



Utilisation de l'aprépitant (Emend<sup>MC</sup>) pour la prévention  
des nausées et des vomissements consécutifs à  
l'administration d'une chimiothérapie émétisante

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie  
(CEPO)

Juillet 2008

Direction de la lutte contre

# le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste du régime général d'assurance médicaments* ou à la *Liste de médicaments - établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2008

Bibliothèque et Archives Canada, 2008

ISBN 978-2-550-53601-7 (version imprimée)

ISBN 978-2-550-53602-4 (version PDF)

## RÉSUMÉ

---

Les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) peuvent être, pour certains patients, un effet indésirable significatif, incommodant et débilitant. En effet, environ 70 à 80 % des patients recevant de la chimiothérapie présenteraient des nausées ou des vomissements. Selon l'expérience clinique, un ou des épisodes de vomissements ou des nausées incontrôlées sont associés à une perte appréciable de la qualité de vie ainsi qu'à une diminution des fonctions cognitives et de l'état de performance. La présence de nausées ou de vomissements peut même inciter certains patients à retarder, voire à refuser, des traitements.

Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine (« setrons ») en combinaison avec un corticostéroïde font maintenant partie du traitement standard pour la prévention des NVIC aigus. Malheureusement, les « setrons » sont peu efficaces contre les NVIC retardés. La substance P, une tachykinine qui agit par stimulation des récepteurs de la neurokinine (NK<sub>1</sub>), semble être un des neurotransmetteurs impliqués dans la genèse des NVIC retardés. L'aprépitant (Emend<sup>MC</sup>, Merck Frosst Canada Ltée) est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs NK<sub>1</sub> situés dans le cerveau. Le 24 août 2007, Santé Canada a émis un avis de conformité concernant l'utilisation de l'aprépitant. Administré en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone (DEX), l'aprépitant est indiqué pour :

- la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies hautement émétisantes;
- la prévention, chez les femmes, des nausées et des vomissements associés aux chimiothérapies moyennement émétisantes consistant en une association d'une anthracycline et de cyclophosphamide.

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *antiemesis*, *antiemetics*, *aprepitant* (MeSH), *chemotherapy-induced nausea and vomiting*, *nausea* (MeSH) et *vomiting* (MeSH) dans l'outil de recherche PubMed. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives, minimalement de phase II, rapportant des résultats d'efficacité et d'innocuité en français ou en anglais. Les études de doses, celles à caractère économique, celles présentant les résultats d'une cohorte de dix patients ou moins et celles présentées en abrégé de communication seulement n'ont pas été retenues. Les revues systématiques et les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées.

Neuf publications, dont sept portant sur l'utilisation de l'aprépitant lors de traitement avec une chimiothérapie hautement émétisante et deux avec une chimiothérapie modérément émétisante, ont été retenues. Les résultats issus des études portant sur la prévention et le contrôle des nausées et des vomissements provoqués par une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine confirment le bénéfice de l'aprépitant en ajout au traitement standard composé de « setron » et de DEX. La situation est toutefois moins claire pour les patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que l'aprépitant soit utilisé en première intention de traitement, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine administrée à raison de  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> au jour 1 seulement (recommandation de grade A);

2. que l'aprépitant puisse être utilisé en première intention de traitement, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine administrée à raison de < 70 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 seulement (recommandation de grade D);
3. que l'aprépitant puisse être utilisé en deuxième intention de traitement, en cas d'échec à la thérapie standard, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie modérément émétisante au moyen d'une anthracycline et de cyclophosphamide (recommandation de grade D).

## SUMMARY

---

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) may be a significant, uncomfortable and debilitating side effect for some patients. Approximately 70% to 80% of patients undergoing chemotherapy treatment apparently experience nausea or vomiting. According to clinical experience, inadequately controlled emesis is associated with impaired functional activity and quality of life as well as decreased cognitive function. Some patients may delay or even refuse cancer treatment due to nausea and vomiting.

The combination of corticosteroids with serotonin 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists (“setrons”) forms the cornerstone of prophylactic therapy for acute CINV. Unfortunately, “setrons” have much lower efficacy for delayed CINV. Substance P is a tachykinin that binds to the neurokinin-1 (NK<sub>1</sub>) receptor, and seems to be a relevant neurotransmitter involved in delayed CINV. Aprepitant (Emend™, Merck Frosst Canada Ltd.) is a selective and competitive antagonist of NK<sub>1</sub> receptors in the brain. On August 24, 2007, Health Canada issued a notice of compliance for aprepitant. When administered in combination with a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist class of antiemetics and dexamethasone (DEX), aprepitant is indicated for the:

- prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to highly emetogenic cancer chemotherapy
- prevention of nausea and vomiting in women due to treatment with moderately emetogenic cancer chemotherapy consisting of cyclophosphamide and anthracycline.

A review of the scientific literature was conducted using the PubMed search engine with the following keywords: antiemesis, antiemetics, aprepitant (MeSH), chemotherapy-induced nausea and vomiting, nausea (MeSH) and vomiting. The scientific literature search was limited to prospective clinical trials (minimum Phase II) reporting efficacy and toxicity results in French or English. Dosage and economic studies were excluded, as were studies involving ten or fewer patients and those reported only in an abstract. The review also included systematic reviews and clinical practice guidelines developed by international organizations and cancer agencies.

Nine publications were identified, of which seven reported on the use of aprepitant during highly emetogenic cancer chemotherapy and two with moderately emetogenic cancer chemotherapy. Results from studies on the prevention and control of emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin confirm the benefit of adding aprepitant to the standard treatment consisting of a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist and DEX. The findings are less conclusive for patients receiving a moderately emetogenic chemotherapy consisting of cyclophosphamide and anthracycline.

Considering the evidence available today, the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommends that:

1. aprepitant, in combination with a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist and dexamethasone, be used as first line treatment for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting induced by a highly emetogenic chemotherapy with cisplatin given at  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> on day 1 only (grade A recommendation)
2. aprepitant, in combination with a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist and dexamethasone, may be used as first line treatment for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting induced by a highly emetogenic chemotherapy with cisplatin given at  $< 70$  mg/m<sup>2</sup> on day 1 only (grade D recommendation)
3. in case of no response to standard treatment, aprepitant, in combination with a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist and dexamethasone, may be used as second line treatment for the prevention of

nausea and vomiting induced by a moderately emetogenic chemotherapy consisting of cyclophosphamide and anthracycline (grade D recommendation).

## 1. QUESTION CLINIQUE

---

Déterminer le rôle de l'aprépitant (Emend<sup>MC</sup>) pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie émétisante.

## 2. INTRODUCTION

---

Les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) ou par la radiothérapie peuvent être, pour certains patients, un effet indésirable significatif, incommodant et débilitant. En effet, environ 70 à 80 % des patients recevant de la chimiothérapie présenteraient des nausées ou des vomissements [1]. Un ou des épisodes de vomissements ou des nausées incontrôlées sont associés à une perte appréciable de la qualité de vie ainsi qu'à une diminution des fonctions cognitives et de l'état de performance [2, 3]. La présence de nausées ou de vomissements peut même inciter certains patients à retarder, voire à refuser, des traitements.

Les facteurs de risque pour les NVIC sont divisés en deux groupes : ceux reliés à la chimiothérapie et ceux reliés au patient. Le potentiel émétique de la chimiothérapie varie selon l'agent ou la combinaison d'agents, la dose ainsi que la vitesse d'administration. Les patients jeunes sont plus à risque que les plus âgés (> 50 ans), les femmes plus que les hommes et les enfants plus que les adultes. Les patients ayant des antécédents de dépression, d'anxiété, de mal des transports, ou de nausées importantes lors de la grossesse sont aussi plus à risque de NVIC [4-7].

