

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 février 2016

aprépitant

EMEND 80 mg, gélule

B/2 gélules (CIP : 34009 363 507 0 0)

EMEND 125 mg + 80 mg, gélule

B/1 gélule à 125 mg + 2 gélules à 80 mg (CIP : 34009 363 511 8 9)

Laboratoire MSD

Code ATC (2013)	A04AD12 (Antiémétiques et antinauséeux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Prise en compte des résultats de l'étude post-inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte. - Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte. EMEND est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	11/11/2003 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception	
Classement ATC	2013 A A04 A04A A04AD A04AD12	Voies digestives et métabolisme Antiémétiques et antinauséeux Antiémétiques et antinauséeux Autres antiémétiques aprépitant

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement d'inscription des spécialités EMEND 125 mg + 80 mg et EMEND 80 mg, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 19/08/2009 (avis publié au JO du 20/11/2009).

Dans son avis du 19/08/2009 les conclusions de la Commission concernant les spécialités EMEND ont été les suivantes :

- « Une étude post-inscription réalisée par la firme à la demande de la HAS a été réalisée. Il s'agit d'une enquête sur les conditions de prescription d'EMEND dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies hautement émétisantes comprenant du cisplatine, et aux chimiothérapies moyennement émétisantes. Les données présentées ne sont pas de nature à modifier le SMR qui reste important. »
- « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M. ».

Dans ses avis du 28 avril 2004 et du 21 septembre 2005, la commission de la transparence a demandé la mise en place d'une étude de suivi ayant pour objectif l'évaluation des conditions réelles de prescription d'EMEND sur une période de huit ans (1^{er} octobre 2005 – 30 septembre 2013). Le rapport final a été fourni par le laboratoire et les résultats de cette étude sont présentés dans le présent avis.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte.
- Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte.
EMEND est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique. »

03.2 Posologie

EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT3. La dose recommandée est de 125 mg par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et de 80 mg par voie orale une fois par jour à J2 et J3.

Populations particulières :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (≥ 65 ans), en fonction du sexe, chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse, chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'aprépitant doit être utilisé avec précaution chez ces patients

La sécurité et l'efficacité d'EMEND chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

L'étude P130 est une étude de phase III, randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité du schéma thérapeutique associant aprépitant + ondansétron + dexaméthasone (groupe A/O/D) par rapport au schéma associant ondansétron + dexaméthasone (groupe O/D), chez des patients naïfs de chimiothérapie et recevant un cycle de chimiothérapie moyennement émétisante (MEC)¹.

Schéma thérapeutique

Les patients du groupe A/O/D recevaient : aprépitant (J1 : 125 mg, J2 et J3 : 80 mg) + ondansétron (J1 : 16 mg (8 mg, 2x/jour) ; J2 et J3 : placebo toutes les 12h) + dexaméthasone (J1 : 12 mg).

Les patients du groupe O/D recevaient : placebo (J1, J2 et J3) + ondansétron (J1 : 16 mg (8 mg, 2x/jour) ; J2 et J3 : 16mg (8mg toutes les 12h) + dexaméthasone (J1 : 20 mg).

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment des patients :

Patients âgés de 18 ans et plus

Naïf de MEC ou de HEC (classification Hesketh)

Diagnostic de tumeur maligne confirmé par histologie, un score Karnofsky1 ≥ 60 , une espérance de vie estimée ≥ 4 mois

Traitement prévu avec une dose unique d'un ou plusieurs des agents MEC suivants :

- Oxaliplatine, carboplatine, épirubicine, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, daunorubicine, doxorubicine, en IV, quelle que soit la posologie
- Cyclophosphamide IV (<1500 mg/m²)
- Cytarabine IV (>1 g/m²)

Critère principal de jugement

Proportion de patients sans vomissement sur la période étudiée de H0 à H120 au cours du cycle 1 de chimiothérapie.

Critères de jugement secondaire majeur

Proportion de patients rapportant une réponse complète (absence de vomissement et d'utilisation de traitement de secours) sur la période étudiée de H0 à H120 au cours du cycle 1 de chimiothérapie.

