

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 mars 2017

*Date d'examen par la Commission : 8 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)

EMEND 125 mg, poudre pour suspension buvable

Boîte de 1 (CIP : 34009 300 422 0 5)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	A04AD12 (antiémétiques et antinauséux)
Motif de l'examen	Extension d'indication (présentations en gélules) Inscription d'une nouvelle forme galénique (présentation en poudre pour suspension buvable)
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 • EMEND 125 mg, poudre pour suspension buvable, boîte de 1 Collectivités (CSP L.5123-2), pour toutes les présentations
Indications concernées	Extension d'indication Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adolescents à partir de 12 ans. Inscription Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 ans.

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité de l'ajout de l'aprépitant à l'ondansétron ± dexaméthasone notamment sur le pourcentage de patients ayant une réponse complète au cours de la phase retardée, - le profil de tolérance de l'aprépitant dans la population pédiatrique comparable à celui connu chez l'adulte, - et l'impact positif du contrôle des NVCI sur la qualité de vie des patients, bien que celui-ci ne soit pas documenté, <p>la Commission considère qu'EMEND en association à l'ondansétron ± dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'ondansétron ± dexaméthasone dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 17 ans.</p>
ISP	EMEND est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	EMEND, en association à l'ondansétron ± dexaméthasone, est un traitement de 1^{ère} intention dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 17 ans.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date d'AMM initiale : 11 novembre 2003 (centralisée) Extension d'indication (présentations en gélules) et AMM de la présentation en poudre pour suspension buvable : 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 antinauséux A04A Antiémétiques et antinauséux A04AD Autres antiémétiques A04AD12 Aprépitant

02 CONTEXTE

Les spécialités EMEND 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 des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes de l'adulte. Dans ses évaluations, la Commission avait conclu à un SMR important dans l'ensemble de l'indication, à une ASMR III dans « la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine »¹ et à une ASMR V dans « la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante »².

La présente demande concerne l'inscription sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités de :

- EMEND 80 et 125 mg en gélules, dans l'extension d'indication suivante : prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes **chez les adolescents à partir de 12 ans**
- et de EMEND 125 mg, poudre pour suspension buvable, dans l'indication suivante : prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes **chez les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 ans**.

L'aprépitant appartient à la classe des antagonistes des récepteurs neurokinine 1 (NK1) de la substance P.

Le libellé d'AMM chez l'adulte a par ailleurs été étendu aux protocoles de chimiothérapies hautement émétisants sans cisplatine. Cette extension d'indication fait l'objet d'un avis séparé.

¹ Cf. avis d'inscription du 28 avril 2004

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

EMEND 80 mg, 125 mg et 125 + 80 mg, gélules :

« **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.** »

EMEND 125 mg, poudre pour suspension buvable :

« **Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 ans.** »

04 POSOLOGIE

EMEND 80 mg, 125 mg et 125 + 80 mg, gélules :

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :

« EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un antagoniste 5-HT₃. La dose recommandée de gélules d'EMEND est de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg par voie orale à J2 et J3. EMEND est administré par voie orale une heure avant la chimiothérapie à J1, J2 et J3. Si aucune chimiothérapie n'est administrée à J2 et J3, EMEND doit être administré le matin. Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT₃ choisi pour des informations sur la posologie appropriée. Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré avec EMEND, la dose de corticostéroïde doit être administrée à 50 % de la dose habituelle (voir rubriques 4.5 et 5.1).

[...] »

EMEND 125 mg, poudre pour suspension buvable :

Enfants et nourrissons (âgés de 6 mois à moins de 12 ans, et pesant plus de 6 kg)

« EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un antagoniste 5-HT₃. La dose recommandée d'EMEND poudre pour suspension buvable dépend du poids corporel, comme spécifié dans le tableau ci-dessous. EMEND est administré par voie orale une heure avant la chimiothérapie à J1, J2 et J3. Si aucune chimiothérapie n'est administrée à J2 et J3, EMEND doit être administré le matin. Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT₃ choisi pour des informations sur la posologie appropriée. Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré avec EMEND, la dose de corticostéroïde doit être administrée à 50 % de la dose habituelle (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Tableau : Dose et volume de suspension buvable d'EMEND recommandés chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 12 ans.

Poids corporel	Volume de la dose de suspension à administrer par voie orale		
	Jour 1	Jour 2	Jour 3
moins de 6 kg	Non recommandé		
de 6 kg à moins de 8 kg	1 mL (25 mg)	0,6 mL (15 mg)	0,6 mL (15 mg)
de 8 kg à moins de 10 kg	1,2 mL (30 mg)	0,8 mL (20 mg)	0,8 mL (20 mg)
de 10 kg à moins de 12 kg	1,4 mL (35 mg)	1 mL (25 mg)	1 mL (25 mg)
de 12 kg à moins de 15 kg	1,8 mL (45 mg)	1,2 mL (30 mg)	1,2 mL (30 mg)
de 15 kg à moins de 20 kg	2,4 mL (60 mg)	1,6 mL (40 mg)	1,6 mL (40 mg)
de 20 kg à moins de 25 kg	3 mL (75 mg)	2 mL (50 mg)	2 mL (50 mg)
de 25 kg à moins de 30 kg	3,6 mL (90 mg)	2,4 mL (60 mg)	2,4 mL (60 mg)
30 kg et plus	Tirer tout le contenu du godet mélangeur dans la pipette (~ 5 mL) (125 mg)	3,2 mL (80 mg)	3,2 mL (80 mg)

[...] »

05 BESOIN MEDICAL

Les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVCI) anticancéreuse moyennement ou hautement émétisante altèrent de façon marquée la qualité de vie. La survenue de NVCI peut également perturber la poursuite du traitement anticancéreux. Les troubles hydroélectrolytiques induits peuvent engager rapidement le pronostic vital, notamment chez l'enfant en bas âge et le nourrisson. La survenue des NVCI est plus fréquente chez les patients jeunes.

La prévention des NVCI est donc essentielle en particulier chez les patients pédiatriques. 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 heures et 5 à 7 jours après T0. La chimiothérapie est considérée comme hautement émétisante si plus de 90 % des patients sont affectés par ces effets indésirables et modérément émétisante lorsque 30 à 90 % des patients en sont affectés³.

D'après les recommandations MASCC/ESMO⁴, plusieurs médicaments peuvent être utilisés, généralement en association chez l'enfant : les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (sétron), les corticoïdes (dexaméthasone) et l'antagoniste des récepteurs NK1 (aprépitant, jusque-là hors-AMM).

D'autres antiémétiques sont parfois utilisés. Le métoclopramide (PRIMPERAN injectable) a une indication limitée à la prévention des NVCI retardés en 2^{ème} intention chez les enfants de plus de 1 an. La métopimazine (VOGALENE injectable) dispose également d'une AMM pour la prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse chez l'enfant et le nourrisson. En revanche, la dompéridone (MOTILIUM, PERIDYS) n'a pas d'AMM dans cette indication.

