



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 mars 2017

aprépitant

EMEND 80 mg, gélule

Boîte de 1 (CIP : 34009 363 506 4 9)

Boîte de 2 (CIP : 34009 363 507 0 0)

Boîte de 5 (CIP : 34009 564 930 8 1)

EMEND 125 mg, gélule

Boîte de 1 (CIP : 34009 363 509 3 9)

Boîte de 5 (CIP : 34009 564 931 4 2)

EMEND 125 mg + 80 mg, gélule

Boîte de 1 + 2 (CIP : 34009 363 511 8 9)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	A04AD12 (antiémétiques et antinauséeux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) seulement pour : <ul style="list-style-type: none">• EMEND 80 mg, gélule, boîte de 2• EMEND 125 mg + 80 mg, gélule, boîte de 1 + 2 Collectivités (CSP L.5123-2) : pour toutes les présentations
Indications concernées	Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes sans cisplatine chez les adultes.

SMR	Important
ASMR	<p>L'intégration de la prévention des nausées et vomissements induits par les protocoles de chimiothérapie hautement émétisants sans cisplatine dans le libellé d'AMM d'EMEND n'est pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMEND, en association à un sétron et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), par rapport à l'association sétron et corticoïde dans la prévention des NVCI associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes chez les adultes.
ISP	EMEND n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	EMEND en association à un sétron et à la dexaméthasone est un traitement de 1 ^{ère} intention dans la prévention des nausées et vomissements associées aux chimiothérapies hautement émétisantes avec ou sans cisplatine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date d'AMM initiale : 11 novembre 2003 (centralisée) Extension d'indication : 16 décembre 2015 (centralisée) Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception
Classification ATC	2016 A Voies digestives et métabolisme A04 Antiémétiques et antinauséeux A04A Antiémétiques et antinauséeux A04AD Autres antiémétiques A04AD12 aprépitant

02 CONTEXTE

Les spécialités EMEND 80 et 125 mg en gélules sont inscrites sur les listes des spécialités remboursées aux assurés sociaux et agréées à l'usage des Collectivités dans :

- La « prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse **hautement émétisante comprenant du cisplatine** chez l'adulte ». En 2004, la Commission avait conclu à un service médical rendu (SMR) important et à une amélioration du service médical rendu (ASMR) III dans cette indication¹.
- La « prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse **moyennement émétisante** chez l'adulte », où la Commission avait conclu à un SMR important et à une ASMR V en 2005².

Le libellé d'AMM a récemment été étendu aux protocoles de chimiothérapies **hautement émétisants sans cisplatine**. La présente demande concerne ainsi l'inscription des spécialités EMEND 80 et 125 mg en gélules sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités dans cette extension d'indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. »

¹ Cf. avis d'inscription du 28 avril 2004

² Cf. avis d'inscription dans une extension d'indication du 21 septembre 2005

04 POSOLOGIE

« Adultes :

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 le matin.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante chez les adultes :

Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante :

	J1	J2	J3	J4
EMEND	125 mg (voie orale)	80 mg (voie orale)	80 mg (voie orale)	-
Dexaméthasone	12 mg (voie orale)	8 mg (voie orale)	8 mg (voie orale)	8 mg (voie orale)
Antagonistes 5-HT ₃	Dose standard des antagonistes 5-HT ₃ . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT ₃ choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les nausées et vomissements induits par des chimiothérapies (NVCI) anticancéreuses moyennement ou hautement émétisantes altèrent de façon marquée la qualité de vie. Leur survenue peut provoquer des troubles hydroélectrolytiques graves et perturber la poursuite du traitement anticancéreux. La prévention et le traitement des NVCI sont donc essentiels. Le traitement doit prendre en compte le délai de survenue des nausées et vomissements, le potentiel émétisant et les doses administrées de chimiothérapie. Les vomissements sont considérés comme aigus s'ils surviennent au cours des 24 heures après le début de la chimiothérapie (T0) ; ils sont dits retardés s'ils surviennent entre 24 h et 5 à 7 jours après T0. La chimiothérapie est considérée comme hautement émétisante lorsque 90% des patients sont affectés par ces effets indésirables et moyennement émétisante lorsque 30 à 90 % des patients en sont affectés.

