

EMEND IV^{MC} – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Emend IV
Dénomination commune : Fosaprépitant
Fabricant : Merck
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 150 mg

Ajout à la Liste Établissements – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fosaprépitant est un promédicament de l'aprépitant, un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁). Le fosaprépitant est indiqué en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone, pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et différés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante. Le fosaprépitant est injecté uniquement avant la chimiothérapie alors que l'aprépitant (Emend^{MC}) est administré par voie orale du jour 1 au jour 3. L'aprépitant est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Il s'agit de la deuxième évaluation du fosaprépitant par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2009 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du fosaprépitant n'a pas été reconnue antérieurement, car les données présentées ont été jugées insuffisantes. De fait, une étude à répartition aléatoire et contrôlée documentant son efficacité était requise, puisque le fosaprépitant est un nouveau médicament, et non une nouvelle formulation de l'aprépitant.

Dans le cadre des présents travaux, l'étude de Grunberg (2011) a été analysée. Il s'agit d'un essai à répartition aléatoire, réalisé chez 2 322 personnes atteintes de cancer n'ayant jamais été traitées et nécessitant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine (≥ 70 mg/m²). Cet essai compare un protocole de prévention des nausées et des vomissements associant l'ondansétron et la dexaméthasone au fosaprépitant ou à l'aprépitant. L'ondansétron est administré uniquement la journée de la chimiothérapie. L'objectif principal consiste en l'obtention d'une réponse complète au traitement définie par l'absence de vomissement et de haut-le-cœur, sans le recours à un anti-nauséeux de secours du jour 1 au jour 5. La non-infériorité est définie par une différence de la réponse complète dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) doit être supérieure à -7%. Les principaux résultats selon une analyse en intention de traiter modifiée sont les suivants :

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- une réponse complète du jour 1 au jour 5 est observée chez 71,9 % des personnes recevant le fosaprépitant comparativement à 72,3 % de celles recevant l'aprépitant, pour une différence de -0,4 % (IC95 % : -4,1 % à 3,3 %);
- une réponse complète du jour 2 au jour 5 est observée chez 74,3 % des personnes recevant le fosaprépitant comparativement à 74,2 % de celles recevant l'aprépitant, pour une différence de 0,1 % (IC95 % : -3,5 % à 3,7 %);
- les réactions au site d'injection sont plus fréquentes dans le groupe recevant le fosaprépitant (2,2 %) comparativement à ceux recevant le placebo en injection dans le groupe contrôle. Cependant, le profil d'effets indésirables est semblable dans les deux groupes.

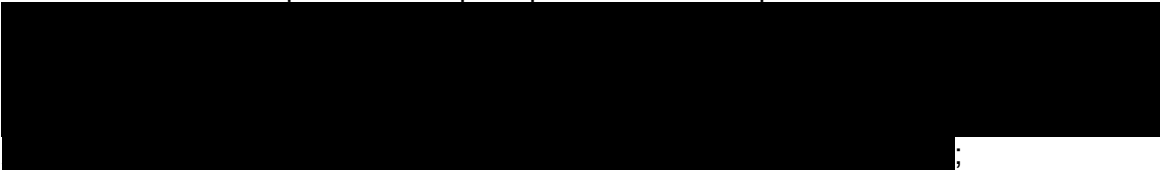
La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Le cisplatine à haute dose est considéré comme étant l'agent de choix pour représenter les chimiothérapies hautement émétisantes pour évaluer l'efficacité d'une thérapie antiémétique. Les résultats montrent que la non-infériorité est atteinte. À l'exception des réactions au site d'injection, le profil d'effets indésirables du fosaprépitant est semblable à celui de l'aprépitant.

En conclusion, le fosaprépitant, en association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, est bien toléré et son efficacité à prévenir les nausées et les vomissements immédiats et différés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante est démontrée. En conséquence, l'INESSS reconnaît que le fosaprépitant satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement avec le fosaprépitant par cycle de chimiothérapie est de 90,54 \$, soit le même que celui de l'aprépitant. Pour ces deux traitements, ce coût s'ajoute à celui des autres médicaments faisant partie des protocoles antiémétiques couramment utilisés.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel comparant le fosaprépitant, en association avec l'ondansétron et la dexaméthasone, à ces deux derniers employés seuls pour la prévention des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante. L'ondansétron est administré uniquement la journée de la chimiothérapie. Voici les principales caractéristiques de cette étude :

- ;
- l'horizon temporel est de 5 jours;
- les données d'efficacité proviennent des études de Hesketh (2003), de Poli-Bigelli (2003) et de Grunberg (2011);
- les mesures d'utilité proviennent de l'étude de Sun (2002);
- une perspective d'un ministère de la santé a été retenue. Elle inclut notamment le coût des éléments suivants : médicaments, examens par les médecins en consultation externe, examens de laboratoire, soins à domicile, visites à l'urgence et hospitalisations.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratio coût-utilité différentiel comparant le fosaprépitant, en association avec l'ondansétron et la dexaméthasone, à ces deux derniers employés seuls pour la prévention des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante

| Stratégie | Coût différentiel total moyen par patient ^a | QALY différentiel moyen par patient |
|---|--|-------------------------------------|
| Fabricant | | |
| Fosaprépitant/ondansétron/dexaméthasone par rapport à ondansétron/dexaméthasone | █ | █ |
| Ratio coût-utilité différentiel | | |
| INESSS | | |
| Ratio coût-utilité différentiel | Acceptable | |
| a Selon la perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel de 5 jours | | |

Le modèle présenté est le même que celui étudié lors de l'évaluation de l'aprépitant. Selon des données probantes, il est supposé que l'efficacité du fosaprépitant est la même que celle de l'aprépitant (Hesketh et Poli-Bigelli). Cette hypothèse est appuyée par les conclusions de l'étude de non-infériorité de Grunberg, qui sont reconnues par l'INESSS. Les coûts en hospitalisations considérés sont jugés surestimés. Il en résulte que le ratio est sous-estimé, puisque plus d'hospitalisations sont prévenues chez les sujets prenant le fosaprépitant. Cependant, il demeure acceptable.