Analyse statistique

Population ITT : Tous les patients randomisés (n=848)

Il était prévu d'inclure un total d'au moins 850 patients afin d'obtenir 790 patients évaluable (analyse globale – population FAS : Full Analysis Set) pour observer une supériorité de +15% dans le groupe A/O/D (schéma thérapeutique utilisant l'aprépitant, EMEND) en termes de proportion de patients ne rapportant aucun vomissement pendant les 120 heures suivant l'initiation de la MEC, par rapport au schéma thérapeutique O/D (en supposant une proportion de 60% de patients sans vomissement dans le groupe O/D) et avec une puissance de 99%.

Résultats :

Au total, 848 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 430 patients dans le groupe A/O/D et 418 dans le groupe O/D.

La population FAS correspond aux patients ayant reçu la chimiothérapie, ayant pris une dose d'Emend et ayant eu au moins une évaluation post-traitement soit 425 patients dans le groupe A/O/D et 407 dans le groupe O/D.

¹ MASCC/ESMO antiemetic guideline 2013

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 56,5 ans (77% femmes).

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion :

- Les cancers les plus fréquents étaient : cancer du sein (51%), cancer colorectal (14,5%), cancer du poumon (13%) et cancer des ovaires (4%).
- Les chimiothérapies les plus fréquemment administrées ont été : cyclophosphamide (51%), doxorubicine (43%), fluorouracile (36%), carboplatine (24%), oxaliplatine (18%), paclitaxel (10%) et épirubicine (7%).

Critère de jugement principal

Dans la population FAS : Le pourcentage de patients n'ayant pas vomi entre H0 et H120 au cycle 1 a été de 76,2% (324/425) dans le groupe A/O/D versus 62,1% (252/406) dans le groupe O/D, soit une différence absolue de 14,1% ; $p < 0,01$.

Critère de jugement secondaire majeur

Dans la population FAS : Le pourcentage de patients ayant eu une réponse complète (absence de vomissement et absence de traitement antiémétique de secours) entre H0 et H120 au cycle 1 a été de 68,7% (292/425) dans le groupe A/O/D versus 56,3% (229/407) dans le groupe O/D, soit une différence absolue de 12,4% ; $p < 0,01$.

Au total, ces données cliniques ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité de cette spécialité, par ailleurs, l'utilisation du schéma thérapeutique ondansetron + dexaméthasone, n'est pas recommandée en prévention des NVCI associés aux chimiothérapies moyennement émétisantes (cf. recommandations AFSOS 2013²).

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance des six derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 26/09/2008 au 25/03/2013 ainsi qu'un rapport de synthèse des différents PSUR couvrant cette période.

Les principaux événements indésirables déclarés ont été les suivants : Nausées (n=118 événements déclarés au cours de cette période), hoquet (n=98), vomissements (n=69), céphalées (n=50), médicament inefficace (n=50), interaction médicamenteuse (n=45), étourdissements (n=41).

► Des modifications du RCP ont été réalisées dont les plus notables ont été :

- l'ajout de l'événement indésirable « syndrome de Lyell » à la rubrique 4.8 « Evénements indésirables » du RCP en date du 24/10/2011, suite à la survenue de 8 cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell. La Commission de Transparence a été informée de l'ajout de cet événement indésirable au RCP de EMEND et cette modification de RCP avait été jugée comme ne modifiant pas le rapport efficacité/événements indésirables d'EMEND lors de la Commission de transparence du 9/05/2012.
- l'ajout de l'interaction médicamenteuse avec l'ifosfamide en date du 24/10/2013, suite à la survenue d'événement de neurotoxicité lors de l'administration concomitante de ces deux molécules. Le mécanisme possible par lequel l'administration concomitante d'aprépitant et d'ifosfamide pourrait augmenter le risque de neurotoxicité de l'ifosfamide est l'induction du CYP3A4.

² Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support. Date maj 20/12/2013. Disponible en ligne : http://www.afsos.org/IMG/pdf/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf

04.3 Données d'utilisation

Le rapport final de l'étude post-inscription demandée par la commission de la Transparence, sur les conditions de prescription d'EMEND (aprépitant) dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies hautement émétisantes comprenant du cisplatine, et aux chimiothérapies moyennement émétisantes, a été déposé par le laboratoire.