Les recommandations chez l'enfant restent néanmoins empiriques car extrapolées à partir de données disponibles chez l'adulte, avec des doses recommandées plus élevées que celles chez l'adulte du fait d'un métabolisme et d'une élimination rénale plus rapide.

Il persiste donc un besoin médical pour des médicaments ayant démontré leur efficacité sur la prévention des NVCI dans la population pédiatrique.

³ Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) – Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support : Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-induits (20/12/2013). [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf

⁴ MASCC/ESMO Antiemetic guideline 2016 V1.0. [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EMEND dans la population pédiatrique sont tous les médicaments susceptibles d'être utilisés, seuls ou en association, dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes.

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						
KYTRIL (granisétron) <i>Roche</i>	Non	Indiqué chez l'enfant âgé de 2 ans et plus dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements <u>aigus</u> induits par la chimiothérapie.	17/06/2015 (réinscription)	Important	NA	Oui
ZOPHREN (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Comprimés à 4 mg et à 8 mg, lyophilisats à 4 mg et à 8 mg, sirop à 4 mg/5 ml : <ul style="list-style-type: none"> Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois (lyophilisat à 4 mg et 8 mg ; sirop à 4 mg/5 ml) ou à partir de 6 ans (comprimé à 4 mg ou à 8 mg) Suppositoires à 16 mg : <ul style="list-style-type: none"> Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans : 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 des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant à partir de 6 mois. 	06/03/2013 (réinscription)	Important	2 mg / ml, sol. inj IV : ASMR III (avis du 09/05/2007) dans la stratégie thérapeutique en prévention des NVCI dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à 2 ans et dans le traitement des NVCI chez l'enfant à partir de 6 mois. NA pour les autres présentations	Oui
ALOXI (palonosétron) <i>Vifor</i>	Non	ALOXI est indiqué chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents dans : <ul style="list-style-type: none"> la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ; la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. 	03/02/2016 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'ondansétron IV	Oui

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 et ses génériques</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		09/01/2013 (réinscription)	Important	NA	Oui
SOLUMEDROL (methylprednisolone) <i>Pfizer</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).	01/07/2015 (réinscription)	Important	NA	Oui
Neuroleptiques						
VOGALENE (métopimazine) <i>Teva Santé</i>	Non	Solution injectable : • Prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse.	05/10/2011 (réinscription)	Important	NA	Oui
PRIMPERAN (métopimazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.	21/10/2015 (réévaluation)	Modéré	NA	Oui
PLITICAN (alizapride) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement préventif et curatif des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie antimitotique.	04/09/2013 (réinscription)	Important	NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Pour information, le fosaprepitant (IVEMEND) prodrogue de l'aprepitant pour administration intraveineuse disposait d'une AMM uniquement chez l'adulte similaire à EMEND. L'AMM de cette spécialité a été abrogée en France le 12 novembre 2012.

Par ailleurs, la spécialité AKYNZEO, association fixe de nétupitant (autre antagoniste NK1 de la substance P) et de palonosétron, a récemment obtenu une AMM dans la prévention des NVCI uniquement chez l'adulte. Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission.

D'autres neuroleptiques sont parfois utilisés dans la prévention des NVCI chez les enfants et les adolescents, comme la chlorpromazine (hors AMM). En l'absence de données robustes sur cette utilisation, ces derniers ne sont pas considérés comme des comparateurs.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	OUI (février 2016)	Indication de l'AMM européenne
Espagne	NON (évaluation en cours)	
Allemagne	NON (évaluation en cours)	
Italie	NON (évaluation en cours)	

EMEND gélules a obtenu aux Etats Unis une extension d'indication chez l'enfant âgé de 12 à 17 ans pour la prévention des NVCI depuis le 2 septembre 2015 et la nouvelle forme galénique en suspension buvable pour les enfants à partir de six mois a été approuvée le 17 décembre 2015.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette extension d'indication, le laboratoire a déposé :

- Une étude de phase III comparative *versus* placebo (étude P208), détaillée ci-dessous.
- Une étude de phase III comparative *versus* placebo (étude P097) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'aprepitant dans la prévention des NVCI chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les résultats de cette étude seront détaillés dans le paragraphe 08.2 Tolérance.
- Une étude de phase I en ouvert (étude P134) dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité exploratoire chez des sujets âgés de 6 mois à 17 ans. En raison de la faiblesse méthodologique et du faible effectif de cette étude, ses résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude P208

8.1.1.1 Méthodes

Etude P208 ⁵	
Type de l'étude	Etude de supériorité de phase III, randomisée, double aveugle (pour le cycle 1, en ouvert pour les cycles 2 à 6) comparative <i>versus</i> placebo chez des patients âgés de 6 mois à 17 ans recevant une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante.
Objectif de l'étude	L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de l'aprépitant <i>versus</i> placebo en association avec d'autres antiémétiques (ondansétron et ± dexaméthasone) en termes de pourcentage de réponse complète en phase retardée.
Date et durée de l'étude	22 septembre 2011 – 16 août 2013 Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 22 septembre 2011 Date de l'extraction de base pour l'analyse principale : 29 août 2013
Cadre et lieu de l'étude	49 centres dans 24 pays. Pays européens : Italie, Espagne, Grande-Bretagne, Croatie, Danemark, Grèce, Hongrie, Pays-Bas, Lituanie, Pologne, Slovaquie
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Age compris entre 6 mois et 17 ans ;• diagnostic de cancer confirmé ;• patients devant recevoir une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, ou une chimiothérapie non tolérée précédemment pour cause de vomissement ;• patients devant recevoir de l'ondansétron en tant que traitement antiémétique ;• patients de plus de 10 ans avec un score de performance de Karnofsky \geq 60 ou patients de 10 ans ou moins avec un score de Lansky \geq 60 ;• espérance de vie \geq 3 mois.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Vomissements 24h avant le 1^{er} jour de traitement ;• tumeurs primaires ou métastatiques malignes à l'origine de nausées et vomissements ;• antécédents connus de prolongation du QT ou utilisation de médicaments pouvant allonger le QT ;• antécédents connus de réaction allergique à l'un des médicaments utilisés dans l'essai ;• patients ayant reçu une radiothérapie à l'abdomen ou au pelvis la semaine précédant le traitement ;• infection active ou autre maladie simultanée non contrôlée ;• valeurs biologiques anormales :<ul style="list-style-type: none">○ nombre de neutrophiles $<$ 1 000 cellules/μL○ nombre de plaquettes $<$ 100 000 cellules/μL○ alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase $>$ 5 fois la limite supérieure de la normale○ bilirubine ou créatinine $>$ 1,5 fois la limite supérieure de la normale○ instauration de corticostéroïdes à action systémique dans les 72h avant l'administration du traitement ou en tant que traitement faisant parti du protocole de chimiothérapie ;• instauration de benzodiazépines ou d'opioïdes dans les 48h avant le traitement, excepté une dose unique de triazolam, temazepam ou midazolam ;• utilisation d'antiémétique à moins de 48h du traitement ;• utilisation d'inhibiteurs ou substrats du CYP3A4 dans les 7 jours ou d'inducteurs du CYP3A4 dans les 30 jours précédant le traitement ;• patient traité par warfarine ;• patient ayant déjà participé à une étude avec aprepitant ou fosaprepitant, ou ayant pris un médicament expérimental au cours des 4 dernières semaines.

