- Le coût de l'aprepitant revient à 146 \$ la réponse complète supplémentaire (pas d'épisodes émétiques et pas de traitement adjuvant), par rapport au régime antiémétique sans aprepitant.
- Avec l'aprepitant, le coût supplémentaire de la QALY gagnée s'élève à 21 000 \$, par rapport au régime antiémétique sans aprepitant.
- Le coût de la QALY grimpe à 101 300 \$ si l'antagoniste des récepteurs de 5-HT₃ n'est administré que le premier jour de la chimiothérapie.

CME

- Les régimes antiémétiques comportant de l'aprepitant ont réduit les vomissements.
- Aucune diminution du recours au traitement adjuvant n'a été constatée avec l'aprepitant.
- L'aprepitant améliore des aspects de la QdeV.
- Le nombre de personnes aux prises avec des nausées ne diminue pas.
- Le coût de l'aprepitant revient à 575 \$ la réponse complète supplémentaire (pas d'épisodes émétiques, pas de traitement adjuvant), par rapport à un régime antiémétique sans aprepitant.
- Avec l'aprepitant, le coût supplémentaire de la QALY gagnée s'établit à 126 500 \$, par rapport à un régime sans aprepitant.
- Le coût de la QALY grimpe à 220 000 \$ si l'on suppose que l'antagoniste des récepteurs de 5-HT₃ n'est administré que le premier jour de la chimiothérapie.

En général

- L'interprétation des données sur l'efficacité des essais cliniques retenus est compromise par l'effet de l'interaction pharmacocinétique entre l'aprepitant et la dexaméthasone.
- Il n'y a pas de différences remarquables d'effets néfastes entre les patients soumis à un régime antiémétique comportant de l'aprepitant en appoint et les patients soumis à un régime antiémétique usuel.

Recommandation finale du CCCEM — émise le 20 février 2008

À la suite de l'examen minutieux, et des délibérations à ce sujet, des rapports clinique et pharmacoéconomique du PCEM, le CCCEM a recommandé 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., cisplatine à une dose >70 mg/m²) chez des patients qui ont vomi auparavant lors d'une cure de chimiothérapie hautement émétogène, malgré l'emploi de la combinaison d'un antagoniste du récepteur de 5-HT₃ et de dexaméthasone.

ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM

Méthode

Examineurs

- L'étude méthodique d'essais cliniques a été effectuée par deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique, en collaboration avec un clinicien expert externe, spécialisé en oncologie et en médecine interne.
- Les autres sujets ont été étudiés par deux examinateurs possédant une expertise clinique.
- La section des renseignements généraux sur le trouble (annexe I) a été rédigée par un examinateur possédant une expertise clinique, de concert avec un clinicien expert externe, spécialisé en oncologie et en médecine interne.

Étude méthodique

Protocole

- Le protocole a été élaboré par les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique et le clinicien expert externe en consultation avec les examinateurs spécialistes en pharmacoeconomie. Des membres du CCEM ont également participé à la mise au point du protocole.

Recherche documentaire

- La recherche documentaire a été exécutée par un spécialiste de l'information du PCEM en vertu d'une stratégie approuvée par des pairs.
- La documentation publiée a été relevée en consultant les bases de données bibliographiques suivantes : BIOSIS Previews, EMBASE et Medline par l'intermédiaire d'OVID, et la Bibliothèque Cochrane (numéro 3, 2007) par l'entremise de Wiley InterScience.
- Dans la mesure du possible, la recherche a été limitée aux essais chez l'humain. Aucune restriction d'année ou de langue de publication n'a été imposée. La recherche initiale a pris fin le 18 septembre 2007. Un système d'alerte a été établi pour actualiser la recherche jusqu'à la réunion du CCEM, le 23 janvier 2008.
- La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé et d'organismes connexes, et des registres d'essais cliniques. Google et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans le Web, notamment des actes de conférence.
- En outre, le PCEM a communiqué avec le fabricant du médicament pour obtenir d'autres renseignements concernant des essais cliniques.

Choix des études

- En toute indépendance l'un de l'autre, les examinateurs du PCEM ont sélectionné les études en appliquant les critères de sélection déterminés au préalable. Les articles jugés potentiellement pertinents par l'un ou l'autre des examinateurs ont été rassemblés. Les examinateurs ont procédé, chacun de son côté, au choix final, et les divergences d'opinion ont été réglées par la discussion.

Critères de sélection

- Les études conformes aux critères de sélection, déterminés pour les besoins de l'étude méthodique (énumérés au tableau 1 dans le corps du présent document), ont été retenues.

