

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 octobre 2017***Date d'examen par la Commission : 13 septembre 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 27 septembre 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 25 octobre 2017.***rolapitant****VARUBY 90 mg, comprimé pelliculé****B/2 (CIP : 34009 300 909 1 6)**

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	A04AD14 (antiémétiques et antinauséux ; autres antiémétiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes. VARUBY est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique. »

SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée démonstrative d'efficacité robuste en prévention des nausées et des vomissements aigus chimio-induits, alors que les nausées et vomissements aigus sont un facteur prédisposant aux nausées et vomissements retardés, - et l'absence de donnée comparative versus la trithérapie, stratégie thérapeutique de référence notamment en cas de chimiothérapie hautement émétisante, alors que cette comparaison était possible, <p>la Commission considère que VARUBY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prévention des nausées et vomissements chimio-induits (NVC1) qui associe un antagoniste des récepteurs NK1, un sétron et un corticoïde.</p>
ISP	Absent.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de VARUBY par rapport à la stratégie thérapeutique de référence.</p> <p><u>En conséquence, VARUBY doit être réservé aux patients ne pouvant recevoir une trithérapie à base d'un autre antagoniste des récepteurs NK1.</u></p> <p>Par ailleurs, parmi les autres antagonistes des récepteurs NK1, seul EMEND dispose d'un SMR suffisant dans la prévention des nausées et vomissements dus à une chimiothérapie modérément émétisante, AKYNZEO ayant obtenu un SMR insuffisant en cas de chimiothérapie modérément émétisante.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Considérant l'absence de donnée comparative versus la stratégie thérapeutique de référence en prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse, en particulier hautement émétisante, alors que ces traitements sont disponibles, la Commission conditionne le maintien de son avis favorable au remboursement aux résultats d'une étude comparative versus la stratégie thérapeutique de référence (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde) dans la prévention des nausées et vomissements dus aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes.</p> <p>La commission de la Transparence réévaluera VARUBY dans son indication sur la base des résultats de cette étude lors de la prochaine évaluation quinquennale.</p> <p>Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20 avril 2017 (procédure 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 rolapitant

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de VARUBY (rolapitant), nouvel antagoniste des récepteurs NK1 à demi-vie longue. Il est indiqué chez l'adulte en prévention des nausées et des vomissements retardés uniquement, induits par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) ou modérément émétisante (CME).

VARUBY doit être administré en association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Du fait de sa demi-vie d'environ 7 jours, VARUBY est administré en une seule prise 2 heures avant le début de chaque cycle de chimiothérapie.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes.
VARUBY est administré dans le cadre d'un traitement d'association. »

04 POSOLOGIE

« VARUBY doit être administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant de la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5 HT₃.

180 mg (deux comprimés) doivent être administrés par voie orale dans les 2 heures précédant le début de chaque cycle de chimiothérapie, mais à des intervalles d'au moins 2 semaines entre chaque prise.

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse entre le rolapitant et la dexaméthasone ; aucun ajustement posologique n'est par conséquent requis pour la dexaméthasone.

Schéma en cas de chimiothérapie hautement émétisante

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
VARUBY	180 mg par voie orale ; dans les 2 heures précédant la chimiothérapie	Aucun		
Dexaméthasone	20 mg par voie orale ; 30 min avant la chimiothérapie	8 mg par voie orale, deux fois par jour	8 mg par voie orale, deux fois par jour	8 mg par voie orale, deux fois par jour
Antagoniste des récepteurs 5-HT ₃	Dose standard de l'antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ . Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ administré en association.	Aucun		

Schéma en cas de chimiothérapie modérément émétisante

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
VARUBY	180 mg par voie orale ; dans les 2 heures précédant la chimiothérapie	Aucun		
Dexaméthasone	20 mg par voie orale ; 30 min avant la chimiothérapie	Aucun		
Antagoniste des récepteurs 5-HT ₃	Dose standard de l'antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ . Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ administré en association.	Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ administré en association.		

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans sont limitées. Par conséquent, VARUBY doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données concernant les patients avec une atteinte grave de la fonction rénale sont limitées et aucune donnée n'existe chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale sous hémodialyse VARUBY doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe aucune donnée sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. VARUBY doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Population pédiatrique

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

Les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse modérément (CME) ou hautement émétisantes (CHE) altèrent de façon marquée la qualité de vie des patients. Leur survenue peut provoquer des troubles hydroélectrolytiques graves et peut perturber la poursuite du traitement anticancéreux. Leur prévention et leur traitement 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. Une prise en charge non optimale des nausées et vomissements au cours du premier cycle de chimiothérapie augmente le risque de nausées et vomissements aux cycles suivants¹.

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 modérément émétisante lorsque 30 à 90 % des patients en sont affectés. Les femmes ainsi que les patients âgés de moins de 50 ans sont plus à risque de survenue de nausées et vomissements au cours de la chimiothérapie¹.

Chez l'adulte, les recommandations^{2,3,4,5} préconisent d'utiliser les antiémétiques généralement en association pour prévenir les nausées et vomissements chimio-induits (NVCi).

Plusieurs médicaments peuvent être utilisés : antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (sétrons), corticoïdes (notamment la dexaméthasone) et antagonistes des récepteurs NK1 (aprépitant, ainsi que le nétupitant et le rolapitant, non commercialisés à ce jour).

Parmi les autres antiémétiques, le métoclopramide (PRIMPERAN) expose les adultes à des effets neurologiques graves et à des troubles du rythme cardiaque ce qui a conduit l'EMA à restreindre ses indications. La posologie et la durée de traitement ont été également encadrées avec une posologie maximale de 0,5 mg/kg/j et une durée maximale de traitement préconisée de 5 jours. La métopimazine (VOGALENE injectable) est indiquée en prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse chez l'adulte. La dompéridone (MOTILIAM, PERIDYS) n'a pas d'AMM dans cette indication.

Le besoin médical est couvert en grande partie par les traitements prophylactiques existants, sous réserve que les recommandations de prise en charge soient suivies⁶ (cf. Stratégie thérapeutique).

¹ EPAR VARUBY (page 10/126)

² MASCC/ESMO Antiemetic Guideline, Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2016 V.1.2. http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf (Consulté en ligne le 21/08/2017).

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis, 2017 V2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (Consulté en ligne le 21/08/2017)

⁴ 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.

⁵ Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support. Date maj 20/12/2013. http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf (Consulté en ligne le 21/08/2017).