Les NVIC peuvent être classifiés en fonction de leur délai d'apparition. On parle de NVIC anticipatoires, aigus ou retardés selon qu'ils se manifestent avant le début du traitement, durant les 24 premières heures suivant le traitement ou plus de 24 heures après l'administration du traitement, respectivement. Les NVIC anticipatoires sont provoqués par un goût, une odeur, une perception visuelle, des pensées ou une anxiété associés au souvenir d'un épisode de chimiothérapie accompagné de NVIC incontrôlés [3, 5]. Les NVIC retardés, provoqués notamment par le cisplatine, peuvent durer jusqu'à sept jours [8]. Ce type de nausées est ressenti par près de la moitié des patients malgré l'utilisation de protocoles de traitement optimaux [4]. Leur pathophysiologie n'est pas aussi bien comprise que celle des NVIC aigus [4, 8].

Plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans la pathophysiologie des NVIC, à la fois dans le tractus gastro-intestinal et dans le système nerveux central. Les vomissements sont provoqués par le centre émétique situé dans la médulla. Le centre émétique peut être stimulé par des signaux afférents provenant de différentes sources dont l'appareil vestibulaire (acétylcholine et histamine), la zone chémoréceptrice (sérotonine, dopamine et substance P) et les fibres afférentes du nerf vague qui innervent les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale (sérotonine et substance P) [4].

La sérotonine, qui stimule les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, est un important médiateur des NVIC aigus et le développement des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine a grandement amélioré le contrôle des NVIC. Les « setrons » (ondansetron, granisetron, dolasetron et palonosetron<sup>1</sup>) en combinaison avec un corticostéroïde font maintenant partie du traitement standard pour la prévention des NVIC aigus et sont inclus dans la plupart des guides de pratiques reconnus [8]. Malheureusement, les « setrons » sont peu efficaces contre les NVIC retardés. En effet, d'autres mécanismes doivent être évoqués pour expliquer les NVIC retardées puisque le taux des métabolites urinaires de la sérotonine atteint un maximum dans les quatre heures suivant l'administration de cisplatine et revient à son niveau de base après 24 heures [4].

---

<sup>1</sup> Non disponible au Canada.

La substance P, une tachykinine qui agit par stimulation des récepteurs de la neurokinine (NK<sub>1</sub>), semble être un des neurotransmetteurs impliqués dans la genèse des NVIC retardés [8]. Les récepteurs NK<sub>1</sub> sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal de même qu'au niveau du système nerveux central. L'activité de la substance P sur les récepteurs NK<sub>1</sub> au niveau du système nerveux central semble être un mécanisme important dans la pathogénèse des nausées retardées [4].

L'aprépitant (Emend<sup>MC</sup>, Merck Frosst Canada Ltée) est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs NK<sub>1</sub> situés dans le cerveau [4, 5, 8]. Le 24 août 2007, Santé Canada a émis un avis de conformité concernant l'utilisation de l'aprépitant [9]. Administré en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone (DEX), l'aprépitant est indiqué pour :

- la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies hautement émétisantes;
- la prévention, chez les femmes, des nausées et des vomissements associés aux chimiothérapies moyennement émétisantes consistant en une association de cyclophosphamide et d'une anthracycline.

Le présent guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer la valeur thérapeutique de l'aprépitant dans la prévention des nausées et des vomissements immédiats et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie émétisante.

### 3. MÉTHODE

---

Une revue de la documentation scientifique, publiée entre janvier 1998 et juin 2008, a été effectuée en utilisant les mots clés *antiemesis*, *antiemetics*, *aprepitant* (MeSH), *chemotherapy-induced nausea and vomiting*, *nausea* (MeSH) et *vomiting* (MeSH) dans l'outil de recherche PubMed. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives, minimalement de phase II, rapportant des résultats d'efficacité et d'innocuité en français ou en anglais. Les études de doses, celles à caractère économique, celles présentant les résultats d'une cohorte de dix patients ou moins et celles présentées en abrégé de communication seulement n'ont pas été retenues.

Les revues systématiques et les recommandations pour la pratique clinique émises par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriées. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), l'*American Society of Hematology* (ASH), l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *National Guideline Clearinghouse* (NGC), le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Cancer Care Ontario* (CCO), le *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document, lequel porte uniquement sur l'efficacité et l'innocuité du produit.

## 4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier neuf publications [10-18], toutes de phase III, dont sept portant sur l'utilisation de l'aprépitant lors de traitement avec une chimiothérapie hautement émétisante et deux, avec une chimiothérapie modérément émétisante. Parmi les publications traitant de l'utilisation de l'aprépitant pour prévenir les NVIC induits par une chimiothérapie hautement émétisante, quatre réfèrent à la combinaison des résultats des deux études majeures sur le sujet.

Des recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts émis par cinq organismes ou agences de cancer ont également été repérés [6, 7, 19-21].

### 4.1 Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description de chaque étude retenue, les détails étant rapportés aux Annexes II et III. Les études les plus récentes sont présentées dans un premier temps. Aussi, les principaux paramètres cliniques évalués dans les études retenues se définissent comme suit :

- protection complète : aucun vomissement, aucun traitement de secours et un score < 25 mm sur la *Nausea visual analog scale*;
- contrôle total : aucun vomissement, aucun traitement de secours et un score < 5 mm sur la *Nausea visual analog scale*;
- réponse complète : absence de vomissements et absence de recours à l'utilisation d'un traitement de secours;
- absence de nausées significatives : score < 25 mm sur la *Nausea visual analog scale*.
- absence de nausées : score < 5 mm sur la *Nausea visual analog scale*.

#### 4.1.1 Chimiothérapie hautement émétisante

En 2006, Schmolli *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique réalisée en double insu, soit le protocole aprépitant 801 (données probantes de niveau I) [10]. Cette étude comparait l'aprépitant à un placebo en combinaison avec l'ondansetron et la DEX pour la prévention des NVIC chez des patients recevant un cycle de cisplatine à haute dose ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Les patients admissibles à l'étude devaient n'avoir jamais reçu de cisplatine, mais un premier cycle de chimiothérapie contenant du cisplatine à haute dose ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) devait être planifié. Cinq cent seize (516) patients ont été recrutés et 489 ont été soumis à la randomisation, 244 patients ayant été attribués au groupe aprépitant et 245 au groupe témoin. Au total, 231 patients du groupe aprépitant et 229 patients du groupe témoin ont complété l'étude. Les patients ont reçu le traitement suivant :

	Jour 1	Jours 2-3	Jours 4
Aprépitant	Aprépitant : 125 mg p.o. Ondansetron : 32 mg i.v. DEX : 12 mg p.o.	Aprépitant : 80 mg p.o. DEX : 8 mg p.o. (matin)	DEX : 8 mg p.o. (matin)
Témoin	Placebo Ondansetron : 32 mg i.v. DEX : 20 mg p.o.	Placebo Ondansetron : 8 mg p.o. bid DEX : 8 mg p.o. bid	Ondansetron : 8 mg p.o. bid DEX : 8 mg p.o. bid