Méthode : étude observationnelle descriptive multicentrique réalisée en France basée sur un panel des médecins prenant en charge de patients atteints d'un cancer. La base de données utilisée est une base de données privée intitulée Onco-Analyzer.

Contexte : étude a été mise en place à la demande de la commission de la Transparence (avis du 28/04/2004), lors de l'évaluation de l'extension d'indication de la spécialité EMEND : « prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte. EMEND est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique. » Le laboratoire a fourni un rapport synthétisant et décrivant les résultats de cette étude conduite sur huit années consécutives (1er octobre 2005 au 30 septembre 2013).

Objectif de l'étude/critère principal de jugement : déterminer les conditions d'utilisation d'EMEND en situation réelle d'utilisation (contexte de la prescription, chimiothérapie prescrite en parallèle, schéma d'administration) et d'en vérifier la conformité par rapport à la fiche d'information thérapeutique (FIT), à savoir :

- En prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante (HEC) comprenant du cisplatine chez l'adulte.
- En prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante (MEC) chez l'adulte.
- EMEND doit être administré en association à un protocole thérapeutique.
- EMEND doit être administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT3.

Critères d'inclusion des patients : patients inclus dans la base Onco-analyzer et traités par un protocole antiémétique comprenant ou non EMEND.

Base de données Onco-analyzer :

Il s'agit d'une base de données développée afin de décrire l'utilisation des thérapeutiques dans le domaine du cancer et les populations concernées.

A partir des diagnostics, tous les traitements sont datés et peuvent par conséquent être classés chronologiquement afin d'obtenir une image précise du parcours thérapeutique du patient comprenant selon les cas, la chirurgie, la radiothérapie, les chimiothérapies, les hormonothérapies et les traitements de support (biphosphonates, érythropoïétines, facteurs de croissance, analgésiques narcotiques et antiémétiques). Pour chaque séquence de traitement, il est possible de connaître les différents traitements utilisés (types de radiothérapies, médicaments, chirurgie et leurs associations possibles), la base permet de déterminer quels sont les médicaments prescrits en monothérapie ou en association ainsi que leur séquence d'administration.

Les médecins qui renseignent cette base sont recrutés pour rejoindre un panel fixe chargé de fournir des informations sur leurs patients consultés le plus récemment, et de ne fournir des informations relatives à un même patient qu'une seule fois par période de douze mois.

Les médecins sont recrutés au sein d'un large éventail de spécialités médico-chirurgicales impliquées dans la prise en charge du cancer.

Le nombre de médecins recrutés est fixe, seuls les médecins qui arrêtent leur collaboration sont remplacés.

Le nombre de patients à collecter est d'environ 12 000 patients par an, 75% étant recrutés dans les spécialités de l'oncologie et l'hématologie, les 25% restant provenant d'autres spécialités

(urologie, gynécologie, ORL, dermatologie, etc). L'inclusion d'un éventail de spécialités permet à la base de données de couvrir une grande variété de types de cancers, un nombre minimal de cas patients étant requis pour les cancers les plus fréquents (cancer du sein, du poumon, les lymphomes non hodgkiniens, les cancers de la prostate et colorectaux). Chaque médecin du panel doit renseigner entre 5 et 25 cas patients par trimestre quelle que soit la taille de l'établissement hospitalier. Il est demandé aux médecins de décrire les derniers patients vus, sans pré-sélection. En élargissant le recueil à une large variété d'établissements tout en limitant à trois le nombre de médecins participants par unité, la méthodologie permet d'éviter « un effet de grappe ».

Le questionnaire utilisé par les médecins était sous-divisé en 10 parties :

- Informations démographiques du patient
- Stades cliniques de la maladie
- Tests de dépistage / résultats
- Interventions chirurgicales et radiothérapie
- Historique du traitement cytotoxique et immunothérapie
- Historique du traitement hormonal
- Historique du traitement de support
- Traitement cytotoxique en cours et immunothérapie
- Traitement hormonal en cours
- Traitement de support en cours

Un contrôle préalable au remplissage du questionnaire est effectué pour vérifier la compréhension du remplissage.