⁶ Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482-94

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
EMEND gélules (aprépitant) <i>MSD France</i>	Oui	Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et modérément émétisantes chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.	28/04/2004 (inscription)	Important	CHE avec cisplatine (avis du 28/04/2004): combiné à une association d'un inhibiteur 5 HT-3 (ondansétron) et de dexaméthasone, ASMR III, en termes d'efficacité, par rapport à l'association sétron et corticoïde.	Oui
			21/09/2005 (extension d'indication CME)		CME (avis du 21/09/2005) : ASMR V dans la prise en charge thérapeutique.	
			22/03/2017 (extension d'indication CHE sans cisplatine)		CHE sans cisplatine (avis du 22/03/2017) : en association à un sétron et à la dexaméthasone, ASMR III par rapport à l'association sétron et corticoïde.	
AKYNZEO gélules (nétipitant + palonosétron) <i>Vifor France</i>	Oui	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.	22/03/2017 (inscription)	Important (CHE) Insuffisant (CME)	CHE à base de cisplatine: ASMR V par rapport au traitement de référence sétron + aprépitant + corticoïde CME : NA	Non
ALOXI injectable (palonosétron) <i>Vifor Pharma</i>	Oui	Prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante.	21/11/2012	Important	CHE : ASMR V par rapport à l'ondansétron CME : ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron	Oui
KYTRIL injectable et cp (granisétron) <i>Roche</i>	Oui	Prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie.	17/06/2015 (réinscription)	Important	ND	Oui
ZOPHREN cp, lyophilisat oral et sirop (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément à hautement émétisante chez l'adulte.	06/03/2013 (réinscription)	Important	Avis du 3 juillet 1996 ASMR IV, de même que KYTRIL en termes de confort du malade (une injection évitée).	Oui

ZOPHREN suppositoire (ondansétron) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.	07/04/1999 (inscription)	Important	Avis du 7 avril 1999 : CME ASMR IV en tant que complément de gamme justifié, lorsque la voie orale n'est pas adaptée.	Oui
---	-----	---	-----------------------------	-----------	---	-----

*classe pharmaco-thérapeutique ND : non disponible CME : chimiothérapie modérément émétisante CHE : chimiothérapie hautement émétisante NA : non applicable

Certains glucocorticoïdes sont également utilisés, en association pour prévenir les NVCI induits par la chimiothérapie modérément ou hautement émétisante. Il s'agit des spécialités à base de bétaméthasone, dexaméthasone, prednisolone et prednisone.

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 de VARUBY chez les adultes.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VARUBY sont ceux cités dans le tableau.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de ce document, VARUBY n'est pas pris en charge en Europe.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande d'inscription de VARUBY dans la prévention chez l'adulte des nausées et des vomissements retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) ou modérément émétisante (CME), le laboratoire a fourni :

- deux études cliniques de phase III (P04832 et P04833), comparatives, randomisées, en double aveugle, comparant la trithérapie à base de rolapitant - granisétron - dexaméthasone à un placebo en association à la bithérapie granisétron - dexaméthasone, **chez des patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine** ;
- une étude clinique de phase III (P04834), comparative, randomisée, en double aveugle, comparant la trithérapie à base de rolapitant - granisétron - dexaméthasone, à un placebo en association à la bithérapie granisétron - dexaméthasone, **chez des patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante ou une chimiothérapie à base d'anthracycline et cyclophosphamide (considérée comme hautement émétisante selon les recommandations récentes^{2,3,4})** ;
- une méta-analyse en réseau non publiée comparant l'efficacité du rolapitant et des autres antagonistes des récepteurs NK1, en association à la bithérapie sétron - dexaméthasone, chez des patients recevant une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante. La méthodologie est insuffisamment détaillée dans le rapport et la portée des résultats obtenus est notamment limitée par l'exploration insuffisante des causes de l'hétérogénéité des résultats entre les études, la vérification formelle des hypothèses d'interchangeabilité des populations des essais et de cohérence non présentée et les analyses de sensibilité peu nombreuses. Surtout, en l'absence d'hypothèse statistique définie a priori dans le protocole, aucune conclusion formulée en termes de non-infériorité ou d'équivalence n'est possible au vu de la différence non significative retrouvée. Cette méta-analyse n'est donc pas détaillée dans ce document.

08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité chez les patients recevant une CHE à base de cisplatine (études P04832 et P04833)

Les deux études cliniques de phase III P04832 et P04833 ont été réalisées avec une méthodologie identique, seuls les sites d'investigation diffèrent. La méthodologie de ces études étant similaire, elle est présentée dans le tableau ci-après :

Méthodologie des études P04832 et P04833 ⁷	
Objectif principal	Démontrer la supériorité du rolapitant par rapport à un placebo, en association à la bithérapie granisétron – dexaméthasone, pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine.
Méthode	Etude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle.
Population étudiée	Adultes (>18 ans) naïfs de chimiothérapie par cisplatine et recevant un premier cycle d'une chimiothérapie anticancéreuse à base de cisplatine (dose ≥ 60 mg/m ²).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes (> 18 ans) naïfs de chimiothérapie par cisplatine - Et allant recevoir un premier cycle d'une chimiothérapie anticancéreuse à base de cisplatine (dose ≥ 60 mg/m²) - Index de Karnofsky $\geq 60\%$
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Administration prévue d'une autre chimiothérapie ayant un degré émétisant de 4 ou plus selon l'échelle de Hesketh, de J-2 à J6 (à l'exception de J1). - Patients ayant eu des vomissements et/ou nausées dans les 24 heures précédant le jour 1, ou antécédent de nausées et vomissements anticipés.
Groupes de traitement	<p>Groupe rolapitant : J1 : rolapitant per os 180 mg + granisétron IV 10 µg/kg + dexaméthasone 20 mg per os. J2, J3, J4 : dexaméthasone 16 mg per os (en 2 prises de 8 mg).</p> <p>Groupe contrôle : J1 : placebo per os + granisétron IV 10 µg/kg + dexaméthasone 20 mg per os. J2, J3, J4 : dexaméthasone 16 mg per os (en 2 prises de 8 mg).</p>
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - P04832 : entre le 06 mars 2012 et le 03 avril 2014 ; 76 centres (46 centres en Europe, dont 2 en France ayant inclus 13 patients). - P04833 : entre le 20 février 2012 et le 24 janvier 2014 ; 79 centres (39 centres en Europe dont aucun en France). <p>Les patients étaient suivis pour une durée maximale de 6 cycles de chimiothérapie.</p>
Traitements associés	Traitements antiémétiques de secours
Critère de jugement principal	Dans la population en ITT modifiée : proportion de patients ayant une réponse complète (RC) pendant la phase retardée définie comme l'absence de vomissements ou de recours à un traitement antiémétique de secours entre 24 et 120 heures suivant l'instauration d'un cycle de CHE à base de cisplatine, lors du premier cycle de traitement (T0).
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Analysés selon une séquence hiérarchique pré-spécifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une RC : <ul style="list-style-type: none"> o pendant la phase aiguë (entre 0 et 24 heures après T0). o pendant l'ensemble de la période (entre 0 et 120 heures). - Absence de vomissement durant la phase aiguë, retardée et sur l'ensemble des 2 phases - Absence de nausée significative (EVA < 25 mm) sur l'ensemble de la période - Délai jusqu'à survenue du premier vomissement ou jusqu'à l'utilisation d'un traitement de secours <p><u>Autres</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Impact sur la qualité de vie (score au questionnaire FLIE⁸)

⁷ Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer : two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1079-89.