L'aprépitant ou le placebo a été administré une heure avant le cisplatine et le début de l'infusion du cisplatine représentait le temps 0. L'administration concomitante de chimiothérapie modérément ou hautement émétisante était permise au jour 1 seulement. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la proportion de réponse complète. Au cours des cinq journées d'observation, 72,0 % des patients traités avec l'aprépitant ont obtenu une réponse complète contre 60,6 % des patients traités avec le traitement standard ( $p = 0,003$ ). Pendant la période aigue de traitement (jour 1), ce sont respectivement 87,7 % et 79,3 % des patients qui ont obtenu une réponse complète ( $p = 0,005$ ). De même, pendant la période de manifestation retardée (jours 2 à 5), 74,1 % et 63,1 % des patients recevant respectivement l'aprépitant et le traitement standard ont obtenu une réponse complète ( $p = 0,004$ ). Une proportion significativement plus élevée de patients n'ayant pas vomi a été observée dans le groupe aprépitant comparativement au groupe témoin au cours des trois périodes d'observation : 76,5 % contre 62,2 % (jours 1 à 5,  $p \leq 0,001$ ), 88,9 % contre 80,5 % (jour 1,  $p = 0,004$ ) et 79,0 % contre 64,3 % (jours 2 à 5,  $p \leq 0,001$ ). Un délai plus important s'est écoulé avant un premier épisode émétisant pour les patients du groupe aprépitant que pour ceux du groupe témoin ( $p \leq 0,001$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quant au recours à un traitement de secours et à l'apparition de nausées significatives. Douze décès ont été observés (cinq dans le groupe aprépitant et sept dans le groupe témoin), mais aucun n'a été relié au traitement par les investigateurs. L'incidence d'effets indésirables graves a été similaire entre les groupes aprépitant et témoin (13,6 % contre 15,2 %). Les principales toxicités cliniques ont été les suivantes pour les groupes aprépitant et témoin ( $p =$  non significatif) : constipation (15,6 % contre 22,1 %), nausées<sup>2</sup> (15,6 % contre 9,8 %), anorexie (14,0 % contre 14,8 %), asthénie (13,6 % contre 15,2 %), dyspepsie (13,6 % contre 11,1 %), diarrhées (12,8 % contre 9,4 %), hoquet (9,9 % contre 9,8 %), fatigue (9,1 % contre 6,1 %) et vomissements<sup>2</sup> (9,1 % contre 9,8 %).

En 2003, Hesketh *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique réalisée en double insu, soit le protocole aprépitant 052 (données probantes de niveau I) [11]. Cette étude comparait l'aprépitant à un placebo, en combinaison avec l'ondansetron et la DEX, pour la prévention des NVIC chez des patients recevant un cycle de cisplatine à haute dose ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Les patients admissibles à l'étude devaient n'avoir jamais reçu de cisplatine, mais un premier cycle de chimiothérapie contenant de la cisplatine à haute dose ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) devait être planifié. Cinq cent trente (530) patients ont été soumis à la randomisation, mais seuls les résultats de 521 patients ont été inclus dans les analyses d'efficacité (260 patients pour le groupe aprépitant et 261 patients pour le groupe témoin). Les patients ont reçu le traitement suivant :

	Jour 1	Jours 2-3	Jour 4
Aprépitant	Aprépitant : 125 mg p.o. Ondansetron : 32 mg i.v. DEX : 12 mg p.o.	Aprépitant : 80 mg p.o. DEX : 8 mg p.o. die	DEX : 8 mg p.o. die
Témoin	Placebo Ondansetron : 32 mg i.v. DEX : 20 mg p.o.	Placebo DEX : 8 mg p.o. bid	DEX : 8 mg p.o. bid

L'aprépitant ou le placebo a été administré une heure avant le cisplatine et le début de l'infusion du cisplatine représentait le temps 0. L'administration concomitante de chimiothérapie hautement émétisante était permise au jour 1 seulement. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la proportion de réponse

<sup>2</sup> Les nausées et les vomissements sont considérés comme des effets indésirables s'ils se manifestent à partir du sixième jour.

complète. Une proportion statistiquement plus importante de patients traités avec l'aprépitant a obtenu une réponse complète à chacune des périodes étudiées ( $p < 0,001$ ). En effet, au cours des cinq journées d'observation, 72,7 % des patients traités avec l'aprépitant ont obtenu une réponse complète contre 52,3 % des patients traités avec le traitement standard. Au jour 1, ce sont respectivement 89,2 % et 78,1 % des patients qui ont obtenu une réponse complète. De même, pendant la période retardée (jours 2 à 5), 75,4 % et 55,8 % des patients recevant respectivement l'aprépitant et le traitement standard ont obtenu une réponse complète. À l'intérieur du groupe aprépitant, les résultats obtenus quant à la réponse complète ont été similaires chez les femmes (77,6 %) et les hommes (69,8 %). Par contre, dans le groupe témoin, un pourcentage plus faible de femmes (38,8 %) ont obtenu une réponse complète comparativement aux hommes (60,5 %). Les auteurs ont également évalué le taux de protection complète. Une proportion significativement plus élevée de protection complète a été observée chez le groupe aprépitant comparativement au groupe témoin au cours des trois périodes d'observation ( $p < 0,01$ ) : 63,4 % contre 49,2 % (jours 1 à 5), 84,8 % contre 74,6 % (jour 1) et 66,4 % contre 51,5 % (jours 2 à 5). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quant au contrôle total et l'apparition de nausées ou de vomissements significatives. Parmi les patients n'ayant présenté aucun épisode émétisant au cours de la période aiguë, une plus grande proportion de patients du groupe aprépitant était toujours sans épisode émétisant dans la période retardée (86,3 % contre 69,4 %). Seize décès ont été observés (sept dans le groupe aprépitant et neuf dans le groupe témoin), mais aucun n'a été relié au traitement. L'incidence d'effets indésirables graves a été similaire entre les groupes aprépitant et témoin (16,1 % contre 17,0 %). Les principales toxicités cliniques ont été les suivantes pour les groupes aprépitant et témoin ( $p =$  non significatif) : asthénie ou fatigue (17,2 % contre 9,5 %), hoquet (13,8 % contre 6,8 %), nausées (10,7 % contre 8,7 %) et constipation (8,0 % contre 12,1 %).

En 2003, Poli-Bigelli *et al.* ont publié les résultats du protocole aprépitant 054 (données probantes de niveau I) [12]. Le devis de cette étude était identique à celui du protocole aprépitant 052 [11]. La seule exception était la région géographique de recrutement des patients : le protocole aprépitant 052 a été effectué dans 56 centres d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Australie, de Taiwan et d'Afrique du Sud alors que le protocole aprépitant 054 a été effectué dans 8 pays différents de l'Amérique latine. Cinq cent soixante-neuf (569) patients ont été soumis à la randomisation : 283 patients pour le groupe aprépitant et 286 pour le groupe témoin. Une proportion statistiquement plus importante de patients traités avec l'aprépitant ont obtenu une réponse complète à chacune des périodes étudiées ( $p < 0,001$ ). Au total (jours 1 à 5), 62,7 % des patients traités avec l'aprépitant ont obtenu une réponse complète contre 43,3 % des patients traités avec le traitement standard. Pendant la période aiguë de traitement (jour 1), ce sont respectivement 82,8 % et 68,4 % des patients qui ont obtenu une réponse complète. De même, pendant la période de manifestation retardée (jours 2 à 5), 67,7 % et 46,8 % des patients recevant respectivement l'aprépitant et le traitement standard ont obtenu une réponse complète. Une proportion significativement plus élevée de protection complète a été observée chez le groupe aprépitant comparativement au groupe témoin au cours des trois périodes d'observation ( $p < 0,01$ ) : 56 % contre 41 % (jours 1 à 5), 80 % contre 65 % (jour 1) et 61 % contre 44 % (jours 2 à 5). Un délai plus important s'est écoulé avant un épisode émétisant pour les patients du groupe aprépitant que pour ceux du groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Parmi les patients n'ayant présenté aucun épisode émétisant au cours de la période aiguë, une plus grande proportion de patients du groupe aprépitant était toujours sans épisode émétisant dans la période retardée (79,3 % contre 64,6 %). Vingt-quatre (24) décès ont été observés (treize dans le groupe aprépitant et onze dans le groupe témoin), mais aucun n'a été relié au traitement. L'incidence d'effets indésirables graves a été similaire entre les groupes aprépitant et témoin (11,0 % contre 9,8 %). Les principales toxicités cliniques ont été les suivantes pour les groupes aprépitant et témoin ( $p =$  non significatif) : asthénie ou fatigue

(18,4 % contre 14,0 %), anorexie (15,2 % contre 14,0 %), nausées (14,5 % contre 14,4 %), constipation (12,4 % contre 12,3 %), diarrhées (12,1 % contre 10,5 %), céphalée (9,9 % contre 11,6 %) et vomissements (8,9 % contre 12,6 %).