⁵ Kang HJ et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 385-94.

Produits étudiés	Les groupes de traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous :			
		J1	J2	J3
	Patients âgés de 6 mois à 12 ans			
	Groupe placebo	placebo + ondansétron	placebo	
	Groupe aprépitant (poudre pour suspension buvale)	3,0 mg/kg d'aprépitant (dose maximale de 125 mg) + ondansétron	2,0 mg/kg d'aprépitant (dose maximale de 80 mg)	
	Patients âgés de 12 à 17 ans			
	Groupe placebo	placebo + ondansétron	placebo	
Groupe aprépitant (gélule)	125 mg d'aprépitant + ondansétron	80 mg d'aprépitant		
	De la dexaméthasone pouvait être administrée. Lorsqu'elle l'était simultanément à l'aprépitant, une réduction de la dose de dexaméthasone de 50 % était nécessaire.			
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients avec réponse complète (aucun vomissement ou nausée et aucune utilisation de médicament de secours) au cours des 25 à 120h post chimiothérapie (phase retardée).			
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients avec réponse complète en phase aiguë (0 à 24h post chimiothérapie) ; • pourcentage de patients avec réponse complète en phase aiguë <u>et</u> retardée (0 à 120h post chimiothérapie) ; • pourcentage de patients n'ayant aucun vomissement en phase aiguë <u>et</u> retardée (0 à 120h (post chimiothérapie). 			
Critères exploratoires	Parmi les critères exploratoires : <ul style="list-style-type: none"> • nombre d'épisodes émétiques ; • utilisation de médicaments de secours ; • délai médian jusqu'au premier vomissement ; • délai médian jusqu'au premier traitement de secours. 			
Taille de l'échantillon	Partant de l'hypothèse que le pourcentage de réponse complète, estimé à 60 % dans le groupe placebo, serait augmenté de 15 % dans le groupe aprépitant, le recrutement de 150 patients par groupe était nécessaire pour détecter cette différence avec une puissance de 80 % au risque d'erreur unilatéral de 2,5 %.			
Méthode de randomisation	La randomisation (1 :1) a été stratifiée sur : <ul style="list-style-type: none"> • l'âge (6 mois à < 2 ans, 2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans, ou 12 à 17 ans) ; • utilisation d'une chimiothérapie hautement émétisante (> 90 %) planifiée ; • utilisation de dexaméthasone planifiée. 			
Méthode d'analyse des résultats	<u>Population d'analyse</u> : ITTm (tout patient randomisé ayant reçu au moins une dose de traitement). <u>Méthode d'imputation des données manquantes</u> : les patients étaient considérés comme non-répondeurs au traitement en cas de données manquantes. <u>Analyse du critère principal et des critères secondaires de jugement</u> : les pourcentages de patients de chaque groupe ont été comparés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur les facteurs de stratification.			
Amendements au protocole	Amendements au protocole sur recommandations de la FDA (11 juillet 2012) : <ul style="list-style-type: none"> • modification de l'âge minimum de 0 à 6 mois ; • modification du critère principal (initialement pourcentage de répondeurs en phase aiguë + retardée) ; • révision de la méthode d'analyse du critère principal et des critères secondaires (test de Cochran-Mantel-Haenszel) ; • changement de la population d'analyse (FAS à ITT). A la date de ces amendements 168 patients étaient déjà inclus dans l'étude.			

8.1.1.2 Résultats

► Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Trois cent deux patients ont été inclus dans cette étude : 152 dans le groupe aprépitant et 150 dans le groupe placebo. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (Tableau 1). L'âge médian était de 7,5 ans (de 6 mois à 17,8 ans). Les agents de chimiothérapie les plus fréquemment administrés étaient le sulfate de vincristine, l'étoposide, l'ifosfamide et la doxorubicine. Au total, 99 patients (65 %) du groupe aprépitant et 101 (67 %) du

groupe placebo ont reçu une chimiothérapie hautement émétisante. La plupart des patients ont reçu des cycles de chimiothérapie de 3 jours (de 1 à 7 jours).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	aprèpitant (N=152)	placebo (N=150)
Age en année, médiane (min-max)	7,2 (0,5 – 17,8)	7,6 (0,5 – 17,8)
Classe d'âge, n (%)		
6 mois à < 2 ans	19 (13)	16 (11)
2 à < 6 ans	45 (30)	43 (29)
6 à < 12 ans	41 (27)	43 (29)
12 à 17 ans	47 (31)	48 (32)
Homme, n(%)	84 (55)	79 (53)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasien	119 (78)	110 (73)
Asiatique	11 (7)	16 (11)
Autre	22 (14)	24 (16)
Poids en kg, médiane (min-max)	24,0 (6,7 – 103,9)	26,8 (6,0 – 134,8)
Ayant reçu une précédente chimiothérapie, n (%)	89 (59)	90 (60)
Ayant reçu une chimiothérapie hautement émétisante n (%)	99 (65)	101 (67)
Utilisation d'ondansétron*, n (%)	152 (100)	150 (100)
Posologie, médiane (mg/kg)	0,18 (0,08 – 0,89)	0,17 (0,06 – 0,95)
Utilisation de dexaméthasone [†] , n (%)	42 (28)	44 (29)
Posologie, médiane (mg/kg)	0,08 (0,08 – 0,089)	0,15 (0,05 – 0,44)
Tumeurs primitives les plus fréquentes (> 5 %), n (%)		
Sarcome d'Ewing	17 (11)	16 (11)
Ostéosarcome	17 (11)	16 (11)
Neuroblastome	13 (9)	11 (7)
Leucémie lymphoblastique aigüe	13 (9)	8 (5)
Rhabdomyosarcome	12 (8)	13 (9)
Médulloblastome	9 (6)	12 (8)
Néphroblastome	8 (5)	7 (5)
Agent de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés (> 10 %), n (%)		
Sulfate de vincristine	65 (43)	73 (49)
Etoposide	57 (38)	54 (36)
Ifosfamide	45 (30)	48 (32)
Doxorubicine	45 (30)	44 (29)
Carboplatine	39 (26)	27 (18)
Cisplatine	35 (23)	39 (26)
Cyclophosphamide	31 (20)	33 (22)
Methotrexate	23 (15)	23 (15)
Dactinomycine	17 (11)	15 (10)

* La durée moyenne du traitement par ondansétron a été de 3,0 jours dans le groupe aprèpitant et de 2,8 jours dans le groupe contrôlé.

† La durée moyenne du traitement par dexaméthasone a été de 3,1 jours dans le groupe aprèpitant et de 3,0 jours dans le groupe placebo.