<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>La taille de l'échantillon a été estimée à 514 sujets (257 sujets randomisés dans chaque groupe de traitement).</p> <p>Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de RC de 65% dans le groupe rolapitant et de 50% dans le groupe contrôle (taux de RC de 50% rapporté pour le groupe ondansétron + dexaméthasone dans une étude clinique de phase III au schéma similaire⁹); - risque alpha bilatéral de 0,05 ; - risque bêta 7% (puissance de 93%) ; - test de supériorité. <p>La taille de l'échantillon déterminée permettait également de détecter une différence absolue de 12%, en faveur du rolapitant par rapport au contrôle, en termes de RC pendant la phase aiguë (critère secondaire majeur), avec une puissance de 90%, en faisant l'hypothèse d'un taux de RC en phase aiguë de 71% dans le groupe contrôle.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Les analyses ont été testées selon une méthode séquentielle hiérarchique. Si le critère principal était atteint avec significativité statistique (proportion de RC pendant la phase retardée), la proportion de RC en phase aiguë était testée puis la proportion de RC sur l'ensemble de la période.</p> <p>L'analyse principale a été conduite sur la population en ITT modifiée (ITTm) incluant tous les patients ayant reçu une dose de traitement de l'étude et en excluant ceux inclus dans un site investigateur violant les règles de bonnes pratiques cliniques, ainsi que ceux n'ayant pas fourni de consentement éclairé signé.</p> <p>Une donnée manquante était considérée comme un échec du traitement.</p>

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients inclus

Etude P04832 :

Un total de 532 patients a été randomisé (266 dans chaque groupe) et 526 ont reçu le traitement de l'étude ; ils représentent la population ITTm (264 patients dans le groupe rolapitant et 262 patients dans le groupe contrôle). 40 patients (15,8%) ont terminé les 6 cycles de traitement dans le groupe rolapitant et 42 (15,0%) dans le groupe contrôle. Dans le groupe rolapitant, 15/266 patients (5,6%) n'ont pas terminé le premier cycle de traitement, par rapport à 26/266 (9,8%) dans le groupe contrôle.

Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie administrés aux patients a été de 2,7 cycles dans les deux groupes, avec une durée médiane de chaque cycle de 21-22 jours.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été homogènes entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne 57,3 ans. Environ 75% avaient moins de 65 ans, 11% avaient moins de 45 ans et moins de 5% avaient plus de 75 ans. Environ 58% étaient des hommes et 68% étaient d'origine caucasienne.

Ils ont reçu une chimiothérapie principalement pour un cancer du poumon (204 patients, 38,8%), un cancer de la tête et du cou (107 patients, 20,3%) ou un cancer des ovaires (48 patients, 9,1%). La majorité a reçu une chimiothérapie à base de cisplatine à la dose ≥ 60 mg/m² (23 des 24 patients qui ont reçu moins de 60 mg/m² de cisplatine ont reçu une dose ≥ 50 mg/m², ce qui est considéré comme hautement émétisant, un patient a reçu une dose de 47 mg/m²).

⁸ Un score total supérieur à 108 a été considéré comme reflétant l'absence d'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne.

⁹ Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4112-9.

Etude P04833 :

Un total de 555 patients a été randomisé (278 patients dans le groupe rolapitant et 277 dans le groupe contrôle) et 546 ont reçu le traitement de l'étude dont 544 représentent la population ITTm (271 patients dans le groupe rolapitant et 273 patients dans le groupe contrôle). 61 patients (21,9%) ont terminé les 6 cycles de traitement dans le groupe rolapitant et 53 (19,1%) dans le groupe contrôle. Dans le groupe rolapitant, 19/278 patients (6,8%) n'ont pas terminé le premier cycle de traitement, par rapport à 18/277 (6,5%) dans le groupe contrôle.

Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie administrés aux patients a été de 3 cycles dans les deux groupes, avec une durée médiane de chaque cycle de 21-22 jours dans le groupe rolapitant et de 21-23 jours dans le groupe contrôle.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été homogènes entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne 58,5 ans. Environ 75% avaient moins de 65 ans, 7% avaient moins de 45 ans et moins de 5% avaient plus de 75 ans. Environ 68% étaient des hommes et 81% des patients étaient d'origine caucasienne.

Ils ont reçu une chimiothérapie principalement pour un cancer des poumons (n=263, 48,3%), un cancer tête et cou (90 patients, 16,5%) ou un cancer de l'estomac (n=48, 8,8%).

La majorité a reçu une chimiothérapie à base de cisplatine à la dose ≥ 60 mg/m² (14 des 15 patients qui ont reçu moins de 60 mg/m² de cisplatine ont reçu une dose ≥ 50 mg/m², ce qui est considéré comme hautement émétisant, un patient a reçu une dose de 30 mg/m²).

➤ Résultats du critère de jugement principal

P04832 :

Dans la population ITTm : la proportion de patients ayant eu une RC pendant la phase retardée a été de 72,7% (192/264) (IC 95% [66,9 ; 78,0]) dans le groupe rolapitant et de 58,4% (153/262) (IC 95% [52,2 ; 64,4]) dans le groupe contrôle. La proportion de RC a été plus importante dans le groupe rolapitant que dans le groupe contrôle : OR = 1,9 (IC95% [1,3 ; 2,7]), avec un bénéfice absolu de 14,3%, IC 95% [6,3 ; 22,4]¹⁰, p < 0,001.

P04833 :

Dans la population ITTm : la proportion de patients ayant eu une RC pendant la phase retardée a été de 70,1% (190/271) (IC 95% [64,3 ; 75,5]) dans le groupe rolapitant et de 61,9% (169/273) (IC 95% [55,9 ; 67,7]) dans le groupe contrôle. La proportion de RC a été plus importante dans le groupe rolapitant que dans le groupe contrôle : OR = 1,4 (IC95% [1,0 ; 2,1]), avec un bénéfice absolu de 8,2%, IC 95% [0,3 ; 16,1]¹⁰, p=0,043.