À la suite de la publication des résultats des protocoles aprépitant 052 et 054, quatre publications supplémentaires ont présenté une analyse combinant les résultats issus de ces protocoles [13-16]. Parmi ces quatre publications, une présentait les résultats pour l'administration de cinq cycles supplémentaires d'agents antinauséux (données probantes de niveau I), alors que les trois autres portaient sur des analyses de sous-groupes<sup>3</sup>. Les résultats de 1 043 patients (520 pour le groupe aprépitant et 523 pour le groupe témoin) ont été analysés. Un taux de réponse complète statistiquement plus élevé durant les jours 1 à 5 a été observé chez les patients traités avec l'aprépitant comparativement au traitement standard (68 % contre 48 %,  $p < 0,001$ ) [14-16]. Au jour 1, ce sont respectivement 86 % et 73 % des patients qui ont obtenu une réponse complète ( $p < 0,001$ ) [15, 16]. De même, pendant la période retardée (jours 2 à 5), 72 % et 51 % des patients recevant respectivement l'aprépitant et le traitement standard ont obtenu une réponse complète ( $p < 0,001$ ) [15, 16]. L'incidence d'effets cliniques indésirables graves a été similaire entre les groupes aprépitant et témoin (13 % contre 14 %) [16]. Les principales toxicités cliniques ont été les suivantes pour les groupes aprépitant et témoin : asthénie ou fatigue (18 % contre 12 %), nausées (13 % contre 12 %), hoquet (11 % contre 6 %), anorexie (10 % contre 9 %), constipation (10 % contre 12 %) et diarrhées (10 % contre 7 %).

Les protocoles aprépitant 052 et 054 prévoyaient, lorsque approprié pour les patients ayant complété le premier cycle de traitement, l'administration à l'aveugle de cinq cycles additionnels. De Wit *et al.* ont rapporté ces résultats [13]. Un total de 851 patients ont entamé un deuxième cycle de traitement (413 dans le groupe aprépitant et 438 dans le groupe témoin) et 281 patients ont complété les 6 cycles de traitement (136 dans le groupe aprépitant et 145 dans le groupe témoin). Les auteurs ont estimé le taux de réponse complète à chaque cycle. Une proportion significativement plus élevée de réponse complète a été observée chez le groupe aprépitant comparativement au groupe témoin au cours des six cycles de traitement ( $p \leq 0,006$ ) : 61 % contre 46 % (cycle 1), 66 % contre 54 % (cycle 2), 65 % contre 47 % (cycle 3), 59 % contre 46 % (cycle 4), 57 % contre 46 % (cycle 5) et 59 % contre 40 % (cycle 6). Au cours des cycles 2 à 6, des taux similaires d'effets cliniques indésirables graves ont été rapportés : 19 % avec aprépitant contre 18 % avec traitement standard. Douze décès ont été rapportés : sept dans le groupe aprépitant et cinq dans le groupe témoin.

Gralla *et al.* ont analysé les taux de réponse complète parmi un sous-groupe de patients ayant reçu concomitamment au cisplatine une chimiothérapie émetisante additionnelle (doxorubicine ou cyclophosphamide) [14]. Soixante-dix (70) et 72 patients traités respectivement avec l'aprépitant et le traitement standard ont reçu une telle chimiothérapie. Au cours des cinq journées d'observation, 59 % des patients traités avec l'aprépitant ont obtenu une réponse complète contre 26 % des patients traités avec le traitement standard ( $p < 0,001$ ). Pendant la période aigue (jour 1), ce sont respectivement 71 % et 49 % des patients qui ont obtenu une réponse complète ( $p < 0,05$ ). De même, pendant la période retardée (jours 2 à 5), 67 % et 32 % des patients recevant respectivement l'aprépitant et le traitement standard ont obtenu une réponse complète ( $p < 0,05$ ).

Hesketh *et al.* ont analysé le taux de réponse complète en fonction du sexe des patients [15]. Parmi les 1 043 patients évalués, 435 (42 %) étaient des femmes. La répartition de femmes était similaire entre les

---

<sup>3</sup> Pour ces trois publications, aucune mention n'a été faite quant au fait que les analyses de sous-groupes aient été planifiées ou non. Dans ce contexte, et compte tenu que ces publications constituent une analyse subséquente aux protocoles 052 et 054, aucun niveau d'évidence n'a été octroyé aux données.

groupes aprépitant et témoin (42 % et 43 % respectivement). Au cours des jours 1 à 5, parmi les femmes, 66 % ont obtenu une réponse complète avec l'aprépitant comparativement à 41 % avec le traitement standard ( $p < 0,001$ ). Chez les hommes, ce sont 69 % d'entre eux qui ont obtenu une telle réponse complète avec l'aprépitant contre 53 % avec le traitement standard ( $p < 0,001$ ). Durant la phase aiguë de traitement, une réponse complète a été observée chez 86 % des femmes traitées avec l'aprépitant contre 66 % avec le traitement standard ( $p < 0,001$ ), alors que ces taux ont été respectivement de 87 % et 80 % chez les hommes ( $p < 0,05$ ). Au cours de la phase retardée, 70 % des femmes ont obtenu une réponse complète avec l'aprépitant comparativement à 45 % avec le traitement standard ( $p < 0,001$ ). Chez les hommes, 73 % ont obtenu une réponse complète avec l'aprépitant contre 56 % avec le traitement standard ( $p < 0,05$ ). Pour les patients qui ont choisi de poursuivre l'étude au-delà du premier cycle, le délai avant un premier événement émétisant a été plus élevé chez ceux recevant l'aprépitant et ce, tant chez les femmes que chez les hommes ( $p = 0,0001$ ). Parmi les patients traités avec l'aprépitant, 68 % des femmes et 70 % des hommes ont rapporté des effets cliniques indésirables. Parmi les patients du groupe témoin, un taux semblable de 67 % d'effets cliniques indésirables a été observé chez les femmes et chez les hommes.

Finalement, Warr *et al.* ont étudié les corrélations entre les épisodes émétisants survenant en période aiguë et ceux observés en période retardée [16]. Lorsque les résultats de tous les patients ont été combinés, 20 % des patients ont rapporté un épisode émétisant aigu et 80 % d'entre eux ont de plus subi un épisode émétisant au cours de la période retardée. Parmi les patients n'ayant pas rapporté d'épisode émétisant aigu, un événement retardé a été observé chez 24 % d'entre eux. Pour le groupe aprépitant, 13 % des patients ont rapporté avoir vécu un épisode émétisant aigu et 68 % d'entre eux ont de plus subi un épisode émétisant retardé. Parmi les patients traités avec l'aprépitant et n'ayant pas rapporté d'épisode émétisant aigu, 17 % ont expérimenté un événement retardé. Parmi les patients qui ont reçu le traitement standard, ce sont 26 % des patients qui ont vécu un épisode émétisant aigu et 85 % d'entre eux ont également subi un épisode émétisant retardé. Pour ce groupe, parmi les patients n'ayant pas rapporté d'épisode émétisant aigu, 33 % ont développé un événement retardé. Les auteurs ont aussi rapporté des résultats de qualité de vie, mesurés à partir du questionnaire *functional living index emesis* (FLIE). Près des trois quart (74 %) des patients traités avec l'aprépitant ont rapporté que l'apparition de NVIC au cours des jours 1 à 5 n'a eu aucun impact ou très minime sur leur vie quotidienne comparativement à 64 % des patients recevant le traitement standard ( $p < 0,01$ ).