► Résultats du critère de jugement principal

Le pourcentage de patients avec réponse complète au cours de la phase retardée a été plus élevé dans le groupe aprèpitant (51 %, 77/152) que dans le groupe placebo (26 %, 39/150) soit une différence absolue de 25 points (p < 0,0001).

• Résultats selon les critères de stratification

Les résultats selon les critères de stratification sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Analyse en sous-groupe du pourcentage de patients ayant une réponse complète au cours de la phase retardée (25-120h)

	aprépitant n/m (%)	placebo n/m (%)	différence absolue (aprépitant – placebo, %)
Groupe d'âge			
6 mois à < 2 ans	9/19 (47,4)	4/16 (25,0)	22,4
2 ans à < 6 ans	25/45 (55,6)	16/43 (37,2)	18,4
6 ans à < 12 ans	19/41 (46,3)	14/43 (32,6)	13,7
12 ans à 17 ans	24/47 (51,1)	5/48 (10,4)	40,7
Utilisation de dexaméthasone comme antiémétique au cycle 1			
Oui	16/44 (36,4)	9/42 (21,4)	15,0
Non	61/108 (56,5)	30/108 (27,8)	28,7
Utilisation d'une chimiothérapie hautement émétisante au cycle 1			
Oui	42/99 (42,4)	20/101 (19,8)	22,6
Non	35/53 (66,0)	19/49 (38,8)	27,2

► Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

- **Réponse complète au cours des phases aiguës (0-24h) et aiguës + retardées (0-120h)**

La supériorité de l'aprépitant *versus* placebo a également été démontrée sur le pourcentage de réponse complète en phase aiguë et en phase aiguë + retardée (cf. Tableau 3)

Tableau 3 : Nombre de patients avec réponse complète au cycle 1

	aprépitant N=152 n (%)	placebo N=150 n (%)	différence absolue (%)	p
Phase aiguë (0 – 24h)	101 (66,4)	78 (52,0)	14,4	0,0135
Phases aiguës et retardées (0 – 120h)	61 (40,1)	30 (20,0)	20,1	0,0002

- **Pourcentage de patient n'ayant eu aucun vomissement au cours des phases aiguës (0-24h), retardées (25-120h) et aiguës + retardées (0-120h)**

Les pourcentages de patients n'ayant eu aucun vomissement au cours des différentes phases sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Nombre de patients n'ayant eu aucun vomissement

	aprépitant N=152 n (%)	placebo N=150 n (%)	différence absolue (%)	p
Phase aiguë (0 – 24h)	108 (71,1)	80 (53,3)	17,8	0,0023
Phase retardée (25 – 120h)	84 (55,3)	42 (28,0)	27,3	≤ 0,0001
Phases aiguës et retardées (0 – 120h)	71 (46,7)	32 (21,3)	25,4	≤ 0,0001

► Critères exploratoires

- **Nombre d'épisodes émétiques**

Le nombre de patients ayant eu des vomissements au cours des phases aiguës et retardées est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Nombre de patients ayant eu des vomissements au cours des phases aiguës et retardées

Nombre de vomissements	Phase aiguë (0 – 24h)		Phase retardée (25 – 120h)	
	aprépitant N=152 n (%)	placebo N=150 n (%)	aprépitant N=152 n (%)	placebo N=150 n (%)
0	108 (71,1)	80 (53,3)	84 (55,3)	42 (28,0)
1	22 (14,5)	24 (16,0)	18 (11,8)	17 (11,3)
2	5 (3,3)	12 (8,0)	9 (5,9)	16 (10,7)
3	7 (4,6)	7 (4,7)	11 (7,2)	12 (8,0)
>3	10 (6,6)	26 (17,3)	30 (19,7)	62 (41,3)

- **Utilisation de médicaments de secours**

Le nombre de patients n'ayant pas eu recours à l'utilisation de médicaments de secours est présenté dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Nombre de patients n'ayant pas eu recours à l'utilisation de médicaments de secours

	aprépitant N=152 n (%)	placebo N=150 n (%)
Phase aiguë (0 – 24h)	133 (87,5)	115 (76,7)
Phase retardée (25 – 120h)	110 (72,4)	81 (54,0)
Phases aiguës et retardées (0 – 120h)	101 (66,4)	73 (48,7)

- **Délai médian jusqu'au premier vomissement**

Le délai médian jusqu'au premier épisode de vomissement a été plus long dans le groupe aprépitant (94,5 heures) que dans le groupe placebo (26 heures).

08.2 Tolérance

Dans la population pédiatrique, la tolérance de l'aprépitant a été évaluée dans l'étude P208 et l'étude P097.

8.2.1 Etude p097

Il s'agit d'une étude randomisée, double aveugle pour le cycle 1 (en ouvert pour les cycles optionnels 2 à 10), dont l'objectif principal était de comparer la tolérance de l'aprépitant à celle du placebo en association à l'ondansétron et la dexaméthasone chez des patients âgés de 12 à 17 ans⁶. Les patients ont reçu l'aprépitant ou l'équivalent placebo selon le schéma résumé dans le tableau ci-dessous :

	J1	J2	J3	J4
Groupe placebo	placebo + ondansétron + dexaméthasone 16 mg	placebo + ondansétron + dexaméthasone 8 mg	placebo + dexaméthasone 8 mg	dexaméthasone 8 mg
Groupe aprépitant	aprépitant + ondansétron + dexaméthasone 8 mg ou placebo	aprépitant + ondansétron + dexaméthasone 4 mg ou placebo	aprépitant + dexaméthasone 4 mg ou placebo	dexaméthasone 4 mg ou placebo

⁶ Gore L et al. Adolescent Aprepitant in Cancer Study Group. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 242-7.

Cinquante patients ont été inclus dans cette étude : 32 dans le groupe aprépitant et 18 dans le groupe placebo. Les données de tolérance sont résumées dans le Tableau 7 ci-dessous. Globalement, le nombre d'EI a été plus élevé dans le groupe aprépitant que dans le groupe placebo.

Tableau 7 : Données de tolérance au cours du cycle 1 dans l'étude P097

	aprépitant N=32		placebo N=18	
	n	%	n	%
Au moins 1 EI clinique	27	84,4	13	72,2
EI clinique lié au traitement	7	21,9	1	5,6
EI clinique grave	10	31,3	3	16,7
EI clinique grave lié au traitement	0	0	0	0
Au moins 1 EI biologique	6	18,8	6	33,3

8.2.2 Données groupées des études P208 et P097

Les données des études P097 et P208 ont été groupées afin d'évaluer la tolérance de l'aprépitant dans la population pédiatrique.

Le nombre d'EI lié au traitement, d'EI graves et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été comparable entre les deux groupes (cf. Tableau 8 et 9).