Chez l'adulte, plusieurs médicaments peuvent être utilisés généralement en association : antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (sétron), corticoïde (dexaméthasone) et antagoniste des récepteurs NK1 (aprépitant)³⁴⁵⁶.

D'autres antiémétiques sont parfois utilisés. Le métoclopramide (PRIMPERAN) a une indication limitée à la prévention des NVCI retardés chez les adultes. La métopimazine (VOGALENE injectable) dispose également d'une AMM pour la prévention et le traitement des vomissements

³ MASCC/ESMO Antiemetic guideline 2016 V1.0. Disponible en ligne http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pptx (Consulté le 08/01/2017).

⁴ 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 (Consulté le 08/01/2017).

⁵ NCCN Guidelines – Antiemesis. Version 1.2015 Disponible en ligne https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Consulté le 08/01/2017).

⁶ Hesketh, Paul J., Kari Bohlke, Gary H. Lyman, et al. 2016 Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 34(4): 381–386.

induits par la chimiothérapie anticancéreuse. En revanche, la dompéridone (MOTILIUM) n'a pas d'AMM dans cette indication.

Malgré les traitements disponibles, il persiste un besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des NVCI chez les adultes.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui/non
Anti 5-HT3						
ALOXI (palonosétron) <i>Vifor Pharma</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes. - Prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. 	21/11/2012	Important	Chimiothérapie hautement émétisante : ASMR V par rapport à l'ondansétron Chimiothérapie moyennement émétisante : ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron	Oui
KYTRIL (granisétron) <i>Roche</i>	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie.	17/06/2015 (réinscription)	Important	NA	Oui
ZOPHREN (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Comprimés et lyophilisats à 4 mg et à 8 mg, sirop à 4 mg/5 ml : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante. - Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. Suppositoire à 16 mg : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée. Solution injectable en ampoule à 2 mg/ml : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. 	06/03/2013 (réinscription)	Important	Comprimés et lyophilisats à 4 mg et à 8 mg, sirop à 4 mg/5 ml : ASMR IV pour les chimiothérapies moyennement émétisantes de même que KYTRIL en termes de confort du malade (une injection évitée) (Avis du 3 juillet 1996). Suppositoire à 16 mg : ASMR IV pour les chimiothérapies moyennement émétisantes en tant que complément de gamme justifié, lorsque la voie orale n'est pas adaptée (Avis du 7 avril 1999). Solution injectable en ampoule à 2 mg/ml : NA	Oui
Antagoniste NK1						
AKYNZEO (nétipitant + palonosétron) <i>Vifor Pharma</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine. - Prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. 	<i>En cours d'évaluation par la Commission</i>			

Corticoïdes						
DECTANCYL (dexaméthasone) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.	21/01/2015 (réinscription)	Important	NA	Oui
MEDROL (methylprednisolone) <i>Pfizer</i>	Non		05/10/2016 (réinscription)	Important	NA	Oui
SOLUPRED (prednisolone) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non		01/07/2015 (réinscription)	Important	NA	Oui
CORTANCYL (prednisolone) <i>Sanofi-Aventis et ses génériques</i>	Non		20/11/2013 (réinscription)	Important	NA	Oui
CELESTENE (bétaméthasone) <i>MSD et ses génériques</i>	Non		05/10/2016 (réinscription)	Important	NA	Oui
BETNESOL (bétaméthasone) <i>Sigma-Tau France</i>	Non	Indications de la corticothérapie générale per os, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience).	09/01/2013 (réinscription)	Important	NA	Oui
SOLUMEDROL (methylprednisolone) <i>Pfizer</i>	Non		01/07/2015 (réinscription)	Important	NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Pour information, l'AMM du fosaprepitant (IVEMEND) prodrogue de l'aprépitant pour administration intraveineuse a été abrogée en France le 12 novembre 2012.