Depuis le 3^{ème} trimestre 2012, le questionnaire se présente en version électronique. Il s'agit d'un questionnaire avec filtrage automatique en fonction de la tumeur diagnostiquée et des données démographiques des patients. Par exemple, le questionnaire filtrera automatiquement toutes les questions concernant le cancer du sein (test HER2, récepteurs hormonaux, statut ménopause...) quand le médecin fournit un cas patient dans cette tumeur. Afin d'éviter des données manquantes, le questionnaire électronique empêche le médecin de répondre si des questions obligatoires n'ont pas été complétées.

Résultats

Contexte de prescription :

Profil des patients et des prescripteurs

Au total, sur l'ensemble des huit années de recueil, le sex-ratio des patients ayant reçu un traitement par EMEND s'est inversé. Lors du premier recueil le pourcentage de femmes était de 60,1%, ce pourcentage a diminué jusqu'à 48,8% lors du dernier recueil.

Il est à noter qu'au cours de cette période les modalités de prise en charge du cancer du sein ont évolué avec le recours aux thérapies ciblées. Ces thérapies sont classées comme très faiblement à faiblement émétisantes.

Les prescripteurs majoritaires des protocoles antiémétiques comprenant EMEND étaient les oncologues, ce pourcentage a diminué de 70% des prescripteurs la première année de recueil à 55% lors de la dernière année.

Type de cancer

Au cours de la dernière série de recueil (année 2012-2013), lors des prescriptions d'EMEND, les cancers les plus fréquents ont été les cancers du poumon non à petites cellules (25,4 %) et les cancers du sein (20,2%).

Sur l'ensemble des huit années de recueil, lors des prescriptions d'EMEND, le pourcentage de patientes ayant un cancer du sein a diminué de 33 % à 20%. Le pourcentage de patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules est resté stable (20 – 25%).

Risque émétique de la chimiothérapie :

Au cours de la dernière série de recueil, parmi les 1021 patients de la base ayant reçu un protocole antiémétique avec EMEND, 43,2% (441/1021) ont reçu une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine, 6% (61/1021) ont reçu une chimiothérapie hautement émétisante sans cisplatine, 45,2% (461/1021) ont reçu une chimiothérapie moyennement émétisante et 5,4% ont reçu une chimiothérapie faiblement ou très faiblement émétisante.

EMEND était prescrit dans les indications recommandées par la FIT (pas d'indication avec une chimiothérapie hautement émétisante sans cisplatine) chez 89% des patients et dans les indications recommandés par MASCC/ESMO de 2013 chez 94,4 % des patients.

Sur l'ensemble des huit années de recueil :

- Pourcentage des prescriptions d'EMEND avec des chimiothérapies hautement émétisantes : 40% - 45% des patients.
- Pourcentage des prescriptions d'EMEND avec des chimiothérapies hautement émétisantes sans cisplatine, au cours des 3 premières années de l'étude (2005-2008) : 30% - 35%. Depuis 2009 : diminution du pourcentage jusqu'à moins de 10% lors de la huitième et dernière année de l'étude.
- Pourcentage des prescriptions d'EMEND avec des chimiothérapies moyennement émétisantes, au cours des 3 premières années de l'étude (2005-2008) : 20% - 25%. Depuis 2009 : augmentation du pourcentage jusqu'à environ 50% lors de la huitième et dernière année de l'étude.

Ce changement observé depuis 2009 s'explique suite à l'arrêt de l'utilisation de l'algorithme d'Hesketh pour la définition du niveau émétogène global du protocole de chimiothérapie, de nombreux protocoles de chimiothérapie sont passés d'un niveau "hautement émétisant" à un niveau " moyennement émétisant". En effet, la règle n°3 de l'algorithme d'Hesketh qui consistait à considérer deux molécules moyennement émétisantes en une association hautement émétisante, n'est pas appliquée dans cette classification. Une association de deux molécules moyennement émétisantes reste moyennement émétisante. Ainsi depuis 2009 les chimiothérapies classées comme moyennement émétisantes sont de plus en plus représentées et inversement, les chimiothérapies hautement émétisantes sans cisplatine sont de moins en moins retrouvées.