Tableau 8 : Données de tolérance groupées des études P097 et 9208

	aprépitant N=184		placebo N=168	
	n	%	n	%
Au moins 1 EI	146	79,3	130	77,4
EI lié au traitement	12	6,5	4	2,4
EI grave	54	29,3	43	25,6
EI grave lié au traitement	2	1,1	0	0,0
Décès	1	0,5	0	0,0
Arrêt du traitement à cause d'un EI	2	1,1	0	0,0

Tableau 9 : EI les plus fréquemment rapportés (≥2 %) dans les études P097 et P208

	aprépitant N=184		placebo N=168		total N=352	
	n	%	n	%	n	%
Nombre de patients						
Avec au moins un EI	146	(79,3)	130	(77,4)	276	(78,4)
Sans EI	38	(20,7)	38	(22,6)	76	(21,6)
Affection du sang et du système lymphatique	71	(38,6)	67	(39,9)	138	(39,2)
Anémie	27	(14,7)	38	(22,6)	65	(18,5)
Neutropénie fébrile	30	(16,3)	26	(15,5)	56	(15,9)
Leucopénie	8	(4,3)	10	(6,0)	18	(5,1)
Neutropénie	24	(13,0)	18	(10,7)	42	(11,9)
Thrombocytopénie	15	(8,2)	16	(9,5)	31	(8,8)
Troubles gastro-intestinaux	69	(37,5)	59	(35,1)	128	(36,4)
Douleur abdominale	12	(6,5)	11	(6,5)	23	(6,5)
Diarrhée	11	(6,0)	9	(5,4)	20	(5,7)
Nausée	20	(10,9)	20	(11,9)	40	(11,4)
Vomissement	30	(16,3)	26	(15,5)	56	(15,9)
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	35	(19,0)	28	(16,7)	63	(17,9)
Fatigue	9	(4,9)	3	(1,8)	12	(3,4)
Inflammation des muqueuses	7	(3,8)	7	(4,2)	14	(4,0)
Pyrexie	12	(6,5)	13	(7,7)	25	(7,1)
Investigation	49	(26,6)	45	(26,8)	94	(26,7)
Augmentation des alanines aminotransférases	6	(3,3)	8	(4,8)	14	(4,0)
Diminution de l'hémoglobine	9	(4,9)	7	(4,2)	16	(4,5)
Diminution du nombre de neutrophiles	16	(8,7)	23	(13,7)	39	(11,1)
Diminution du nombre de plaquettes	14	(7,6)	16	(9,5)	30	(8,5)
Diminution du nombre de globules blancs	9	(4,9)	9	(5,4)	18	(5,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	20	(10,9)	21	(12,5)	41	(11,6)
Baisse de l'appétit	10	(5,4)	7	(4,2)	17	(4,8)
Hypokaliémie	1	(0,5)	7	(4,2)	8	(2,3)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	9	(4,9)	2	(1,2)	11	(3,1)
Troubles du système nerveux	27	(14,7)	14	(8,3)	41	(11,6)
Vertiges	9	(4,9)	1	(0,6)	10	(2,8)
Maux de tête	17	(9,2)	8	(4,8)	25	(7,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	27	(14,7)	13	(7,7)	40	(11,4)
Toux	10	(5,4)	5	(3,0)	15	(4,3)
Hoquet	8	(4,3)	1	(0,6)	9	(2,6)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	10	(5,4)	9	(5,4)	19	(5,4)
Troubles vasculaires	7	(3,8)	3	(1,8)	10	(2,8)

8.2.3 Données issues des PGR

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

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité de l'aprépitant dans la population pédiatrique repose principalement sur une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo. Cette étude a été réalisée chez 302 patients âgés de 6 mois à 17 ans randomisés pour recevoir soit de l'aprépitant en suspension buvable (moins de 12 ans) ou en gélule (plus de 12 ans) soit un équivalent placebo en association à l'ondansétron ± dexaméthasone.

Le critère principal de jugement de cette étude était le pourcentage de patients ayant une réponse complète au traitement (absence de vomissement ou nausée et aucune utilisation de médicament de secours) au cours de la phase retardée du premier cycle de chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante. Le pourcentage de patients avec réponse complète a été plus élevé dans le groupe aprépitant (51 %) que dans le groupe placebo (26 %), soit une différence absolue de 25 points ($p < 0,0001$). Les résultats observés sont toutefois largement inférieurs à ceux formulés dans les hypothèses du protocole (75 % dans le groupe aprépitant et 60 % dans le groupe placebo).

La supériorité de l'aprépitant *versus* placebo a également été mise en évidence dans les critères de jugement secondaires :

- réponse complète en phase aiguë : 66 % *versus* 52 % ;
- réponse complète en phase aiguë + retardée : 40 % *versus* 20 %.

Au total, 99 patients (65 %) du groupe aprépitant et 101 (67 %) du groupe placebo ont reçu une chimiothérapie hautement émétisante. Le gain observé avec l'ajout de l'aprépitant à l'ondansétron ± dexaméthasone a été retrouvé chez les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante (42,4 % *versus* 19,8 %) ou moyennement émétisante (66,0 % *versus* 38,8 %).

Les risques importants identifiés au PGR sont les réactions d'hypersensibilité et les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs hormonaux.

Au total, l'efficacité et la tolérance de l'aprépitant en association à l'ondansétron et à la dexaméthasone dans la population pédiatrique semblent globalement comparables à celles connues chez l'adulte. Il est toutefois regretté l'absence de données documentant la persistance de l'efficacité de l'aprépitant au-delà du 1^{er} cycle de chimiothérapie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles démontrant l'intérêt de l'ajout de l'aprépitant à l'ondansétron ± dexaméthasone dans la population pédiatrique, il est attendu un impact d'EMEND sur la morbidité. En réduisant les NVCI, EMEND est susceptible d'avoir un impact sur la qualité de vie des patients, toutefois cet impact n'est pas documenté.

Par conséquent, EMEND participe à la réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas d'instauration d'un protocole de chimiothérapie hautement ou moyennement émétisant, un traitement préventif des NVCI doit être systématiquement envisagé.

D'après les recommandations MASCC/ESMO⁷ (Tableau 10) il est préconisé d'instaurer :

- une triple association sétron/dexaméthasone/aprèpitant chez les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante ;
- une double association sétron/dexaméthasone chez les patients recevant une chimiothérapie moyennement émétisante. Dans cette situation, l'utilisation de l'aprépitant chez les enfants ne pouvant recevoir de la dexaméthasone est recommandée.

Tableau 10 : Recommandations européennes MASCC/ESMO 2016 en cas d'administration d'une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante en pédiatrie.

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	sétron + dexaméthasone + aprèpitant
	sétron + aprèpitant (si l'enfant ne peut pas recevoir de dexaméthasone)
	sétron + dexaméthasone (si l'enfant ne peut pas recevoir d'aprépitant)
Chimiothérapies moyennement émétisantes	sétron + dexaméthasone
	sétron + aprèpitant (si l'enfant ne peut pas recevoir de dexaméthasone)

Les recommandations de l'ASCO⁸ préconisent l'instauration d'une bithérapie par sétron + corticoïde chez les patients pédiatriques recevant une chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante. La place de l'aprépitant dans cette population n'est pas précisée dans ces recommandations.