Étant donné que l'efficacité et le profil d'innocuité du fosaprépitant sont équivalents à ceux de l'aprépitant, une analyse de minimisation des coûts a été effectuée. À un coût de traitement identique à celui de l'aprépitant, le fosaprépitant constitue une option pharmacoéconomiquement acceptable.

Puisque le fosaprépitant constitue une option coût-efficace comparativement à l'aprépitant et à l'utilisation seule de l'association ondansétron et dexaméthasone, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

La disponibilité d'une formulation injectable d'un antagoniste des récepteurs de la NK₁ comble un besoin pour les personnes souffrant de dysphagie et qui requièrent un antiémétique de cette classe.

Par ailleurs, au Québec, les antiémétiques par voie intraveineuse en lien avec la chimiothérapie sont administrés uniquement en établissement de santé. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle les formulations parentérales d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ ne sont inscrites que sur la *Liste de médicaments – Établissements*. Dans plusieurs centres hospitaliers, l'administration intraveineuse des antiémétiques est privilégiée, car l'installation d'un cathéter est déjà requise pour plusieurs chimiothérapies. Dans ces circonstances, il est peu probable que l'ajout du fosaprépitant à un protocole antiémétique qui inclut déjà l'ondansétron injectable occasionne des coûts additionnels en ressources humaines ou matérielles.

Dans son impact budgétaire, le fabricant suppose que l'inscription du fosaprépitant sur la *Liste de médicaments – Établissements* [REDACTED]

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

[REDACTED]. De l'avis du fabricant, les patients qui prennent actuellement l'aprépitant et qui changeraient pour le fosaprépitant sont [REDACTED]. Parmi ces deux populations, [REDACTED] des patients prendraient le fosaprépitant au cours des trois prochaines années.

Impact budgétaire net pour la RAMQ et les établissements à la suite de l'inscription d'EMEND IV^{MC} sur la Liste de médicaments – Établissements

| Scénario | | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Total |
|-------------|------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Fabricant | RAMQ ^a | | | | |
| | Analyse de sensibilité | Le + élevé | | | |
| | | Le + faible | | | |
| | Établissements | | | | |
| | Analyse de sensibilité | Le + élevé | | | |
| Le + faible | | | | | |
| INESSS | RAMQ ^b | -71 429 \$ | -86 893 \$ | -102 358 \$ | -260 680 \$ |
| | Établissements | 126 581 \$ | 154 216 \$ | 181 850 \$ | 462 647 \$ |

a Inclut le coût des services professionnels du pharmacien

b Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,20 \$)

Selon les experts consultés par l'INESSS, les personnes atteintes [REDACTED] reçoivent actuellement l'aprépitant avec leur chimiothérapie hautement émétisante. Les capsules sont ouvertes et leur contenu est mélangé à une solution ou à l'alimentation du sujet. Ainsi, le nombre de personnes traitées avec un antagoniste des récepteurs de la NK₁ ne devrait pas augmenter à la suite de l'inscription du fosaprépitant. L'INESSS n'exclut pas que d'autres personnes que celles souffrant [REDACTED] pourraient prendre le fosaprépitant au lieu de l'aprépitant.

L'inscription du fosaprépitant aura pour conséquence d'accroître les dépenses des établissements. En effet, les personnes couvertes par le régime général d'assurance médicaments qui se procurent de l'aprépitant dans une pharmacie communautaire pourront désormais avoir accès au fosaprépitant en établissement. Ainsi, selon l'avis d'experts, le fosaprépitant pourrait remplacer jusqu'à 20 % des ordonnances d'aprépitant exécutées en pharmacie. Un bon nombre de celles-ci concerneraient des personnes dysphagiques. En tenant compte de cette hypothèse et sur la base des données de facturation à la RAMQ et de IMS-Brogan pour les régimes privés, de janvier 2009 à juin 2011, des économies de l'ordre de 261 000 \$ pourraient être observées au budget de la RAMQ au cours des trois premières années à la suite de son inscription. Toutefois, pour le budget des établissements, des coûts supplémentaires d'environ 463 000 \$ seraient engendrés pour la même période.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'Emend IV^{MC} sur la Liste de médicaments – Établissements, selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ comme thérapie antiémétique de première intention des nausées et vomissements la première journée d'un traitement de chimiothérapie hautement émétisante, en association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Ce dernier doit aussi

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

être administré uniquement au cours de la première journée du traitement de chimiothérapie;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Grunberg S, Chua D, Maru A, et coll.** Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29(11):1495-501.
- **Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et coll.** 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):1-8.
- **Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et coll.** Addition of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97(12):3090-8.
- **Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, et coll.** Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol* 2002; 87(1):118-28.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).