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

P04832 :

- La proportion de patients ayant eu une RC pendant la phase aiguë (0-24h) a été supérieure dans le groupe rolapitant (83,7%) par rapport au groupe contrôle (73,7%) (p=0,005).
- La proportion de patients ayant eu une RC pendant l'ensemble de la période (0-120h) a été supérieure dans le groupe rolapitant (70,1%) par rapport au groupe contrôle (56,5%) (p=0,001).
- Les résultats sur les autres critères secondaires étaient supérieurs de manière statistiquement significative dans le groupe rolapitant par rapport au groupe contrôle (par ordre de la séquence hiérarchique prédéfinie au protocole) : absence de vomissement durant la phase aiguë, retardée et sur l'ensemble des 2 phases, absence de nausée significative (EVA < 25 mm) sur l'ensemble de la période et délai jusqu'à survenue du premier vomissement ou jusqu'à l'utilisation d'un traitement de secours.

¹⁰ Résultat issu de l'U.S. Prescribing Information Varubi, September 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206500s000lbl.pdf (Consulté en ligne le 21/08/2017).

➤ Données de qualité de vie

Impact sur la qualité de vie et sur les activités quotidiennes : le rolapitant n'a pas été statistiquement supérieur au placebo, en association à la bithérapie sétron-déxaméthasone, en termes de proportion de patients ayant un score FLIE supérieur à 108 (un score supérieur à 108 indique l'absence d'impact des nausées et vomissements sur la vie quotidienne).

P04833 :

- La proportion de patients ayant eu une RC pendant la phase aiguë (0-24h) n'a pas été statistiquement supérieure dans le groupe rolapitant (83,4%) par rapport au groupe contrôle (79,5%) (NS). Ce critère secondaire n'ayant pas atteint la significativité statistique, la séquence hiérarchique a été stoppée.

La persistance de l'effet du traitement après administrations répétées au cours des cycles 2 à 6 a été évaluée de façon exploratoire dans les deux études et le recueil des données a posteriori par un appel téléphonique 7 jours après le cycle de chimiothérapie comporte un risque de biais. Il n'est de ce fait pas possible de conclure sur la persistance de l'effet du traitement après administrations répétées au cours des cycles 2 à 6 par rapport au groupe contrôle.

8.1.2 Efficacité chez les patients recevant une CME ou une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (CME A/C = CHE)

Méthodologie de l'étude P04834 ¹¹	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du rolapitant par rapport à un placebo, en association à la bithérapie granisétron – dexaméthasone, pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par une chimiothérapie modérément émétisante ou une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide,
Méthode	Etude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle.
Population étudiée	Adultes (>18 ans) naïfs de chimiothérapie hautement ou modérément émétisante et recevant un premier cycle d'une chimiothérapie anticancéreuse contenant au moins l'un des cytotoxiques suivants : cyclophosphamide IV (< 1 500 mg/m ²), doxorubicine, épirubicine, carboplatine, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, daunorubicine, cytarabine IV (> 1 g/m ²).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes (> 18 ans) naïfs de chimiothérapie hautement ou modérément émétisante - Et allant recevoir un premier cycle d'une chimiothérapie anticancéreuse contenant au moins l'un des cytotoxiques suivants : cyclophosphamide IV (< 1 500 mg/m²), doxorubicine, épirubicine, carboplatine, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, daunorubicine, cytarabine IV (> 1 g/m²) - Index de Karnofsky ≥ 60%
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Administration prévue d'une autre chimiothérapie ayant un degré émétisant de 3 ou plus selon l'échelle de Hesketh, de J-2 à J6 (à l'exception de J1). - Patients ayant eu des vomissements et/ou nausées dans les 24 heures précédant le jour 1, ou antécédent de nausées et vomissements anticipés.
Groupes de traitement	Groupe rolapitant : J1: rolapitant per os 180 mg + granisétron IV 10 µg/kg + dexaméthasone 20 mg per os.

¹¹ Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1071-8

	J2, J3: granisétron 2 mg per os une fois par jour. Groupe contrôle : J1: placebo per os + granisétron IV 10 µg/kg + dexaméthasone 20 mg per os. J2, J3: granisétron 2 mg per os une fois par jour.
Déroulement de l'étude	Entre le 02 mars 2012 et le 22 janvier 2014 ; 170 centres (70 centres en Europe, dont deux en France qui ont inclus 5 patients). Les patients étaient suivis pour une durée maximale de 6 cycles de chimiothérapie.
Traitements associés	Traitement antiémétique de secours
Critère de jugement principal	Dans la population en ITT modifiée : proportion de patients ayant une réponse complète (RC) pendant la phase retardée définie comme l'absence de vomissements ou de recours à un traitement antiémétique de secours entre 24 et 120 heures suivant l'instauration d'un cycle de CME ou de chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide, lors du premier cycle de traitement (T0).
Parmi les critères de jugement secondaires	Analysés selon une séquence hiérarchique pré-spécifiée : - Proportion de patients ayant une RC : o pendant la phase aiguë (entre 0 et 24 heures après T0). o Pendant l'ensemble de la période (entre 0 et 120 heures). - Absence de vomissement durant la phase aiguë, retardée et sur l'ensemble des 2 phases - Absence de nausée significative (EVA < 25 mm) sur l'ensemble de la période - Délai jusqu'à survenue du premier vomissement ou jusqu'à l'utilisation d'un traitement de secours <u>Autres</u> - Impact sur la qualité de vie (score au questionnaire FLIE ⁸)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été estimée à 1350 sujets. Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur les hypothèses suivantes : - taux de RC de 58% dans le groupe rolapitant et de 49% dans le groupe contrôle (taux de RC de 50% rapporté pour le groupe contrôle ondansétron + dexaméthasone dans une étude clinique de phase III au schéma similaire ⁹) ; - risque alpha bilatéral de 0,05 ; - erreur bêta 10% (puissance de 90%) ; - test de supériorité. En utilisant ces mêmes hypothèses, l'étude permettait de détecter une différence absolue de 8% entre les traitements concernant le taux de réponse en phase aiguë (hypothèse d'un taux de réponse de 70% dans le groupe contrôle) et de 9% entre les traitements concernant le taux de réponse en sur l'ensemble de l'étude (hypothèse d'un taux de réponse de 42% dans le groupe contrôle).
Analyse statistique	Les analyses ont été testées selon une méthode séquentielle hiérarchique. L'analyse principale a été conduite sur la population en ITT modifiée (ITTm) incluant tous les patients ayant reçu une dose de traitement de l'étude et en excluant ceux inclus dans un site investigateur violant les règles de bonnes pratiques cliniques, ainsi que ceux n'ayant pas fourni de consentement éclairé signé.