#### 4.1.2 Chimiothérapie modérément émétisante

En 2005, Warr *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique réalisée en double insu chez des femmes atteintes de cancer du sein principalement de stade précoce (données probantes de niveau I) [17]. Cette étude comparait l'aprépitant à un placebo, en combinaison avec l'ondansetron et la DEX, pour la prévention des NVIC chez des patientes recevant un premier cycle de chimiothérapie modérément émétisante. Les patientes admissibles à l'étude devaient n'avoir jamais reçu de chimiothérapie émétisante, mais un premier cycle de chimiothérapie à base de cyclophosphamide en infusion devait être planifié. Huit cent soixante-six (866) patientes<sup>4</sup> ont été randomisées (438 patientes pour le groupe aprépitant et 428 patientes pour le groupe témoin). Les agents de chimiothérapie utilisés en combinaison avec le cyclophosphamide étaient principalement la doxorubicine, le docetaxel, le fluorouracil et l'épirubicine. Les patientes ont reçu le traitement suivant :

---

<sup>4</sup> Deux personnes recrutées dans l'étude étaient des hommes.

	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Aprépitant	Aprépitant : 125 mg p.o. Ondansetron : 8 mg p.o. bid DEX : 12 mg p.o.	Aprépitant : 80 mg p.o. Placebo : p.o. bid	Aprépitant : 80 mg p.o. Placebo : p.o. bid
Témoin	Placebo : p.o. Ondansetron : 8 mg p.o. bid DEX : 20 mg p.o.	Placebo : p.o. Ondansetron : 8 mg p.o. bid	Placebo : p.o. Ondansetron : 8 mg p.o. bid

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la proportion de réponse complète. Au cours des cinq journées d'observation de traitement, 51 % des patientes traitées avec l'aprépitant ont obtenu une réponse complète contre 42 % des patientes traitées avec le traitement standard ( $p = 0,015$ ). Au jour 1, ce sont respectivement 76 % et 69 % des patientes qui ont obtenu une réponse complète ( $p = 0,034$ ). Pendant la période retardée (jours 2 à 5), 55 % et 49 % des patientes recevant respectivement l'aprépitant et le traitement standard ont obtenu une réponse complète ( $p = 0,064$ ). Parmi les patientes traitées avec l'aprépitant, 63,5 % ont rapporté que l'apparition de NVIC au cours des jours 1 à 5 n'a eu aucun impact ou un impact très minime sur leur vie quotidienne comparativement à 55,6 % des patientes recevant le traitement standard ( $p = 0,019$ , selon le questionnaire FLIE). L'incidence d'effets indésirables graves a été similaire entre les groupes aprépitant et témoin (3,4 % contre 4,2 %).

L'étude précédente prévoyait, pour les patientes ayant complété le premier cycle de traitement, l'administration à l'aveugle de trois cycles additionnels. Herrstedt *et al.* ont rapporté ces résultats (données probantes de niveau I) [18]. Un total de 744 patientes ont entamé un deuxième cycle de traitement (385 dans le groupe aprépitant et 359 dans le groupe témoin) et 650 patientes ont complété les 4 cycles de traitement. La proportion de patientes ayant obtenu une réponse complète au cycle 1 et qui ont maintenu cette réponse au cours des cycles 2 à 4 a été significativement plus élevée chez le groupe aprépitant comparativement au groupe témoin ( $p = 0,017$ ) : 50,8 % contre 42,5 % (cycle 1), 40,9 % contre 30,7 % (cycle 2), 37,9 % contre 26,3 % (cycle 3) et 34,5 % contre 23,9 % (cycle 4). Le bénéfice de l'aprépitant observé au cycle 1, en terme de réponse complète, s'est maintenu au cours des cycles 2 à 4. Des taux similaires d'effets indésirables ont été rapportés pour les deux groupes au cours des quatre cycles de traitement, les plus fréquents étant l'alopécie, la fatigue, les céphalées et la constipation.

## 4.2 Résultats des recommandations pour la pratique clinique

Cette section présente les recommandations pour la pratique clinique concernant le rôle de l'aprépitant dans la thérapie antiémétique, que celles-ci soient basées sur les meilleures évidences disponibles ou émises par consensus d'experts. Ces recommandations sont reprises ici à titre indicatif et ne doivent pas être confondues avec les recommandations émises par le CEPO.

### 4.2.1 Recommandations pour la pratique clinique

#### 4.2.1.1 American Society of Clinical Oncology

En 2006, l'ASCO a publié la mise à jour de leur guide de pratique clinique sur les antiémétiques en oncologie [6]. Les conclusions et recommandations (non gradées) sont les suivantes :

1. La combinaison thérapeutique incluant un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, la DEX et l'aprépitant est recommandée avant une chimiothérapie hautement émétisante. L'aprépitant en combinaison avec la DEX est recommandée pour la prévention des nausées et des vomissements retardés lorsque le patient reçoit une chimiothérapie à base de cisplatine ou toute autre chimiothérapie

hautement émétisante. L'utilisation aux jours 2 et 3 d'une combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et de DEX, sans aprépitant, n'est pas recommandée.

2. La combinaison thérapeutique incluant un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, la DEX et l'aprépitant est recommandée avant une chimiothérapie modérément émétisante à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide. L'aprépitant en monothérapie est recommandée chez ces patients aux jours 2 et 3 pour la prévention des nausées et des vomissements retardés.
3. Le comité de mise à jour suggère d'explorer l'ajout de l'aprépitant aux régimes antiémétiques chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose, et ce, malgré l'absence d'évidence supportant l'utilisation de l'aprépitant spécifiquement chez ces patients.

#### 4.2.1.2 *Cancer Care Ontario*

Le 5 avril 2005, CCO a publié un guide de pratique clinique sur le rôle des antagonistes du récepteur NK<sub>1</sub> dans la prévention des NVIC à base de cisplatine à haute dose [19], lequel recommande que :

1. Chez les patients n'ayant jamais reçu de thérapie à base de cisplatine par le passé et chez qui des doses de cisplatine  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> sont prévues, le traitement antiémétique standard inclut l'aprépitant en combinaison avec un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la DEX.
2. Cette recommandation soit également considérée pour :
  - les patients n'ayant jamais reçu de thérapie à base de cisplatine par le passé et chez qui des doses de cisplatine considérées émétisantes mais  $< 70$  mg/m<sup>2</sup> sont prévues;
  - les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de cisplatine et ayant souffert de nausées et de vomissements réfractaires à un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> en combinaison avec la DEX. Ceci est basé sur l'extrapolation des données disponibles.

#### 4.2.1.3 *European Society for Medical Oncology*

En 2007, l'ESMO a publié des recommandations cliniques sur la prophylaxie des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie [20]. Le guide mentionne que la combinaison des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> avec un corticostéroïde et l'aprépitant est indiquée pour la prévention des NVIC aigus lors de protocoles hautement émétisants ou modérément émétisants à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide. La combinaison d'aprépitant et d'un corticostéroïde est recommandée pour la prévention des NVIC retardés lors d'une chimiothérapie hautement émétisante alors que l'aprépitant seul peut être utilisé pour la prévention des NVIC retardés causés par une chimiothérapie modérément émétisante à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide.

### 4.2.2 **Consensus d'experts**

#### 4.2.2.1 *National Comprehensive Cancer Network*

En 2008, le NCCN a publié une mise à jour de son consensus d'experts sur les antiémétiques [7]. Les recommandations suivantes, toutes de niveau 2A<sup>5</sup> à moins d'être autrement indiquées, ont été émises :

---

<sup>5</sup> Recommandation de niveau 2A : obtention d'un consensus uniforme de la part des membres du NCCN, basé notamment sur leur expérience clinique, que la recommandation est appropriée.

