

Médicament émergent

L'APREPITANT CONTRE LA NAUSÉE PROVOQUÉE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 50 SEPTEMBRE 2003

Dénomination générique

(commerciale) : Aprepitant (Emend®)

Fabricant : Merck & Co., Inc.

Indication : Aux États-Unis, l'aprepitant, associé à d'autres antiémétiques, est indiqué dans le traitement des nausées immédiates et tardives provoquées par la chimiothérapie grandement émétique (notamment la cisplatine)¹.

État actuel : Ayant reçu l'aval de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis le 26 mars 2003, l'aprepitant a été lancé sur le marché américain le 14 avril 2003². À l'heure actuelle, Santé Canada examine la demande de commercialisation d'aprepitant, et la date de mise sur le marché canadien n'a pas encore été déterminée (entretien personnel du 20 mai 2003 avec le D^r Ernest Pregent, Merck Frosst Canada Ltd., Kirkland (Québec)).

Description : L'aprepitant est un antagoniste de la substance P ou neurokinine 1 (NK₁). L'une des quatre tachykinines neuronales participant à l'induction des vomissements¹, la substance P produit ses effets biologiques par l'intermédiaire du récepteur-NK₁. L'aprepitant n'a pas d'affinité, à toutes fins utiles, à l'égard d'autres récepteurs émétiques, dont ceux de la sérotonine (5-HT₃), de la dopamine ou des corticostéroïdes¹. L'activité antiémétique d'aprepitant a été évaluée lorsque le médicament est combiné à l'ondansétron (antagoniste du récepteur 5-HT₃) et à la dexaméthasone (corticostéroïde)¹.

Traitements existants : Au nombre des médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) figurent les antagonistes 5-HT₃ (dolasétron, granisétron, ondansétron), les corticostéroïdes (dexaméthasone, méthylprednisolone), le métoprolamide, les neuroleptiques (prochlorpérazine, dropéridol, halopéridol), les benzodiazépines (alprazolam, diazépam, lorazépam), les cannabinoles (nabilone, dronabinol) et les antihistaminiques ou anticholinergiques (diphenhydramine, scopolamine)^{3,4}. La combinaison d'un antagoniste 5-HT₃ et d'un corticostéroïde constitue le traitement habituel des nausées et vomissements immédiats provoqués par la chimiothérapie hautement émétique. La prise en charge des nausées et vomissements tardifs induits par la chimiothérapie grandement émétique est assurée par l'une des associations médicamenteuses suivantes : la dexaméthasone avec le métoprolamide, un antagoniste 5-HT₃ ou la prochlorpérazine, ou la dexaméthasone seule^{3,4}.

Coût : Aux États-Unis, le coût du traitement courant de trois jours par aprepitant (125 mg le jour 1, puis 80 mg les jours 2 et 3) s'élève à 250 \$US². Le coût du médicament au Canada n'a pas encore été déterminé.

Médicament émergent

L'APREPITANT CONTRE LA NAUSÉE PROVOQUÉE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Données probantes :

Les États-Unis ont autorisé la mise sur le marché d'aprepitant par suite de l'examen de deux essais cliniques, multicentriques, randomisés, à double insu, et contrôlés par rapport à un groupe témoin sous intervention active. Les résultats de ces essais cliniques sont encore inédits, mais la demande d'approbation renferme de l'information détaillée à leur propos, accessible dans le site Web de la FDA^{5,6}. L'analyse couvre plus de 1 000 personnes (n=530 en vertu du protocole 052 et n=569 selon le protocole 054). Les études évaluent l'efficacité d'aprepitant, associé à la dexaméthasone et à l'ondansétron, dans la prévention des NVIC chez des patients soumis pour la première fois à un traitement par la cisplatine (dose ≥ 70 mg/m²). L'emploi d'autres anticancéreux était autorisé. Les anticancéreux émétiques, comme la doxorubicine et la cyclophosphamide, devaient être administrés le premier jour de concert avec la cisplatine pour assurer l'uniformité du stimulus émétique. Dans les deux études, les principaux paramètres d'intérêt sont la réponse complète (pas de vomissement ou pas d'antiémétiques en usage ponctuel) dans les 120 premières heures suivant le début de l'administration de la cisplatine et l'innocuité de la triple thérapie. Cette triple thérapie se compose d'aprepitant en administration orale à la dose de 125 mg le premier jour et de 80 mg les deux autres jours, de dexaméthasone en administration orale à raison de 12 mg le premier jour et de 8 mg les trois autres jours et d'ondansétron en administration intraveineuse à la dose de 32 mg le premier jour. Le traitement courant consiste en l'administration orale de dexaméthasone à la dose de 20 mg le premier jour et de 8 mg les trois autres jours, et en l'administration intraveineuse d'ondansétron à raison de 32 mg le premier jour. La réponse complète dans les 120 premières heures est plus fréquente dans le groupe sous aprepitant que dans le groupe témoin (72,7 % contre 52,3 % pour ce qui est du protocole 052 et 62,7 % contre 43,3 % en ce qui a trait au protocole 054, $p < 0,001$). L'analyse des données réparties selon les effets immédiats et tardifs de la chimiothérapie révèle que l'aprepitant est également beaucoup plus efficace que le traitement courant. Dans le groupe du protocole 052, on observe une tendance vers l'amélioration des scores de nausée chez les personnes traitées par aprepitant, sans que cette amélioration n'atteigne le seuil de signification statistique, alors que ce seuil n'est atteint qu'en ce qui concerne certains paramètres dans le groupe du protocole 054.