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients inclus

Un total de 1 369 patients a été randomisé (684 dans le groupe rolapitant et 685 dans le groupe contrôle) et 1 344 ont reçu le traitement de l'étude. La population ITTm était constituée de 1 332 patients (666 patients dans chaque groupe). La proportion de patients ayant terminé les 6 cycles

de traitement était comparable entre les deux groupes (27% dans le groupe rolapitant et 28% dans le groupe contrôle).

Dans le groupe rolapitant, 48/684 patients (7%) n'ont pas terminé le premier cycle de traitement, par rapport à 45/685 (6,6%) dans le groupe contrôle.

Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie administrés aux patients a été de 3,7 cycles dans le groupe rolapitant et 4 cycles dans le groupe contrôle, avec une durée médiane de chaque cycle de 21 jours dans les deux groupes.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été homogènes entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne 56,7 ans. Environ 75% des patients étaient âgés de moins de 65 ans, 16% avaient moins de 45 ans et 6% avaient plus de 75 ans. Environ 80% étaient des femmes et environ 77% des patients étaient d'origine caucasienne.

Les principaux types de cancer ont été similaires entre les groupes de traitement, à savoir un cancer du sein (63,4%) ou un cancer des poumons (16,5%).

Environ la moitié des patients de chaque groupe a reçu une chimiothérapie MEC A/C (=HEC) (344/666 soit 51,7% dans le groupe rolapitant et 359/666 soit 53,9% dans le groupe contrôle). **L'autre moitié des patients a reçu une chimiothérapie MEC, principalement à base de carboplatine** (191/666 soit 28,7% dans le groupe rolapitant et 209/666 soit 31,4% dans le groupe contrôle). L'information sur les doses de carboplatine reçues n'est pas disponible, or une chimiothérapie à base de carboplatine peut être considérée comme hautement émétisante dans certains cas, notamment si $AUC \geq 4^3$.

➤ Résultats du critère de jugement principal

Dans la population ITTm : la proportion de patients ayant eu une RC pendant la phase retardée a été de 71,3% (475/666) (IC 95% [67,7 ; 74,7]) dans le groupe rolapitant et de 61,6% (410/666) (IC95% [57,7 ; 65,3]) dans le groupe contrôle. La proportion de RC a été significativement plus importante dans le groupe rolapitant que dans le groupe contrôle : OR = 1,6 (IC 95% [1,2 ; 2,0]), avec un bénéfice absolu de 9,7%, IC 95% [4,7 ; 14,8], $p < 0,001^{10}$.

Une analyse en sous-groupe selon le type de chimiothérapie (prévue au protocole mais sans contrôle du risque alpha) suggère que le taux de réponse complète pendant la phase retardée a été supérieur dans le groupe rolapitant par rapport au groupe contrôle que le patient ait reçu une CME à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (CME A/C = CHE) ou une CME non A/C. Cependant l'effet du traitement a été plus prononcé chez les patients ayant reçu une CME non A/C¹².

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

La proportion de patients ayant eu une RC pendant la phase aiguë (0-24h) n'a pas été statistiquement supérieure dans le groupe rolapitant (83,5%) par rapport au groupe contrôle (80,3%) (NS). Ce critère secondaire n'ayant pas atteint la significativité statistique, la séquence hiérarchique a été stoppée.

Une analyse en sous-groupe selon l'âge des patients (prévue au protocole mais sans contrôle du risque alpha) suggère que le taux de réponse complète a été inférieur chez les patients de moins de 45 ans et ceux de plus de 75 ans par rapport aux patients âgés de 45 à 65 ans, et ce dans toutes les phases (aiguë, retardée et ensemble de la période).

¹² EPAR VARUBY (page 85/126)

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques de phases II et III

Les données prises en compte correspondent aux résultats combinés de tolérance de l'ensemble des études cliniques réalisées dans l'indication NVCI à savoir :

- les 3 études cliniques de phase III décrites dans cet avis (P04832, P04833 et P04834),
- et l'étude P04351, étude multicentrique de phase II de recherche de doses, internationale, randomisée versus placebo, en double aveugle ayant évalué 4 doses de rolapitant.

Sur 1 567 patients ayant reçu au moins une administration de rolapitant au cours du programme d'études cliniques, 1 294 patients ont reçu au moins une dose de 180 mg de rolapitant.

Au cycle 1, les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) ont été similaires entre les patients traités par le rolapitant 180 mg (828/1294 soit 64,0%) et les patients du groupe contrôle (840/1301 soit 64,6%). Sur l'ensemble des cycles, les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI ont été également similaires entre les patients traités par le rolapitant 180 mg (1055/1294 soit 81,5%) et le groupe contrôle (1053/1301 soit 80,9%).

Au cycle 1, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe rolapitant ont été fatigue (25/1294 soit 1,9%), constipation (20/1294 soit 1,5%), et céphalées (19/1294 soit 1,5%). Sur l'ensemble des cycles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe rolapitant ont été fatigue (31/1294 soit 2,4%), constipation (28/1294 soit 2,2%), et céphalées (24/1294 soit 1,9%). Pour tous ces événements l'incidence la plus élevée a été observée lors du 1er cycle. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient similaires dans le groupe contrôle.

Au cycle 1, des EI ont conduit à l'arrêt du traitement chez 3,1% (40/1294) des patients ayant reçu le rolapitant 180 mg et chez 3,7% (48/1301) des patients du groupe contrôle. Sur l'ensemble des cycles, 8,1% (105/1294) des patients ayant reçu 180 mg de rolapitant ont eu au moins 1 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et 8,7% (113/1301) des patients du groupe contrôle.

L'incidence des EI graves au cours du cycle 1 a été de 7,9% (102/1294) dans le groupe rolapitant 180 mg et de 9,7% (126/1301) dans le groupe contrôle. Les EI graves les plus fréquemment rapportés dans le groupe rolapitant ont été des neutropénies fébriles (14/1294, 1,1%) et des neutropénies (5/1294, 0,4%); dans le groupe contrôle, l'incidence de ces EI graves ont été de 1,7% (22/1301) et de 0,9% (12/1301). Sur l'ensemble des cycles, les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI grave ont été également similaires entre les patients traités par le rolapitant 180 mg (227/1294 soit 17,5%) et le groupe contrôle (244/1301 soit 18,8%).