Évaluation de la qualité

- Les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique ont évalué de façon critique les biais dans les essais cliniques.

Technique analytique

- Les examinateurs du PCEM ont exécuté les analyses statistiques à l'aide du logiciel statistique SAS (version 9.1.3, SAS Institute, Cary, NC).

Autres sujets

- Outre l'étude méthodique, les examinateurs se sont penchés de façon approfondie sur certains autres sujets; leurs observations et leurs constatations sur ces sujets forment une section particulière de quatre pages.

ANNEXE II : Instrument de mesure de la qualité de vie (QdeV) : *Functional Living Index-Emesis (FLIE)*

L'échelle FLIE est un instrument de mesure utilisé dans les études sur les antiémétiques dans le cancer; elle a été conçue pour être d'utilisation facile, administrée par le patient, afin d'évaluer les répercussions des NVPC sur les activités courantes du patient³²⁻³⁴. Mentionnée pour la première en 1992, l'échelle FLIE est un questionnaire sur la QdeV de 18 items portant précisément sur les vomissements et les nausées, issu de l'instrument multidimensionnel *Functional Living Index-Cancer*³². Pour chacun des domaines des vomissements et des nausées, le questionnaire FLIE comporte neuf items identiques; le premier quantifie le problème et les huit autres en évaluent l'impact sur les activités de la vie quotidienne (p. ex., capacité de manger avec plaisir, capacité d'exécuter les activités courantes et désir de côtoyer les amis et la famille)³³. Le patient remplit le questionnaire périodiquement en puisant de l'information dans le journal qu'il tient durant le traitement.

Le patient répond aux questions en indiquant le chiffre de l'échelle rattaché à l'une ou l'autre des six sections portant les chiffres 1 à 7, où 1 correspond à « énormément » (de répercussions) et 7 correspond à « aucune, pas du tout ». Plus le score est élevé, plus l'état du patient est bon et moins les nausées et vomissements ont d'impact. Le score total provient de la somme des scores des 18 items, et il varie de 18 (tous les items ont été cotés 1, beaucoup de répercussions) à 126 (tous les items ont été cotés 7)³⁴. Les résultats peuvent être interprétés en considérant de façon distincte la section des vomissements et celle des nausées, ou chacun des 18 items isolément^{33,35}. Un des critères d'usage répandu pour établir la différence entre des groupes est celui de « pas d'impact sur les activités courantes » illustré par un score moyen de l'item FLIE >6³³.

À l'origine mis au point pour déterminer l'effet des NVPC dans les trois premiers jours de la chimiothérapie, le questionnaire FLIE a vu son utilisation s'étendre à l'évaluation des périodes immédiate et tardive des NVPC sur une période de cinq jours. Les concepteurs de l'instrument l'ont validé par une évaluation psychométrique³²; par la suite, les chercheurs ont jugé que l'instrument était une échelle valide³⁵⁻³⁷.

RÉFÉRENCES

1. Hesketh PJ. Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced emesis. In: *UpToDate* [database online]. Version 15.2. Waltham (MA): UpToDate; 2007.
2. Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13(2):85-96.
3. Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: clinician and patient perspectives. *J Support Oncol* 2007;5(2 Suppl 1):5-12. Accessible au : <http://www.supportiveoncology.net/journal/articles/0502s105.pdf> (consulté le 7 mars 2008).
4. Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1289-94. Accessible au : <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/23/6/1289> (consulté le 2 octobre 2007).
5. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2971-94. Accessible au : <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/17/9/2971> (consulté le 25 septembre 2007).
6. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9.
7. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4105-11.
8. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17(6):1000-6.
9. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Guoguang-Ma J, Elmer M, et al. The oral NK₁ antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer* 2004;40(3):403-10.
10. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, Carides AD, Ianus J, Guoguang-Ma J, et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials. *Cancer* 2005;104(4):864-8.
11. Aapro MS, Schmoll HJ, Poli-Bigelli S, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, et al. Comparison of aprepitant combination regimen with 4-day ondansetron + 4-day dexamethasone for prevention of acute and delayed nausea/vomiting after cisplatin chemotherapy [résumé]. *J Clin Oncol* 2005;23(16 Suppl):8007. Accessible au : http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/8007 (consulté le 5 mars 2008).
12. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Roila F, Wit R, et al. The oral NK₁ antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 2005;41(9):1278-85.