Le compte rendu de deux autres essais cliniques contrôlés sur l'aprepitant dans la prévention des NVIC a été publié. Comme la dose d'aprepitant dans ces essais n'est pas celle approuvée par la FDA, les données de ces études ne seront pas prises en considération ici. Dans l'une des études, l'aprepitant est administré par la voie orale à la dose de 400 mg par jour pendant six jours⁷. Dans l'autre, le promédicament (L-758,298) libérant l'aprepitant est administré en injection intraveineuse le premier jour, puis par la voie orale à raison de 300 mg par jour pendant quatre autres jours⁸.

Médicament émergent

L'APREPITANT CONTRE LA NAUSÉE PROVOQUÉE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Effets indésirables : Il est difficile de cerner les effets indésirables réellement attribuables à l'aprepitant, vu que celui-ci est associé à l'ondansétron et à la dexaméthasone dans les essais cliniques de grande envergure. Les effets indésirables plus fréquents dans le groupe traité par la combinaison de l'aprepitant, de l'ondansétron et de la dexaméthasone, par rapport au groupe traité par l'ondansétron associé à la dexaméthasone, comprennent la douleur abdominale, la diarrhée, le malaise épigastrique, la déshydratation, l'étourdissement, la gastrite, les brûlures d'estomac, l'anorexie et le hoquet^{1,5,6}. Les effets indésirables rapportés sont d'intensité légère ou modérée. Il est recommandé de faire preuve de circonspection avant de prescrire des médicaments métabolisés par les enzymes 3A4 ou 2C9 du cytochrome P450 aux personnes traitées par l'aprepitant.

Commentaire : L'aprepitant, lorsqu'il est associé au traitement habituel (combinaison de la dexaméthasone et d'un antagoniste 5-HT₃) est très avantageux, semble-t-il, dans le traitement des vomissements. S'agissant des nausées seules par contre, les essais cliniques de grande envergure ne parviennent pas à démontrer que le médicament amène une amélioration statistiquement significative. D'autre part, l'examinateur de la FDA a remis en question la définition de la dose hautement émétique de cisplatine comme étant une dose équivalente ou supérieure à 70 mg/m². Dans la demande d'approbation de l'ondansétron, la dose hautement émétique de cisplatine variait de 100 mg à 120 mg/m². Reste donc à savoir si l'aprepitant peut réduire de façon notable les vomissements provoqués par la cisplatine à ces doses élevées. Il convient de poursuivre la recherche sur l'aprepitant en chimiothérapie faisant intervenir la cisplatine à dose élevée pour déterminer la place de l'antiémétique dans la prévention et le traitement des NVIC.

- Références :**
1. **EMEND® (aprepitant): capsules** [product monograph]. Whitehorse Station (NJ): Merck & Co., Inc.; 2003. Available: <http://www.emend.com/emend/shared/documents/pi.pdf> (accessed 2003 May 13).
 2. **FDA approves EMEND® (aprepitant), Merck's new medicine to prevent nausea and vomiting in chemotherapy patients** [press release]. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc.; 2003 Mar 26. Available: http://www.merck.com/newsroom/press_releases/product/2003_0326.html (accessed 2003 May 13).
 3. Beckwith MC, Mullin S. Prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: part one. **Hosp Pharm** 2001;36(1):67-82.
 4. Beckwith MC, Mullin S. Prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: part two. **Hosp Pharm** 2001;36(3):280-305.
 5. **Background information regarding EMEND™ (Aprepitant) capsules: Gastrointestinal Drugs Advisory Committee: March 6, 2003** [FDA Advisory Committee briefing information]. Rahway (NJ): Merck Research Labs; 2003. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3928B1_01_Merck%20Backgrounder.pdf (accessed 2003 May 13).

Médicament émergent

L'APREPITANT CONTRE LA NAUSÉE PROVOQUÉE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



6. **Background information regarding EMEND™ (Aprepitant) capsules: Gastrointestinal Drugs Advisory Committee: March 6, 2003** [FDA memorandum]. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2003. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3928B1_02_FDA-Emend%20Briefing%20Pkg.pdf (accessed 2003 May 13).
7. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. **J Clin Oncol** 2001;19(6):1759-67.
8. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, Garin AM, Decramer ML, Riviere A, et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. **Cancer** 2002;94(11):3032-41.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)