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'incidence globale des EI a été de 79,3% dans le groupe rolapitant et de 89,4% dans le groupe contrôle. L'incidence a été plus élevée dans le groupe rolapitant par rapport au groupe contrôle pour les EI suivants : diarrhée (20,7% versus 13,6%), œdème périphérique (10,3% versus 3%), anémie (17,2% versus 6,1%), leucopénie (10,3% versus 4,5%), vertiges (12,1% versus 4,5%), alopecie (15,5% versus 7,6%), dyspnée (12,1% versus 4,5%) et hypotension (10,3% versus 0).

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans le programme de développement clinique ont été la fatigue (1,9 %) et les céphalées (1,5 %).

A la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments », le RCP indique que :

- Le rolapitant est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et qu'il convient de faire preuve de prudence lorsque le rolapitant est associé à un médicament métabolisé par le CYP2D6, notamment ceux

ayant une marge thérapeutique étroite (ex. : la propafénone, le tamoxifène, le métoprolol utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, la thioridazine, le pimozide).

- Le rolapitant est un inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (« breast cancer resistance protein », BCRP). Des concentrations plasmatiques accrues de substrats de la BCRP (ex. : le méthotrexate, l'irinotécan, le topotécan, la mitoxantrone, la rosuvastatine, la sulfasalazine, la doxorubicine, la bendamustine) pourraient entraîner des effets indésirables potentiels.
- Le rolapitant n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la dexaméthasone lorsque de la dexaméthasone a été administrée les Jours 1 à 3 par voie orale, après l'administration concomitante d'une dose unique de 180 mg de rolapitant le Jour 1.

8.2.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version du 28 février 2017)

Risques importants identifiés

- Interaction avec les substrats du CYP2D6 ayant un index thérapeutique étroit (par exemple, thioridazine, pimozide)
- Neutropénie

Risques importants potentiels

- Convulsions
- Autres interactions médicamenteuses (non liées au CYP2D6)

Informations manquantes

- Utilisation pendant la grossesse
- Utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans
- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère
- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse

8.2.4 Données issues de la pharmacovigilance aux Etats-Unis

Le rolapitant a été approuvé par la FDA en septembre 2015. Sur la période entre septembre 2015 et mars 2016, aucun signal nouveau n'a été identifié selon les rapports périodiques de suivi des effets indésirables.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité du rolapitant à la posologie de 180 mg à J1 du cycle de chimiothérapie, en association avec un sétron et la dexaméthasone (trithérapie), dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) ou modérément émétisante (CME) a été évaluée dans trois études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, versus placebo en association à une bithérapie sétron - dexaméthasone.

Efficacité dans la prévention des nausées et vomissements induits par une CHE

La supériorité du rolapitant par rapport au placebo, en association à la bithérapie granisétron – dexaméthasone, a été démontrée dans deux études de phase III chez 1 070 patients **recevant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine** (études P04832 et P04833) en termes de proportion de patients ayant une réponse complète pendant la phase retardée (critère de jugement principal). La réponse complète a été définie par l'absence de vomissements ou de recours à un traitement antiémétique de secours entre 24 et 120h après le début du premier cycle. La différence a été de 14,3% en faveur du rolapitant (IC 95% [6,3 ; 22,4], p < 0,001) dans l'étude P04832, et de 8,2% (IC 95% [0,3 ; 16,1], p = 0,043) dans l'étude P04833.

Pendant la phase aiguë (0-24h), la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été statistiquement supérieure dans le groupe

rolapitant par rapport au groupe contrôle dans une seule des deux études et la différence d'effet en valeur absolue a été modeste (10%). Sur l'ensemble de la période (phase aiguë et phase retardée), la proportion de patients ayant eu une réponse complète a été statistiquement supérieure dans le groupe rolapitant par rapport au groupe contrôle dans une seule des deux études (la séquence hiérarchique a été stoppée dans l'autre étude en raison de l'absence de significativité statistique pour la réponse complète en phase aiguë).

Les patients pouvaient avoir reçu d'autres chimiothérapies (hormis chimiothérapies à base de cisplatine) avant l'inclusion, sans qu'une stratification à la randomisation sur les antécédents de chimiothérapie antérieure n'ait été réalisé bien que requis par l'EMA¹³. Il n'y a pas eu d'ajustement des résultats selon les chimiothérapies antérieures et les réponses aux précédents traitements antiémétiques reçus.

Les données disponibles ne permettent pas de situer l'intérêt thérapeutique de VARUBY, en l'absence de donnée comparative par rapport à la stratégie thérapeutique antiémétique de référence (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + antagoniste des récepteurs 5-HT3 (sétron) + corticoïde) alors que ces traitements sont disponibles.

Efficacité dans la prévention des nausées et vomissements induits par une CME ou par une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide

La supériorité du rolapitant en association avec le granisétron et la dexaméthasone (trithérapie) par rapport au placebo en association avec la bithérapie granisétron - dexaméthasone a été démontrée dans une étude de phase III chez 1332 patients **recevant une chimiothérapie modérément émétisante ou une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide** (étude P04834) en termes de proportion de patients ayant une réponse complète pendant la phase retardée.

La différence a été de 9,7% en faveur du rolapitant (IC 95% [4,7 ; 14,8], $p < 0,001$).

La moitié des patients environ avait reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide, les autres patients avaient reçus une chimiothérapie à base de carboplatine pour 30% d'entre eux (chimiothérapie potentiellement hautement émétisante selon les doses reçues, qui sont non disponibles) et d'autres chimiothérapies modérément émétisantes pour les 20% restant.

Une analyse en sous-groupe, prévue au protocole, mais sans contrôle du risque alpha pour prendre en compte la multiplicité des tests effectués, suggère que la proportion de patients ayant une réponse complète pendant la phase retardée a été plus élevée dans le groupe rolapitant par rapport au groupe contrôle que le patient ait reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide (considérée comme hautement émétisante selon les recommandations^{2,3,4}) ou non A/C. La proportion de patients ayant eu une réponse complète pendant la phase aiguë (0-24h) n'a pas été statistiquement supérieure dans le groupe rolapitant par rapport au groupe contrôle.

Le profil de tolérance de l'association rolapitant + sétron + dexaméthasone a été comparable à celui de l'association sétron + dexaméthasone, excepté chez les patients âgés de plus de 75 ans pour lesquels plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe rolapitant + sétron + dexaméthasone par rapport au groupe contrôle.

Discussion

Concernant l'effet du traitement en phase retardée :

Dans la prévention des NVCI par une CHE ou CME en phase retardée, la trithérapie associant rolapitant, granisétron et dexaméthasone a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association à la bithérapie granisétron - dexaméthasone. La différence de quantité d'effet observée, en faveur de la trithérapie, a été modeste (amélioration du taux de réponse complète de 8 à 14% selon les études) avec de larges intervalles de confiance de la différence absolue.