Le métoclopramide (PRIMPERAN) et la métopimazine (VOGALENE) sont rarement utilisés en dehors du traitement antiémétique de secours et ne sont donc pas considérés comme comparateurs d'EMEND chez les adultes.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau, sont tous cliniquement pertinents.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	28 avril 2004 (inscription)
Indication	Prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine . EMEND est administré en association à un protocole thérapeutique (ondansétron et dexaméthasone).
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Dans le cadre de ce schéma thérapeutique EMEND, combiné à une association d'un inhibiteur 5 HT-3 (ondansétron) et de dexaméthasone, apporte une ASMR III, en termes d'efficacité, par rapport à l'association sétron et corticoïde.
Population cible	La population cible de la spécialité EMEND serait de l'ordre de 44 000 à 62 000 patients, ce qui correspondrait à un nombre de cycles de chimiothérapie par cisplatine compris entre 153 000 et 207 000.
Etudes demandées	La Commission souhaite un suivi des conditions d'utilisation de la spécialité EMEND.

Date de l'avis (motif de la demande)	21 septembre 2005 (extension d'indication)
Indication	Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante .
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu d'une faible quantité d'effet sur le contrôle complet des vomissements et de l'absence d'études concernant d'autres protocoles de chimiothérapies moyennement émétisantes, la Commission considère qu'EMEND n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des patients traités par une chimiothérapie moyennement émétisante.
Population cible	La population cible serait de l'ordre de 68 000 patients (soit 171 000 cycles).
Etudes demandées	<p>La Commission de Transparence demande au laboratoire d'étendre aux patients traités par une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante, l'étude observationnelle mise en place chez les patients traités par une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante. L'objectif de cette étude est de déterminer les conditions d'utilisation d'EMEND en situation réelle de prescription en précisant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le contexte de la prescription d'EMEND (le profil des patients traités, le type de cancer, chimiothérapie et/ou autres traitements antérieurs...) - les chimiothérapies au cours desquelles EMEND est prescrit, - le schéma d'administration d'EMEND (posologie quotidienne, durée de traitement, jour d'administration) et les traitements associés (antiémétiques et corticoïdes notamment) <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre à cette demande.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité spécifique à cette extension d'indication. L'efficacité de l'aprépitant dans la prévention des nausées et vomissement associés aux chimiothérapies hautement émétisantes sans cisplatine repose sur des données bibliographiques.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (>1/100) lors d'un traitement par EMEND sont : une diminution de l'appétit, des céphalées, un hoquet, une constipation, une dyspepsie, une fatigue et une élévation des ALAT.

8.2.2 Données issues du PGR du PSUR

Risques identifiés	- Réactions d'hypersensibilité - Interaction médicamenteuse avec les contraceptifs hormonaux
Risques importants potentiels	- Erreurs médicamenteuses
Informations importantes manquantes	- Exposition durant la grossesse - Utilisation chez les patients de moins de 6 mois ou de moins de 6 kg - Utilisation chez des patients ayant des troubles hépatiques modérés à sévères

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 26 mars 2013 au 25 mars 2015). Le signal concernant les interactions médicamenteuses entre l'aprépitant et l'ifosfamide pour lesquelles une neurotoxicité avait été rapportée, a été levé durant cette période. La rubrique « interaction médicamenteuse » de l'aprépitant a été mise à jour dans le RCP.

08.3 Stratégie thérapeutique

Lorsque un protocole de chimiothérapie hautement émétisante est instauré, un traitement préventif des nausées et vomissements doit être systématiquement mis en place :

- en phase aigüe (0-24h), il est systématiquement recommandé d'instaurer une trithérapie par sétron + antagoniste NK1 + corticoïde,
- en phase retardée (25-120h), plusieurs protocoles sont préconisés et sont résumés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Globalement, l'aprépitant est déjà recommandé dans la prévention des nausées et vomissements induits par les CHE sans distinction des protocoles avec ou sans cisplatine. En pratique, l'aprépitant est déjà utilisé dans les protocoles de CHE sans cisplatine en France. Dans l'étude post-inscription, détaillée dans l'avis du 3 février 2016, l'utilisation d'EMEND avec les protocoles de CHE sans cisplatine était en effet observée.