- Les chimiothérapies faiblement à très faiblement émétisantes représentent moins de 6% des prescriptions d'EMEND (indications hors AMM).

Schéma thérapeutique d'EMEND :

Schéma posologique

Au cours de la huitième et dernière série de recueil, 62,8% des patients ont été traités selon le schéma posologique décrit dans la FIT (125 mg le premier jour puis 80 mg les deux jours suivants).

La principale déviation par rapport aux recommandations de la FIT concerne 27,1% des patients qui ont reçu 125 mg d'aprépitant le premier jour sans recevoir 80 mg le 2ème et 3ème jour.

Sur l'ensemble des huit années de recueil le schéma posologique recommandé par la FIT (125 mg le premier jour puis 80 mg les deux jours suivants) a été respecté pour 80 à 94% des prescriptions lors des sept premiers recueils.

La forte baisse observée lors du dernier recueil peut en partie s'expliquer par le passage d'un recueil des données papier à un recueil électronique. L'impact potentiel de ce changement de recueil des données a donc été évalué auprès de 25 médecins, ayant renseigné la posologie « 125 mg x 1 jour » pour leurs patients, qui ont été interrogés. Parmi ces médecins, 90% (n=22/25) ont répondu qu'ils avaient en réalité prescrit EMEND® à la posologie « 125 mg x 1 jour + 80 mg x 2 jours », ces derniers ayant considérés que le questionnaire demandait seulement le changement de dose lié à une éventuelle toxicité du médicament. Par conséquent les données observées lors du dernier recueil sont difficilement interprétables.

Traitement antiémétique associé

Au cours de la huitième et dernière série de recueil, EMEND était prescrit en association avec un sétron et un corticoïde chez 81,7% des patients (835/1021) ayant reçu un traitement antiémétique par EMEND.

Au total, sur l'ensemble des huit années de recueil EMEND a été prescrit en association avec un sétron et un corticoïde (conformément à la FIT et aux recommandations MASCC/ESMO) chez 80 à 90% des patients traités par EMEND.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription la stratégie thérapeutique de prévention des nausées et vomissements aigus (survenant au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie) et retardés (survenant après la 24^{ème} heure de la chimiothérapie sans limite de fin) a été précisée.

Selon les recommandations MASCC/ESMO 2013¹ :
Nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) aigus

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	sétrons (5HT ₃) + Dexaméthasone (DEX) + aprépitant (APR) ou fosaprépitant (FOS)
Chimiothérapies moyennement émétisante associant anthracycline + cyclophosphamide	5HT ₃ + DEX + APR ou FOS
Autres chimiothérapies moyennement émétisantes	Palonosétron + DEX

Nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) retardés

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	DEX + APR (ou DEX seul si fosaprépitant administré à J1)
Chimiothérapies moyennement associant anthracycline + cyclophosphamide	APR (ou absence de traitement si fosaprépitant administré à J1)
Autres chimiothérapies moyennement émétisantes	DEX

Les recommandations nationales AFSOS 2013² ne différencient pas les chimiothérapies moyennement émétisantes (comprenant ou non anthracycline + cyclophosphamide) et recommandent :

NVCI aigus

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	5HT ₃ + DEX + APR ou FOS
Chimiothérapies moyennement émétisante	5HT ₃ + DEX + APR ou FOS

NVCI retardés

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	APR + DEX
Chimiothérapies moyennement émétisante	APR

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 27/05/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anti-cancéreuses hautement à moyennement émétisantes sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie. Par ailleurs leurs répétitions sont susceptibles de conduire, à une mauvaise observance du protocole thérapeutique par une modification des cycles de chimiothérapie, réduisant l'efficacité optimale recherchée du traitement anti-cancéreux.

▮ Il s'agit d'un traitement préventif.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités EMEND 125+80 mg et EMEND 80 mg reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.