Sur avis d'experts, certains neuroleptiques comme l'alizapride (PLITICAN) ou le métoclopramide (PRIMPERAN) font partie des protocoles utilisés en 1^{ère} intention dans la prévention des NVCI chez les enfants et adolescents en France.

Place dans la stratégie thérapeutique :

EMEND, en association à l'ondansétron ± dexaméthasone, est un traitement de 1^{ère} intention dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 17 ans.

En raison du risque d'augmentation de la neurotoxicité de l'ifosfamide lorsque celui-ci est utilisé de façon concomitante avec l'aprépitant, la Commission préconise une surveillance particulière des patients recevant cette association, conformément au RCP.

⁷ MASCC/ESMO Antiemetic guideline 2016 V1.0. [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf

⁸ Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2016;34(4):381-6.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses hautement à moyennement émétisantes sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie. Mal contrôlés, les NVCI peuvent compromettre la poursuite du traitement anticancéreux et entraîner des complications, notamment chez les enfants en bas âge et les nourrissons (troubles hydro-électrolytiques par exemple).

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► EMEND, en association à l'ondansétron ± dexaméthasone, est un traitement de 1^{ère} 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,
- de l'incidence des cancers pédiatriques estimée à 2 500 nouveaux cas par an en France,
- du besoin médical partiellement couvert chez l'enfant, tout particulièrement pour la prévention des NVCI retardés,
- de la participation d'EMEND à la réponse à ce besoin médical identifié,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EMEND est important dans les indications de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la supériorité de l'ajout de l'aprépitant à l'ondansétron ± dexaméthasone notamment sur le pourcentage de patients ayant une réponse complète au cours de la phase retardée,
- le profil de tolérance de l'aprépitant dans la population pédiatrique comparable à celui connu chez l'adulte,
- et l'impact positif du contrôle des NVCI sur la qualité de vie des patients, bien que celui-ci ne soit pas documenté,

la Commission considère qu'EMEND en association à l'ondansétron ± dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'ondansétron ± dexaméthasone dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 17 ans.

010.3 Population cible

La population cible est définie par les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 17 ans recevant une chimiothérapie anticancéreuse moyennement ou hautement émétisante.

Les cancers chez l'enfant sont des maladies rares qui représentent, dans les pays développés, toutes localisations confondues, 1 à 2 % de l'ensemble des cancers. Leur incidence annuelle est estimée à 120 cas par million d'enfants soit un risque de survenue de 1 sur 500 enfants⁹. On dénombre près de 2 500 nouveaux cas chaque année en France, dont la moitié chez l'enfant de moins de 5 ans et 700 chez les jeunes de 15 à 18 ans¹⁰.

Selon le rapport de l'INCa sur la situation de la chimiothérapie des cancers en France, en 2013, 292 406 personnes ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie antitumorale et 1,4 % des personnes avaient moins de 18 ans¹¹. Sur ces bases, environ 4 200 enfants et adolescents seraient traités annuellement par chimiothérapie à l'hôpital en France.

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 estimé à un maximum de 4 200 enfants et adolescents.

011 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 les indications et aux posologies 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.

⁹infoCancer - Les cancers pédiatriques - MAJ 20 mars 2016. [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-de-l-enfant/oncopediatrie/les-cancers-pediatriques.html>

¹⁰Les cancers de l'enfant - Les cancers chez l'enfant | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Les-cancers-de-l-enfant>

¹¹ Situation de la chimiothérapie des cancers - Année 2014 - Ref: ETSITCHIMIO15 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-Annee-2014>

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Emend 125 mg/80 mg, gélules RCP 18/12/2013 (PSU036/042)	Emend 125 mg/80 mg, gélules RCP 16 décembre 2015 (extension de gamme X/049)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte.</p> <p>Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>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.</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>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.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Adultes</u></p> <p>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.</p>
<p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p><u>Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)</u></p> <p>EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un antagoniste 5-HT₃. La dose recommandée de gélules d'EMEND est de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg par voie orale à J2 et J3. EMEND est administré par voie orale une heure avant la chimiothérapie à J1, J2 et J3. Si aucune chimiothérapie n'est administrée à J2 et J3, EMEND doit être administré le matin. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT₃ choisi pour des informations sur la posologie appropriée. Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré avec EMEND, la dose de corticostéroïde doit être administrée à 50 % de la dose habituelle (voir rubriques 4.5 et 5.1).</p> <p>La sécurité d'emploi et l'efficacité des gélules à 125 mg et 80 mg n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible. Pour le dosage approprié chez les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 ans, reportez-vous au RCP de la poudre pour suspension buvable.</p> <p><u>Information générale</u></p>

<p>Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT₃ sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT₃ co-administré.</p> <p>[...]</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>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.</p>	<p>Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT₃ sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au RCP de l'antagoniste 5-HT₃ co-administré.</p> <p>[...]</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Interactions avec le CYP3A4</u></p> <p>EMEND doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante par voie orale des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.</p> <p>La co-administration d'EMEND et d'alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, qui sont des substrats du CYP3A4, peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives. Par conséquent, la prudence s'impose en raison du risque éventuel de toxicité liée à l'ergot de seigle.</p> <p>La co-administration d'EMEND et de substances actives qui induisent fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, cette association entraînant une réduction des concentrations plasmatiques de l'aprépitant (voir rubrique 4.5). La co-administration d'EMEND avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) n'est pas recommandée.</p> <p>La co-administration d'EMEND et de substances actives qui inhibent l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la téli-thromycine, la néfazadone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une élévation des concentrations plasmatiques de l'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Co-administration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9)</u></p> <p>La co-administration d'EMEND et de warfarine entraîne une diminution du temps de Quick, exprimé en INR (International Normalised Ratio). Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR doit être étroitement surveillé au cours du traitement par EMEND et pendant 14 jours après chaque eure de 3 jours d'EMEND (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...]</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Interactions avec le CYP3A4</u></p> <p>EMEND doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante par voie orale des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.</p> <p><u>Co-administration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9)</u></p> <p>Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR (International Normalised Ratio) doit être étroitement surveillé au cours du traitement par EMEND et pendant 14 jours après son administration (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...]</p>