1. Pour la prévention des nausées et des vomissements liés à une chimiothérapie hautement émétisante, l'administration d'un régime thérapeutique incluant l'aprépitant, la DEX et un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> avant la chimiothérapie, suivi par une combinaison d'aprépitant et de DEX après la chimiothérapie (jours 2 et 3), est recommandée (recommandation de catégorie 1<sup>6</sup> pour une chimiothérapie à base de cisplatine  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>);
2. Pour la prévention des nausées et des vomissements liés à une chimiothérapie modérément émétisante chez les patients traités avec une anthracycline combinée au cyclophosphamide chez les patients recevant une autre chimiothérapie modérément émétisante (par exemple, carboplatine, cisplatine, doxorubicine, épirubicine, ifosfamide, irinotécan ou méthotrexate), l'aprépitant devrait être ajouté à un régime thérapeutique incluant la DEX et un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> avant la chimiothérapie. L'aprépitant seul ou combiné à la DEX peut être poursuivi aux jours 2 et 3 suivant la chimiothérapie.

#### 4.2.2.2 *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

En 2007, le MASCC a publié une mise à jour de son consensus d'experts sur les antiémétiques [21]. Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO ont servi de référence pour les recommandations émises, lesquelles mentionnent que :

1. Pour la prévention des nausées et des vomissements aigus liés à une chimiothérapie hautement émétisante, l'administration d'un régime thérapeutique incluant une seule dose d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, de DEX et d'aprépitant avant la chimiothérapie est recommandée (niveau de confiance élevé, niveau de consensus élevé)<sup>7</sup>.
2. Chez les patients traités avec un régime thérapeutique incluant l'aprépitant, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la DEX pour la prévention des nausées et des vomissements aigus liés à une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine, la combinaison d'aprépitant et de DEX est suggérée pour la prévention des nausées retardées sur la base de sa supériorité comparativement à la DEX seule (niveau de confiance élevé, niveau de consensus modéré)<sup>8</sup>.
3. Les femmes traitées avec une anthracycline combinée au cyclophosphamide ont un risque particulièrement élevé de nausées et de vomissements. Pour la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à cette chimiothérapie modérément émétisante chez ces femmes, l'administration d'un régime thérapeutique incluant une seule dose d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, de DEX et d'aprépitant avant la chimiothérapie est recommandée (niveau de confiance modéré, niveau de consensus élevé)<sup>8</sup>.
4. Chez les patients traités avec une anthracycline combinée au cyclophosphamide et recevant un régime thérapeutique incluant l'aprépitant, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la DEX pour la prévention des nausées et des vomissements aigus liés à une chimiothérapie modérément émétisante, l'administration d'aprépitant ou de DEX est suggérée pour la prévention des nausées retardées (niveau de confiance modéré, niveau de consensus élevé)<sup>8</sup>.

---

<sup>6</sup> Recommandation de niveau 1 : obtention d'un consensus uniforme de la part des membres du NCCN, basé sur des preuves de haut niveau, que la recommandation est appropriée.

<sup>7</sup> Niveau d'évidence I et recommandation de grade A selon l'ASCO.

<sup>8</sup> Niveau d'évidence II et recommandation de grade A selon l'ASCO.

## 5. DISCUSSION

---

Les résultats issus des études de Hesketh *et al.* et de Poli-Bigelli *et al.* portant sur la prévention et le contrôle des nausées et des vomissements provoqués par une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine confirment le bénéfice de l'aprépitant en ajout au traitement standard composé d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (« setron ») et de DEX [11, 12]. L'analyse combinée des données de ces deux études démontre, en plus d'un avantage pour les vomissements, une réduction significative de la manifestation des nausées [16]. Toujours dans cette analyse, on a observé chez les patients ayant souffert de NVIC aigus une incidence de NVIC retardés supérieure de 56 % à celle observée chez les patients qui n'ont pas souffert de NVIC aigus, tous traitements confondus. L'absence de NVIC aigus n'est cependant pas garante de l'absence de NVIC retardés, pas plus que l'inverse n'est vrai. Les données démontrent aussi que la diminution des NVIC retardés n'est pas seulement associée à la diminution des NVIC aigus, mais à un effet pharmacologique réel sur les NVIC retardés.

Les deux études majeures de Hesketh *et al.* et de Poli-Bigelli *et al.* démontrent clairement, tout comme l'étude de Schmoll *et al.*, l'efficacité de l'aprépitant pour les chimiothérapies à base de cisplatine administré à haute dose ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) [10-12]. Dans cette dernière étude, celle de Schmoll *et al.*, nous considérons valables les résultats sur les NVIC retardés même si les traitements à l'étude ont plus d'un médicament qui diffère aux jours 2 à 4 du protocole. La présence d'ondansétron dans le groupe témoin durant cette période est reconnue comme étant peu efficace et n'aurait pu que défavoriser le groupe à l'étude. Par ailleurs, il est bien documenté que le cisplatine à des doses inférieures à 70 mg/m<sup>2</sup> peut également être très émétisant et causer des NVIC retardés. Malgré l'absence de données, il semble raisonnable de considérer l'utilisation de l'aprépitant dans ce contexte [19].

La situation est moins claire pour les patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide. Cette combinaison est reconnue depuis longtemps pour provoquer des NVIC aigus sévères en l'absence d'une prophylaxie optimale. Plus récemment, il a été rapporté que 70 à 80 % des patients ayant expérimenté des NVIC aigus souffriront de NVIC retardés [22]. L'utilisation de l'aprépitant a été étudiée dans ce contexte chez un groupe de 866 patientes [17, 18]. Warr *et al.* ont démontré, pour le premier cycle de chimiothérapie, un contrôle complet des NVIC significativement plus élevé pour le groupe aprépitant (50,8 % contre 42,5 %) [17]. Cependant, on doit souligner l'absence de DEX aux jours 2 et 3 du traitement, ce qui n'est pas usuel dans la pratique courante au Québec. On peut questionner le choix du comparateur dans cette étude, à savoir l'ondansétron seul aux jours 2 et 3. En effet, une méta-analyse récente a démontré l'absence de bénéfice clinique lors de l'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> plus de 24 heures après la chimiothérapie pour la prévention des NVIC retardés [2]. Herrstedt *et al.* ont observé la même population jusqu'à un maximum de quatre cycles [18]. L'écart d'efficacité entre les deux groupes s'accroît avec les cycles subséquents. Étant donné que le taux de succès du contrôle des NVIC aigus obtenu avec l'utilisation optimale d'une combinaison de DEX et d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> est de 80 à 90 % et que celui des NVIC retardés est de 70 % lorsque le contrôle des NVIC aigus est réussi [22], il nous apparaît raisonnable que l'aprépitant soit utilisé en cas d'échec seulement, soit en deuxième intention. Dans cette étude, le contrôle des NVIC aigus était de 76 % pour le groupe aprépitant contre 69 % pour le groupe témoin (ondansétron et DEX, utilisé uniquement au jour 1). La différence observée s'avère statistiquement significative, mais le bénéfice clinique est modeste. Par ailleurs, il ne nous semble pas justifié de limiter son utilisation aux femmes puisque le cancer du sein touche également 1 % des hommes et que des protocoles de chimiothérapie à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide sont administrés dans d'autres types de cancer (p. ex. : CAV dans le cancer du poumon, CHOP dans les lymphomes, VAC dans les sarcomes).