13. Moss HB, Herrstedt J, Hesketh P, Warr D, Gabriel M, Rodgers A, et al. Randomized, double-blind trial comparing the effect of an aprepitant regimen versus a standard antiemetic regimen during four cycles of moderately emetogenic chemotherapy [résumé]. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 Suppl 1:S229.
14. Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD, et al. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT 3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer* 2006;14(4):354-60.
15. Gralla R, Hesketh P, Grunberg S, Warr D, Roila F, Chawla S, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomized, double-blind, placebo controlled trials [résumé]. *EJC Suppl* 2003;1(5):S207.
16. Gralla RJ, Carides AD, Ianus J, Elmer M, Evans JK, Horgan KJ. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant added to standard antiemetics provided equal efficacy in female and male patients receiving highly emetogenic chemotherapy: Combined data from 2 phase III clinical trials [résumé]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 Suppl 1:S153.
17. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822-30.
18. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie MG, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97(12):3090-8.
19. Horgan K, Grunberg S, Hesketh P, Guoguang-Ma J, Ianus J, Evans J, et al. Analysis of pooled data from two Phase III studies of the NK-1 antagonist aprepitant to assess relationships between the incidence and control of cisplatin-induced acute vomiting and delayed vomiting [résumé]. *EJC Suppl* 2003;1(5):S284-S285.
20. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, Hesketh PJ, Eisenberg PD, Raftopoulos H, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104(7):1548-55.
21. Gralla RJ, Warr DG, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Effect of aprepitant on antiemetic protection in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy plus high-dose cisplatin: Analysis of combined data from 2 phase III randomized clinical trials [résumé]. 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2004 Jun 5; New Orleans (LA). Abstract no 8137.
22. Warr DG, Eisenberg P, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss H, Raftopolous H, et al. Effect of aprepitant for the prevention of nausea and vomiting after one cycle of moderately emetogenic chemotherapy: A randomized double-blind trial in 866 patients [résumé]. *J Clin Oncol* 2004;22(14 Suppl):8007. Accessible au : http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/8007 (consulté le 5 mars 2008).
23. *Health Canada reviewer's report: Emend (aprepitant)* [rapport interne **CONFIDENTIEL**]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2007.
24. *CDR submission binder. Emend™ (aprepitant, MSD) (comprimés d'aprepitant de 80 mg et 125 mg)* [rapport interne du fabricant **CONFIDENTIEL**]. Kirkland (QC): Merck Frosst Canada; août 2007.
25. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review(s). In: *Emend (aprepitant). Company: Merck. Application no:(NDA) 021549. Approval date: 03/26/2003* [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2003. Accessible au : http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-549_Emend.htm (consulté le 7 mars 2008).

26. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Statistical review(s). In: *Emend (aprepitant)*. Company: Merck. Application no:(NDA) 021549. Approval date: 03/26/2003 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2003. Accessible au : http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-549_Emend.htm (consulté le 7 mars 2008).
27. Gastrointestinal Drugs Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration. *Background information regarding EMEND™ (Aprepitant) capsules, Merck Research Lab*. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2003 Mar 6. Accessible au : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3928b1.htm> (consulté le 16 oct. 2007).
28. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(1):17-24.
29. Dranitsaris G, Leung P. Using decision modeling to determine pricing of new pharmaceuticals: the case of neurokinin-1 receptor antagonist antiemetics for cancer chemotherapy. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20(3):289-95.
30. Gray J, editor. *Therapeutic choices*. 4th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2003.
31. Joshi AJ, Singh H, Chawla S. Prevention of chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting with aprepitant in patients receiving highly emetogenic-five day cisplatin regimens [résumé]. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):14125. Accessible au : http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/14125 (consulté le 5 mars 2008).
32. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res* 1992;1(5):331-40.
33. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C, et al. Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer* 2003;39(10):1395-401.
34. Frank-Stromborg M, Olsen S. *Instruments for clinical health-care research*. 3rd ed. Sudbury (MA): Jones and Bartlett; 2004.
35. Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL. Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Support Oncol* 2006;4(1):35-41, 52. Accessible au : <http://www.supportiveoncology.net/journal/articles/0401035.pdf> (consulté le 25 octobre 2007).
36. Pearson J, Blumentals W, Martin A, Carides A, Horgan K, Wittreich J, et al. Validation of Functional Living Index-Emesis (FLIE) quality-of-life questionnaire for acute and delayed chemotherapy-induced emesis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:Abstract 2384. Accessible au : http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=2&index=y&abstractID=202408 (consulté le 25 octobre 2007).
37. Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall. *Support Care Cancer* 2003;11(8):522-7.