¹³ Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. EMA 2006.

Dans la prévention des NVCI par une CHE en phase retardée, en l'absence de données comparatives, les données disponibles ne permettent pas de situer l'intérêt thérapeutique de VARUBY par rapport à la stratégie thérapeutique anti-émétique de référence (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde). Dans la prévention des NVCI par une CHE ou une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide, les patients du groupe contrôle n'ont pas été traité de façon optimale car ils ont reçu l'association sétron - dexaméthasone, alors même que les recommandations ESMO préconisent l'ajout d'un antagoniste des récepteurs NK1 depuis 2005 et 2007, c'est-à-dire avant la mise en place des études. Pour ce qui est de la prévention des NVCI par une chimiothérapie à base de carboplatine, les patients du groupe contrôle n'étaient pas non plus traités de façon optimale mais ceci reflète les recommandations existantes au moment de la mise en place des études.

L'utilisation d'un sétron à J2 et J3, dans l'étude de phase III P04834, ne fait pas consensus^{2,3,4}. Les patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante ont représenté 20 à 50 % des patients dans une seule étude (P04834), en prenant en considération l'absence d'information sur la dose de carboplatine reçue par les patients.

Il existe une incertitude sur l'efficacité du rolapitant en prévention des NVCI pendant la phase aiguë (0-24h) ainsi que sur l'ensemble de la période 0-120h (résultats discordants selon les études), qui a conduit l'EMA à restreindre l'indication de VARUBY à la prévention des NVCI retardées uniquement¹⁴.

Les données disponibles sur l'efficacité du rolapitant au-delà du premier cycle de chimiothérapie sont limitées et à caractère exploratoire.

Concernant la qualité de vie des patients, l'association rolapitant + sétron + dexaméthasone n'a pas été supérieure à l'association sétron + dexaméthasone au cours des études.

Au total, les données présentées ne permettent pas d'exclure une moindre efficacité de VARUBY en comparaison à la stratégie thérapeutique de référence (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde), notamment en cas de chimiothérapie hautement émétisante.

Concernant la tolérance du traitement :

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la tolérance du rolapitant en association à la bithérapie sétron-dexaméthasone par rapport à la stratégie thérapeutique de référence antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde.

Enfin, la transposabilité des résultats est mal assurée dans les groupes de patients suivants :

- chez les patients recevant une CME, qui ont représenté 20 à 50% des patients dans une seule étude (P04834);
- chez les patients âgés de plus de 75 ans, qui ont représenté seulement 3% des patients inclus dans les études et chez qui les études suggèrent une efficacité moins importante par rapport aux autres groupes d'âge et une moins bonne tolérance par rapport à l'association sétron - dexaméthasone ;
- chez les patients jeunes (âgés de moins de 45 ans), qui ont représenté seulement 9% des patients inclus dans les études et chez qui les études suggèrent une efficacité moins importante par rapport aux autres groupes d'âge.

En conclusion :

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles ne permettent pas de situer l'intérêt de VARUBY en comparaison à la stratégie thérapeutique de référence dans la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante ou à base d'anthracycline et de cyclophosphamide ou à base de carboplatine (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde).

¹⁴ EPAR VARUBY, 23 February 2017. Page 125/126. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004196/WC500228744.pdf.

Indication initialement demandée par le laboratoire: Prevention of nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of highly and moderately emetogenic cancer chemotherapy in adults

En prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie modérément émétisante, la transposabilité des résultats de l'étude de phase III P04834 est mal assurée.

L'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour. En conséquence, VARUBY n'apporte pas de réponse au besoin médical déjà couvert en grande partie par les traitements prophylactiques existants.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins avec VARUBY.

08.4 Programme d'études

Etudes in vivo (planifiée) évaluant la capacité du rolapitant sur le substrat du CYP1A2 (résultats attendus pour 2018).

Plan d'investigation pédiatrique (PIP) : études sur l'utilisation du rolapitant chez les patients de moins de 18 ans

- PIP study 3 (planifiée, rapport final attendu pour 2025) chez les patients de 12 à 18 ans ;
- PIP study 4 et PIP study 5 (planifiées, rapports finaux attendus pour 2025) chez les patients de 6 mois à 12 ans ;
- PIP study 6 (étude planifiée, rapport final attendu pour 2025) évaluant la bio-équivalence d'une formulation liquide par rapport aux comprimés chez des volontaires sains adultes ;
- PIP study 7 (rapport final attendu pour 2025) de modélisation évaluant l'utilisation et la posologie pour la prévention des NVCI chez les patients de 6 mois à 18 ans.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'adulte, le rolapitant a l'AMM dans la prévention des nausées et des vomissements retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) ou modérément émétisante (CME), en association à la bithérapie sétron - dexaméthasone.

Chez l'adulte, pour prévenir les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie, les antiémétiques sont généralement utilisés en association. Les protocoles faisant consensus sont les suivants :

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

	A la phase aiguë (0-24 h après la chimiothérapie)	A la phase retardée (jusqu'au 4 ^{ème} jour après la chimiothérapie)
MASCC/ESMO 2016²	sétron + dexaméthasone + antagoniste des récepteurs NK1*	<p>CHE sans anthracycline + cyclophosphamide : dexaméthasone seule ou métoclopramide + dexaméthasone (si aprépitant administré à J1) ou aprépitant + dexaméthasone (si aprépitant administré à J1)</p> <p>CHE associant anthracycline + cyclophosphamide : absence de traitement ou aprépitant (si aprépitant administré à J1) ou dexaméthasone (si aprépitant administré à J1)</p>

NCCN 2017³	sétron + dexaméthasone + antagoniste des récepteurs NK1* (± olanzapine)	aprépitant + dexaméthasone (± olanzapine) (si aprépitant administré à J1)
	olanzapine + palonosétron + dexaméthasone	olanzapine
ASCO 2016⁴	aprépitant + sétron + dexaméthasone	aprépitant + dexaméthasone
AFSOS 2013⁵	sétron + corticoïde + aprépitant	corticoïde + aprépitant

*aprépitant, rolapitant, nétupitant

Tableau 2 : Recommandations dans la prévention des nausées et vomissements induits par des chimiothérapies modérément émétisantes (CME)