En ce qui concerne la prévention des nausées et des vomissements induits par d'autres types de chimiothérapies modérément émétisantes, comme par exemple la carboplatine, la doxorubicine, l'épirubicine, l'ifosfamide, l'irinotécan ou le méthotrexate, seul le consensus d'experts du NCCN en a fait mention. Aucune étude n'étant disponible pour le moment, l'utilisation de l'aprépitant devrait se faire dans ce contexte uniquement selon l'approche traditionnelle par palier, c'est-à-dire où l'on passe à un palier supérieur lors de NVIC réfractaires.

Nous savons que les patients qui reçoivent du cisplatine à petite dose durant plusieurs jours consécutifs sont également à risque de NVIC aigus et retardés. Les NVIC aigus sont généralement bien maîtrisés par l'utilisation quotidienne de DEX et d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> chaque jour étant considéré comme un jour 1. Les NVIC retardés demeurent un problème sérieux pour lequel l'aprépitant pourrait être envisagé. Il a été impossible de retracer des études portant sur l'efficacité de l'aprépitant lors de protocoles de cisplatine à petite dose durant plusieurs jours consécutifs. Selon des études de phase II, l'aprépitant à 80 mg peut être administré de façon sécuritaire aux jours 4 et 5 après la chimiothérapie [7]. Cependant, aucune donnée ne permet de conclure que l'utilisation de l'aprépitant après le jour 3 améliore le contrôle des NVIC retardés dans ce contexte clinique [7].

Il a été impossible de retracer des études portant sur l'efficacité de l'aprépitant lors de radiothérapie.

L'aprépitant est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 et, à un moindre degré, par CYP1A2 et CYP2C9 [4, 8]. Il est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4 de même qu'un inducteur du CYP2C9. Il y a donc un potentiel d'interactions médicamenteuses significatives. Il est important de souligner que lors de l'administration concomitante de DEX par voie orale, la dose de DEX pré et post-chimiothérapie a été réduite et ce, lorsqu'on utilise le corticostéroïde pour son activité antiémétisante. Bien que les études pharmacocinétiques aient démontré une interaction médicamenteuse entre l'aprépitant et les corticostéroïdes administrés par voie orale, il n'existe à notre connaissance aucune donnée clinique démontrant une même efficacité antinéoplasique d'un régime de chimiothérapie avec une dose diminuée de corticostéroïdes. Dans ce contexte, il n'est actuellement pas recommandé d'ajuster la dose de corticostéroïdes lorsqu'il fait partie intégrante du protocole de chimiothérapie [6, 7].

Selon les données actuellement disponibles, l'aprépitant s'administre par voie orale, à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg au jour 2 et 3. Dans les études publiées, l'aprépitant était généralement bien toléré. La fatigue est l'effet secondaire le plus souvent rapporté. Parmi les autres effets secondaires mentionnés, notons l'anorexie, la constipation, la diarrhée, les nausées et le hoquet [8].

## 6. CONCLUSION

---

Les résultats issus des études portant sur la prévention et le contrôle des nausées et des vomissements provoqués par une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine confirment le bénéfice de l'aprépitant en première intention en ajout au traitement standard composé d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et de DEX. La situation est toutefois moins claire pour les patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante à base d'une anthracycline et de cyclophosphamide. Étant donné que le taux de succès du contrôle des NVIC aigus obtenu avec l'utilisation optimale d'une combinaison de DEX et d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> est de 80 à 90 % et que celui des NVIC retardés est de 70 % lorsque le contrôle des NVIC aigus est réussi, il apparaît raisonnable que l'aprépitant soit utilisé en cas d'échec seulement.

## 7. RECOMMANDATIONS

---

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que l'aprépitant soit utilisé en première intention de traitement, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et différés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante à base de cisplatine administrée à raison de  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> au jour 1 seulement (recommandation de grade A);
2. que l'aprépitant puisse être utilisé en première intention de traitement, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et différés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante à base de cisplatine administrée à raison de  $< 70$  mg/m<sup>2</sup> au jour 1 seulement (recommandation de grade D);
3. que l'aprépitant puisse être utilisé en deuxième intention de traitement, en cas d'échec à la thérapie standard, en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et la dexaméthasone pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante au moyen d'une anthracycline et du cyclophosphamide (recommandation de grade D).

## 8. RÉFÉRENCES

---

1. Slimane K, Perez A, Ruffié P et di Palma M. Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux. *Bull Cancer*, 2004. 91(5): p. 403-408.
2. Navari R. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007. 5(1): p. 51-59.
3. Constenla M. 5-HT3 receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. *Ann Pharmacother*, 2004. 38(10): p. 1683-1691.
4. Massaro A et Lenz K. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother*, 2005. 39(1): p. 77-85.
5. Jordan K, Sippel C et Schmoll H. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist*, 2007. 12(9): p. 1143-1150.
6. Kris M, Hesketh P, Somerfield M, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller J, Morrow G, Chinnery L, Chesney M, Gralla R et Grunberg S. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2932-2947.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis (V.3.2008). [www.nccn.org](http://www.nccn.org), consulté en ligne le 13 février 2008. 2008.
8. Dando T et Perry C. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*, 2004. 64(7): p. 777-794.
9. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd\\_smd\\_2008\\_emend\\_108483\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2008_emend_108483_f.html), consulté en ligne le 4 avril 2008.
10. Schmoll H, Aapro M, Poli-Bigelli S, Kim H, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T et Chan C. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol*, 2006. 17(6): p. 1000-1006.
11. Hesketh P, Grunberg S, Gralla R, Warr D, Roila F, de Wit R, Chawla S, Carides A, Ianus J, Elmer M, Evans J, Beck K, Reines S, Horgan K et Aprepitant Protocol 052 Study Group. 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): p. 4112-4119.
12. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides A, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans J, Horgan K, Lawson F et Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*, 2003. 97(12): p. 3090-3098.
13. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides A, Guoguang-Ma J, Elmer M, Schmidt C, Evans J et Horgan K. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer*, 2004. 40(3): p. 403-410.
14. Gralla R, de Wit R, Herrstedt J, Carides A, Ianus J, Guoguang-Ma J, Evans J et Horgan K. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two Phase III randomized clinical trials. *Cancer*, 2005. 104(4): p. 864-868.

15. Hesketh P, Grunberg S, Herrstedt J, de Wit R, Gralla R, Carides A, Taylor A, Evans J et Horgan K. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT 3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer*, 2006. 14(4): p. 354-360.
16. Warr D, Grunberg S, Gralla R, Hesketh P, Roila F, de Wit R, Carides A, Taylor A, Evans J et Horgan K. The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer*, 2005. 41(9): p. 1278-1285.
17. Warr D, Hesketh P, Gralla R, Muss H, Herrstedt J, Eisenberg P, Raftopoulos H, Grunberg S, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad C, Horgan K et Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005. 23(12): p. 2822-2830.
18. Herrstedt J, Muss H, Warr D, Hesketh P, Eisenberg P, Raftopoulos H, Grunberg S, Gabriel M, Rodgers A, Hustad C, Horgan K, Skobieranda F et Aprepitant Moderately Emetogenic Chemotherapy Study Group. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*, 2005. 104(7): p. 1548-1555.
19. Warr D, Oliver T et members of the Systemic Treatment Disease Site Group. The role of neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of emesis due to high-dose cisplatin: a clinical practice guideline. A quality initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca), consulté en ligne le 13 février 2008. 2005.
20. European Society for Medical Oncology. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol*, 2007. 18(Suppl 2): p. ii83-ii85.
21. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Perugia International Cancer Conference VII - Consensus conference on antiemetic therapy. [www.mascc.org](http://www.mascc.org), consulté en ligne le 19 mars 2008. Dernière mise à jour: décembre 2007.
22. Roila F et Fatigoni S. New antiemetic drugs. *Ann Oncol*, 2006. 17(Suppl 2): p. ii96-ii100.
23. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1992. 102(4 Suppl): p. 305S-311S.