<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] <i>Population pédiatrique</i> Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines EMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'EMEND (voir rubrique 4.8).</p>	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines EMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'EMEND (voir rubrique 4.8).</p>
<p>4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Le profil de sécurité de l'aprépitant a été évalué chez environ 6 500 sujets. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Hautement Emétisante (CHE), ont été : hoquet (4,6 % versus 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipation (2,4 % versus 2,0 %), céphalées (2,0 % versus 1,8 %) et perte de l'appétit (2,0 % versus 0,5 %). L'effet indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Moyennement Emétisante (CME), a été la fatigue (1,4 % versus 0,9 %).</p> <p><u>Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau</u> Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement ou moyennement émétisantes (CHE ou CME), ou depuis la mise sur le marché: [...]</p>	<p>4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Le profil de sécurité de l'aprépitant a été évalué chez environ 6 500 -adultes dans plus de 50 essais cliniques et chez 184 enfants et adolescents dans 2 essais cliniques pédiatriques contrôlés. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients adultes traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Hautement Emétisante (CHE), ont été : hoquet (4,6 % versus 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipation (2,4 % versus 2,0 %), céphalées (2,0 % versus 1,8 %) et diminution de l'appétit (2,0 % versus 0,5 %). L'effet indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Moyennement Emétisante (CME), a été la fatigue (1,4 % versus 0,9 %). Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients pédiatriques traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement contrôlé pendant leur chimiothérapie anticancéreuse émétisante, ont été : hoquet (3,3 % versus 0,0 %) et bouffées congestives (1,1 % versus 0,0 %).</p> <p><u>Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau</u> Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients adultes ou pédiatriques traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), ou depuis la mise sur le marché. Les catégories de fréquences mentionnées dans le tableau sont basées sur les études menées chez les adultes ; les fréquences observées lors des études pédiatriques ont été similaires ou inférieures, sauf mention dans le tableau. Certains effets indésirables moins fréquents dans la population adulte n'ont pas été observés lors des études pédiatriques. [...]</p>

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	[...]	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte de l'appétit	fréquent
	polydipsie	rare
	[...]	
Affections vasculaires	bouffées de chaleur	peu fréquent
	[...]	
Affections gastro-intestinales	éruption, nausées*, vomissements*, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence	peu fréquent
	[...]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème, gêne thoracique, modifications de la démarche	rare
	[...]	

* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme effets indésirables qu'ensuite.

Description de certains effets indésirables

Les profils des effets indésirables observés lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez 1 169 patients recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des effets indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez des patients traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées,

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
	[...]	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	diminution de l'appétit	fréquent
	polydipsie	rare
	[...]	
Affections vasculaires	bouffées de chaleur/bouffées congestives	peu fréquent
	[...]	
Affections gastro-intestinales	éruption, nausées†, vomissements†, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence	peu fréquent
	[...]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème, gêne thoracique, trouble de la démarche	rare
	[...]	

† Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme effets indésirables qu'ensuite.

Description de certains effets indésirables

Les profils des effets indésirables observés chez les adultes lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez 1 169 patients adultes recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des effets indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez des patients adultes traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées,

troubles sensoriels, gêne stomacale, subiléus*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante. [...]	troubles sensoriels, gêne stomacale, subiléus*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante. [...]
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>[...]</p> <p><u>Traitement de 3 jours par l'aprépitant</u></p> <p>Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients sous chimiothérapie avec une dose de cisplatine ≥ 70 mg/m², l'aprépitant en association à un schéma posologique ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un schéma posologique standard (placebo plus 32 mg d'ondansétron administré en intraveineux à J1 plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1 et 8 mg par voie orale deux fois par jour de J2 à J4).</p> <p>[...]</p> <p>L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1. Les résultats ont été évalués individuellement pour chaque étude ainsi que pour les 2 études combinées.</p> <p>Un résumé des résultats clés issus de l'analyse combinée des études est donné dans le Tableau 1.</p> <p style="text-align: center;">Tableau 1</p> <p>Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante, pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1</p> <p>[...]</p> <p>Dans l'analyse combinée, le temps estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.</p> <p style="text-align: center;">Figure 1</p> <p>Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante et indemnes de vomissements – Cycle 1</p> <p>[...]</p> <p>Dans le cadre de ces 2 mêmes études cliniques, 851 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.</p> <p>Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur un total de 866 patients (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1500 mg/m², soit du cyclophosphamide 500-1500 mg/m² et de la doxorubicine (≤ 60 mg/m²) ou de l'épirubicine (≤ 100 mg/m²), l'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un traitement</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>[...]</p> <p><u>Traitement de 3 jours par l'aprépitant chez les adultes</u></p> <p>Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients adultes sous chimiothérapie avec une dose de cisplatine ≥ 70 mg/m², l'aprépitant en association à un schéma posologique ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un schéma posologique standard (placebo plus 32 mg d'ondansétron administré en intraveineux à J1 plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1 et 8 mg par voie orale deux fois par jour de J2 à J4).</p> <p>[...]</p> <p>L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du cycle 1. Les résultats ont été évalués individuellement pour chaque étude ainsi que pour les 2 études combinées.</p> <p>Un résumé des résultats clés issus de l'analyse combinée des études est donné dans le Tableau 1.</p> <p style="text-align: center;">Tableau 1</p> <p>Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante, pourcentage de patients adultes répondeurs par groupe et phase de traitement – cycle 1</p> <p>[...]</p> <p>Dans l'analyse combinée, le délai estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.</p> <p style="text-align: center;">Figure 1</p> <p>Pourcentage de patients adultes recevant une chimiothérapie hautement émétisante et indemnes de vomissements – cycle 1</p> <p>[...]</p> <p>Dans le cadre de ces 2 mêmes études cliniques, 851 patients adultes ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.</p> <p>Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur un total de 866 patients adultes (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1 500 mg/m², soit du cyclophosphamide 500-1 500 mg/m² et de la doxorubicine (≤ 60 mg/m²) ou de l'épirubicine (≤ 100 mg/m²), l'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un traitement</p>

standard (placebo plus 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1). L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le Tableau 2.

Tableau 2

Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante, pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

[...]

Dans le cadre de cette même étude clinique, 744 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une seconde étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé au traitement standard chez 848 patients (652 femmes, 196 hommes) recevant une chimiothérapie qui comportait une administration intraveineuse, quelle que soit la dose d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine ; du cyclophosphamide par voie intraveineuse (< 1 500 mg/m²) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse (> 1g/m²).

[...]

Tableau 3

Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante, pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 - Cycle 1

[...]

Population pédiatrique

~~Les études évaluant l'utilisation de l'aprépitant dans la population pédiatrique sont en cours (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'usage pédiatrique).~~

standard (placebo plus 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du cycle 1.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le Tableau 2.

Tableau 2

Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante, pourcentage de patients **adultes** répondeurs par groupe et phase de traitement - cycle 1

[...]

Dans le cadre de cette même étude clinique, 744 patients **adultes** ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une seconde étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé au traitement standard chez 848 patients **adultes** (652 femmes, 196 hommes) recevant une chimiothérapie qui comportait une administration intraveineuse, quelle que soit la dose d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine ; du cyclophosphamide par voie intraveineuse (< 1 500 mg/m²) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse (> 1g/m²).

[...]

Tableau 3

Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante, pourcentage de patients **adultes** répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 – cycle 1

[...]