Tableau 1 : Recommandations dans la prévention des nausées et vomissements induits par des chimiothérapies hautement émétisantes (CHE)

	Prévention nausées et vomissements aigus	Prévention nausées et vomissements retardés
MASCC/ESMO 2016³	sétron + dexaméthasone + antagoniste des récepteurs NK1	CHE sans anthracycline + cyclophosphamide : dexaméthasone seule ou métoclopramide + dexaméthasone (si aprépitant administré à J1) ou aprépitant + dexaméthasone (si aprépitant administré à J1) CHE associant anthracycline + cyclophosphamide : absence de traitement ou aprépitant (si aprépitant administré à J1) ou dexaméthasone (si aprépitant administré à J1)
AFSOS 2013⁴	sétron + corticoïde + aprépitant	corticoïde + aprépitant
NCCN 2015⁵	sétron + dexaméthasone + aprépitant	dexaméthasone + aprépitant
	nétupitant + palonosétron + dexaméthasone	dexaméthasone
	olanzapine + palonosétron + dexaméthasone	olanzapine
ASCO 2015⁶	aprépitant + sétron + dexaméthasone	aprépitant + dexaméthasone
	nétupitant + palonosétron + dexaméthasone	dexaméthasone

Place d'EMEND dans la stratégie thérapeutique :

EMEND en association à un sétron et à la dexaméthasone est un traitement de 1^{ère} intention dans la prévention des nausées et vomissements associées aux chimiothérapies hautement émétisantes avec ou sans cisplatine.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

09.1 Service Médical Rendu

► Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anti-cancéreuses hautement émétisantes sans cisplatine 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/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

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

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du fait que les NVCI ne présentent pas de caractère habituel de gravité mais peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie ;
- du besoin médical insuffisamment couvert identifié ;
- de l'absence de données cliniques spécifiques dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies hautement émétisantes sans cisplatine, ne permettant pas d'apprécier l'impact de l'aprépitant sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients ;

EMEND n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EMEND est important dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes sans cisplatine.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'intégration de la prévention des nausées et vomissements induits par les protocoles de chimiothérapie hautement émétisants sans cisplatine dans le libellé d'AMM d'EMEND n'est pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission, à savoir :

- **EMEND, en association à un sétron et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), par rapport à l'association sétron et corticoïde dans la prévention des NVCI associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes chez les adultes.**

09.3 Population cible

La nouvelle population cible d'adultes pour EMEND est celle des patients nécessitant un traitement à visée préventive des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies hautement (avec ou sans cisplatine) ou moyennement émétisante.

Dans le rapport de l'INCa⁷, 300 763 adultes ont été traités par chimiothérapie pour un cancer en 2014 dans un établissement MCO.

Selon une étude épidémiologique réalisée en France⁸, 279 302 patients atteints de cancer ont été traités par chimiothérapie par an. Parmi eux, 202 993 patients ont été traités par une chimiothérapie

⁷ INCa. Les cancers en France, édition 2015. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015> (consulté le 26/01/2017)

hautement ou moyennement émétisante sans distinction du type de chimiothérapie (avec ou sans cisplatine).

La population cible devrait tenir compte du nombre de cycles reçu par les patients cancéreux recevant une chimiothérapie moyennement émétisante et ceux recevant une chimiothérapie hautement émétisante. Cette information n'est pas disponible.

Conclusion : le nombre de patients susceptibles de recevoir EMEND est d'environ 200 000 adultes par an.

09.4 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités) dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes sans cisplatine.

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

► **Conditionnements :**

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

⁸ Avis de la HAS ALOXI du 21 novembre 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12459_ALOXI_21112012_AVIS_CT12459.pdf