	A la phase aiguë (0-24 h après la chimiothérapie)	A la phase retardée (jusqu'au 3^{ème} jour après la chimiothérapie)
MASCC/ESMO 2016²	<p>Chimiothérapie à base de carboplatine :</p> <p>sétron + dexaméthasone + antagoniste des récepteurs NK1*</p> <p>Autre CME :</p> <p>sétron + dexaméthasone</p>	<p>Chimiothérapie à base de carboplatine :</p> <p>absence de traitement</p> <p>ou</p> <p>aprépitant (si aprépitant administré à J1)</p> <p>Autre CME :</p> <p>absence de traitement</p> <p>ou</p> <p>dexaméthasone en cas de chimiothérapie connue pour induire des nausées et vomissements retardés</p>
NCCN 2017³	<p>Chimiothérapie à base de carboplatine (AUC ≥ 4):</p> <p>Idem stratégie NCCN pour les CHE (cf. plus haut)</p> <p>Autre CME :</p> <p>sétron + dexaméthasone + ± antagoniste des récepteurs NK1*</p>	<p>Chimiothérapie à base de carboplatine (AUC ≥ 4):</p> <p>Idem stratégie NCCN pour les CHE (cf. plus haut)</p> <p>Autre CME :</p> <p>dexaméthasone</p> <p>ou</p> <p>sétron</p> <p>ou</p> <p>dexaméthasone + aprépitant (si aprépitant administré à J1)</p>
ASCO 2016⁴	sétron + dexaméthasone	dexaméthasone
AFSOS 2013⁵	sétron + corticoïde + aprépitant	aprépitant

*aprépitant, rolapitant, nétupitant

Remarque : l'association nétupitant 300 mg/palonosétron 0,5 mg (AKYNZEO) examinée en Commission le 8 mars 2017 n'est pas commercialisée en France à la date de rédaction de ce document.

Place de VARUBY dans la stratégie thérapeutique :

VARUBY n'est pas indiqué en prévention des nausées et vomissements aigus.

- Après une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) ou à base d'anthracycline et de cyclophosphamide ou à base de carboplatine:

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de VARUBY par rapport au traitement de référence (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde).

- Après une chimiothérapie modérément émétisante (CME) ne comportant pas de carboplatine:

La place de VARUBY dans la stratégie thérapeutique est mal établie, en raison des données limitées avec VARUBY chez les patients recevant une CME.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 une chimiothérapie anticancéreuse (NVCi) hautement émétisante ou modérément émétisante 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. Une prise en charge non optimale des nausées et vomissements au cours du premier cycle de chimiothérapie augmente le risque de nausées et vomissements aux cycles suivants¹.

► VARUBY entre dans le cadre du traitement préventif des nausées et vomissements chimio-induits.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de VARUBY est faible dans la prévention des nausées et des vomissements dus aux chimiothérapies anticancéreuses hautement et modérément émétisante chez les adultes, compte tenu du fait que VARUBY n'est pas indiqué en prévention des nausées et des vomissements aigus, alors que les nausées et vomissements aigus sont un facteur prédisposant aux nausées et vomissements retardés.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de VARUBY par rapport à la stratégie thérapeutique de référence. **En conséquence, VARUBY doit être réservé aux patients ne pouvant recevoir une trithérapie à base d'un autre antagoniste des récepteurs NK1.** Par ailleurs, parmi les autres antagonistes des récepteurs NK1, seul EMEND dispose d'un SMR suffisant dans la prévention des nausées et vomissements dus à une chimiothérapie modérément émétisante, AKYNZEO ayant obtenu un SMR insuffisant en cas de chimiothérapie modérément émétisante.

► 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 et compromettre, dans les cas les plus graves, la poursuite d'un traitement à visée curative,
- d'un besoin médical déjà couvert en grande partie par les traitements prophylactiques existants, sous réserve que les recommandations de prise en charge soient suivies,
- de l'absence de données permettant de situer l'intérêt de la trithérapie à base de VARUBY en termes de morbi-mortalité par rapport à la stratégie thérapeutique de référence pour la prévention des NVCi, en particulier en cas de CHE, de la transposabilité des résultats mal assurée chez les patients recevant une CME, ainsi que chez les patients âgés de moins de 45 ans ou de plus de 75 ans,

- de l'absence d'impact démontré versus des comparateurs cliniquement pertinents sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,
- VARUBY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. Les données présentées ne permettent pas d'exclure une moindre efficacité de VARUBY en comparaison à la stratégie thérapeutique de référence (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde), notamment en cas de chimiothérapie hautement émétisante.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VARUBY est faible dans l'indication de l'AMM.

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 l'indication « Prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes. VARUBY est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique. » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'absence de donnée démonstrative d'efficacité robuste en prévention des nausées et des vomissements aigus chimio-induits, alors que les nausées et vomissements aigus sont un facteur prédisposant aux nausées et vomissements retardés,
- et l'absence de donnée comparative versus la trithérapie, stratégie thérapeutique de référence notamment en cas de chimiothérapie hautement émétisante, alors que cette comparaison était possible,

la Commission considère que VARUBY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prévention des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) qui associe un antagoniste des récepteurs NK1, un sétron et un corticoïde.

010.3 Population cible

La population cible de VARUBY est définie comme l'ensemble des patients adultes recevant une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante et nécessitant un traitement préventif des nausées et vomissements induits par ces chimiothérapies.

Environ 200 000 patients par an seraient susceptibles de recevoir une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante en France¹⁵.

Cette estimation semble cohérente avec des données plus récentes issues du panel IMS Oncoanalyzer (période Q4 2016):

Nombres de patients traités par une HEC :

- 50 695 patients ont reçu une HEC à base de cisplatine,
- 30 415 patients ont reçu une HEC à base d'Anthracycline / Cyclophosphamide,
- 6 326 patients ont reçu une HEC à base d'autres molécules.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour EMEND en date du 22 mars 2017.

Nombre de patients traités par une MEC :

- 31 988 patients ont reçu une MEC à base de carboplatine,
- 114 330 patients ont reçu une MEC à base d'autres molécules.

Au total, sur la base de ce panel, la population cible de VARUBY est de 233 754 patients.

Conclusion :

La population cible de VARUBY est donc comprise entre 200 000 et 234 000 patients/an traités par une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

► Demandes de données

Considérant l'absence de donnée comparative versus la stratégie thérapeutique de référence en prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse, en particulier hautement émétisante, alors que ces traitements sont disponibles, la Commission conditionne le maintien de son avis favorable au remboursement aux résultats d'une étude comparative versus la stratégie thérapeutique de référence (trithérapie antagoniste des récepteurs NK1 + sétron + corticoïde) dans la prévention des nausées et vomissements dus aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes.

La commission de la Transparence réévaluera VARUBY dans son indication sur la base des résultats de cette étude lors de la prochaine évaluation quinquennale.

Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.