Population pédiatrique

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez 302 enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans) recevant une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, le traitement par aprépitant a été comparé à un traitement contrôle pour la prévention des NVIC. L'efficacité de l'aprépitant a été évaluée sur un seul cycle (cycle 1). Les patients ont eu la possibilité de recevoir l'aprépitant en ouvert pour les cycles suivants (optionnel pour les cycles 2-6) ; cependant l'efficacité n'a pas été évaluée pour ces cycles optionnels. Le traitement par aprépitant pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 47) était constitué de gélules d'EMEND de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg/jour à J2 et à J3, en association avec ondansétron à J1. Le traitement par aprépitant pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 105) était constitué de poudre pour suspension buvable

d'EMEND à 3,0 mg/kg (jusqu'à 125 mg) par voie orale à J1 et à 2,0 mg/kg (jusqu'à 80 mg) par voie orale à J2 et à J3, en association avec ondansétron à J1. Le traitement contrôle chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 48) et les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 102) se composait d'un placebo de l'aprépitant à J1, J2 et J3, en association avec ondansétron à J1. Les administrations d'EMEND ou du placebo et d'ondansétron avaient lieu respectivement 1 heure et 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. L'utilisation de la dexaméthasone par voie intraveineuse était autorisée dans le cadre du traitement antiémétique pour les patients pédiatriques dans les deux groupes d'âge, à la discrétion du médecin. Une réduction de la dose (50 %) de dexaméthasone était requise chez les patients pédiatriques recevant aprépitant. Aucune réduction de dose n'était requise chez les patients pédiatriques recevant le traitement contrôle. Parmi les patients pédiatriques, la dexaméthasone faisait partie du traitement au cours du cycle 1 chez 29 % de ceux recevant aprépitant et chez 28 % de ceux recevant le traitement contrôle.

L'action antiémétique d'EMEND a été évaluée sur une période de 5 jours (120 heures) après l'initiation de la chimiothérapie à J1. Le critère d'évaluation principal était la réponse complète dans la phase retardée (25 à 120 heures après le début de la chimiothérapie) du cycle 1. Un résumé des résultats clés de l'étude est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4

Nombre (%) de patients pédiatriques présentant une réponse complète et aucun vomissement par groupe de traitement et par phase – cycle 1 (population en intention de traiter)

	Traitement par aprépitant n/m (%)	Traitement contrôle n/m (%)
CRITERE PRINCIPAL		
Réponse complète* - Phase retardée	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
AUTRES CRITERES PREDEFINIS		
Réponse complète* - Phase aiguë	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Réponse complète* - Phases aiguë et retardée	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Pas de vomissement [§] - Phases aiguë et retardée	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
Réponse complète = Pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées et pas de recours à des traitements de secours.		
[†] p < 0,01 par rapport au traitement contrôle		
[‡] p < 0,05 par rapport au traitement contrôle		
[§] Pas de vomissement = pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées		

n/m = Nombre de patients présentant une réponse souhaitée / nombre de patients inclus à cet instant.

Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'initiation de la chimiothérapie.

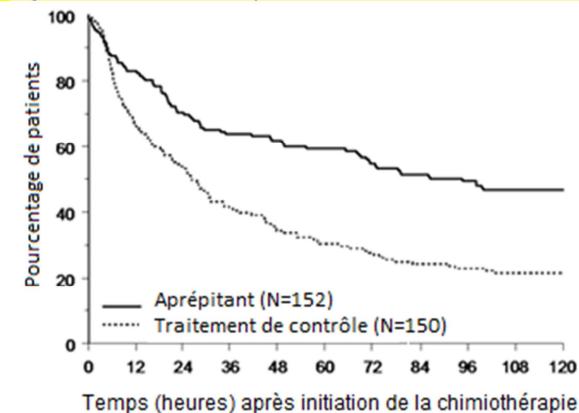
Phase retardée : 25 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie.

Phases aiguë et retardée : 0 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie.

Le délai estimé jusqu'au premier vomissement après l'initiation de la chimiothérapie était plus long avec le traitement par l'aprépitant (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 94,5 heures) par rapport au groupe de traitement contrôle (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 26,0 heures), comme illustré par la courbe de Kaplan-Meier en Figure 2.

Figure 2

Délai jusqu'au premier épisode de vomissement à partir du début de l'administration de la chimiothérapie dans la population pédiatrique pendant les phases aiguë et retardée – cycle 1 (population en intention de traiter)



Une analyse de l'efficacité au cycle 1 dans les sous-groupes a démontré que, indépendamment de la catégorie d'âge, du sexe, de l'utilisation de la dexaméthasone pour la prophylaxie antiémétique, et du potentiel émétogène de la chimiothérapie, le traitement par aprepitant a permis un meilleur contrôle que le traitement contrôle selon les critères d'évaluation de réponse complète.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...]

Population pédiatrique : Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration des gélules d'aprepitant (125/80/80 mg) chez des patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) a conduit à une ASC_{0-24h} supérieure à $17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ à J1 avec des concentrations (C_{\min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures

<p><u>Relation effet/dose</u></p> <p>[...] Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK₁ supérieur à 95 %.</p>	<p>à 0,4 µg/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,3 µg/mL à J1, atteint au bout de 4 heures environ. Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration d'aprépitant en poudre pour suspension buvable (3/2/2 mg/kg) chez des patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans a conduit à une ASC_{0-24h} supérieure à 17 µg•h/mL à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,1 µg/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,2 µg/mL à J1, atteint entre 5 et 7 heures.</p> <p>Une analyse pharmacocinétique de population de l'aprépitant chez des patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans) suggère que le sexe et l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant.</p> <p><u>Relation effet/dose</u></p> <p>[...] Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND chez les adultes permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK₁ supérieur à 95 %.</p>
<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> <p>Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité en doses unique et multiple, de génotoxicité, du potentiel cancérigène, et de toxicité sur la fonction de reproduction. [...]</p>	<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> <p>Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité à dose unique et à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel cancérigène, de toxicité sur la fonction de reproduction et le développement. [...]</p> <p>Dans une étude de toxicité juvénile chez des rats traités entre le 10^{ème} et le 63^{ème} jour après la naissance, l'aprépitant a entraîné une ouverture vaginale prématurée chez les femelles à partir de la dose de 250 mg/kg 2 fois par jour, et une séparation retardée du prépuce chez les mâles à partir de la dose de 10 mg/kg 2 fois par jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente. Aucun effet lié au traitement sur l'accouplement, la fertilité ou la survie embryonnaire/fœtale, ni aucune modification pathologique des organes reproducteurs n'ont été observés. Dans une étude de toxicité juvénile chez les chiens traités entre le 14^{ème} et le 42^{ème} jour après la naissance, une diminution du poids des testicules et de la taille des cellules de Leydig a été observée chez les mâles à la dose de 6 mg/kg/jour, et une augmentation du poids de l'utérus, une hypertrophie de l'utérus et du col de l'utérus, ainsi qu'un œdème des tissus vaginaux ont été observés chez les femelles à la dose de 4 mg/kg/jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente à l'aprépitant. Pour un traitement à court terme et à la posologie recommandée, la pertinence clinique de ces observations est considérée comme peu probable.</p>