## 9. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO<sup>1</sup>

### Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

### Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

---

<sup>1</sup>Adapté de Cook *et al.*, 1992 [23]

## 10. ANNEXE II : Chimiothérapie hautement émétisante

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
Schmoll <i>et al.</i> 2006 [10] Phase III multicentrique – protocole aprépitant 801	<p><u>Critères d'inclusion</u> : ≥ 18 ans, confirmation histologique du Dx de tumeur solide, aucune Ctx à base de cisplatine précédente mais un 1<sup>er</sup> cycle de Ctx contenant du cisplatine à haute dose (≥70 mg/m<sup>2</sup>) planifié, score de Karnofsky ≥60, espérance de vie ≥3 mois, test de grossesse β-HCG négatif (femmes en âge de procréation)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : thérapie de secours à base de cellules souches concomitante planifiée, plusieurs jrs de Ctx à base de cisplatine au cycle 1, avoir reçu un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 48 hrs avant le jr 1, Rtx à l'abdomen ou au bassin une sem. avant le jr 1 ou entre les jrs 1-6, infection active, cancer primaire du SNC symptomatique ou métastatique, maladie non contrôlée autre que le cancer (raisons de sécurité), vomissement et/ou dry heaves/retching 24 hrs avant le cisplatine, valeurs de laboratoire anormales [décompte absolu de neutrophiles &lt;1 500/mm<sup>3</sup>, décompte de leucocytes &lt;3 000/mm<sup>3</sup>, décompte plaquettaire &lt;100 000/mm<sup>3</sup>, ASAT &gt; 2,5x la limite supérieure normale, ALAT &gt;2,5x la limite supérieure normale, bilirubine &gt;1,5x la limite supérieure normale, créatine &gt;1,5x la limite supérieure normale]</p> <p><u>Sexe (A et B)</u> : - homme : 61 % et 65 % - femme : 39 % et 35 %</p> <p><u>Âge moy.</u> : A = 59±11 ans (20-79), B = 58±11 ans (23-82)</p> <p><u>Race (A et B)</u> : - asiatique : 17 % et 18 % - noire : 3 % et 3 % - hispanique : 13 % et 12 % - caucasienne : 61 % chacun</p>	<p><b>A) Aprépitant</b> <u>Jour 1</u> : - Aprépitant : 125 mg p.o. - Ondansetron : 32 mg i.v. - DEX : 12 mg p.o. <u>Jours 2-3</u> : - Aprépitant : 80 mg p.o. - DEX : 8 mg p.o. <u>Jour 4</u> : - DEX : 8 mg p.o.</p> <p><b>B) Standard</b> <u>Jour 1</u> : - Placebo - Ondansetron : 32 mg i.v. - DEX : 20 mg p.o. <u>Jours 2-3</u> : - Placebo - Ondansetron : 8 mg p.o. bid - DEX : 8 mg p.o. bid <u>Jour 4</u> : - Ondansetron : 8 mg p.o. bid - DEX : 8 mg p.o. bid</p> <p>A ou B : administrer 1 hr avant le cisplatine; temps 0 = infusion de le cisplatine</p> <p><u>Arrêt de tx (n)</u> : A = 13, B = 16</p> <p><u>Causes d'arrêt de tx (n, A et B)</u> : - effets indésirables : 8 et 9 - manque d'efficacité : 0 et 1 - retrait du consentement : 1 et 2 - perte de vue : 2 et 1 - déviation du protocole : 1 et 2 - autres : 1 chacun</p> <p><u>Tx complété (n)</u> : A = 231, B = 229</p> <p>⇒ Une Ctx hautement ou modérément émétisante était permise seulement le même jr que l'infusion de cisplatine,</p>	489 A) 244 B) 245	<p>n : A = 243 et B = 241</p> <p><u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> (A vs B)</u> : - jrs 1-5 : 72,0 % vs 60,6 %, RC=1,80 (IC 95 % : 1,21-2,66) (p=0,003) - jr 1 : 87,7 % vs 79,3 %, RC=2,10 (IC 95 % : 1,25-3,52) (p=0,005) - jrs 2-5 : 74,1 % vs 63,1 %, RC=1,78 (IC 95 % : 1,20-2,65) (p=0,004)</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté d'épisode émétique (A vs B)</u> : - jrs 1-5 : 76,5 % vs 62,2 %, RC=2,14 (IC 95 % : 1,43-3,22) (p≤0,001) - jr 1 : 88,9 % vs 80,5 %, RC=2,17 (IC 95 % : 1,27-3,69) (p=0,004) - jrs 2-5 : 79,0 % vs 64,3 %, RC=2,24 (IC 95 % : 1,48-3,40) (p≤0,001)</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas reçu de tx de secours (A vs B)</u> : - jrs 1-5 : 82,3 % vs 79,7 %, RC=1,23 (IC 95 % : 0,78-1,96) (p=0,373) - jr 1 : 94,2 % vs 92,9 %, RC=1,32 (IC 95 % : 0,63-2,77) (p=0,468) - jrs 2-5 : 83,5 % vs 81,7 %, RC=1,17 (IC 95 % : 0,73-1,88) (p=0,517)</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée significative<sup>2</sup> (A vs B)</u> : - jrs 1-5 : 73,1 % vs 69,7 %, RC=1,24 (IC 95 % : 0,83-1,87) (p=0,290) - jr 1 : 92,1 % vs 89,5 %, RC=1,45 (IC 95 % : 0,77-2,76) (p=0,254) - jrs 2-5 : 75,9 % vs 72,1 %, RC=1,28 (IC 95 % : 0,84-1,94) (p=0,248)</p> <p><u>Délai avant un 1<sup>er</sup> épisode émétique</u> : ↑ A vs B (p&lt;0,001)</p>	<p><u>Décès non liés au tx</u> : A = 5, B = 7</p>	<p>n : A = 243 et B = 244</p> <p><u>Effets indésirables cliniques (A vs B)</u> : - ≥1 : 79,0 % vs 81,6 % - liés au tx : 23,5 % vs 24,2 % - graves : 13,6 % vs 15,2 % - graves liés au tx : 0,8 % vs 0,4 % - cause d'arrêt du tx : 0 % vs 1,6 %</p> <p><u>Effets indésirables les plus fréquents (A vs B, p = ns)</u> : - constipation : 15,6 % vs 22,1 % - nausée : 15,6 % vs 9,8 % - anorexie : 14,0 % vs 14,8 % - asthénie : 13,6 % vs 15,2 % - dyspepsie : 13,6 % vs 11,1 % - diarrhées : 12,8 % vs 9,4 % - hoquet : 9,9 % vs 9,8 % - fatigue : 9,1 % vs 6,1 % - vomissements : 9,1 % vs 9,8 % - stomatite : 4,9 % vs 1,2 % (IC 95 % pour la différence : 0,7-7,4) - œdème périphérique : 0,4 % vs 3,7 % (IC 95 % pour la différence : -6,5 à -1,0) - infection urinaire : 3,7 % vs 0,8 % (IC 95 % : 0,3-6,2)</p> <p><u>Effets indésirables graves les plus fréquents (A vs B, p=ns)</u> : - neutropénie fébrile : 0,4 % vs 1,2 % - neutropénie : 1,2 % vs 1,6 % - diarrhées : 1,2 % vs 0,4 % - nausées : 1,2 % vs 1,2 % - vomissements : 2,9 % vs 1,6 % - pneumonie : 1,6 % vs 0,8 % - déshydratation : 2,1 % vs 1,2 %</p> <p><u>Effets indésirables paracliniques (A vs B)</u> : - ≥1 : 21,1 % vs 21,3 % - liés au tx : 6,2 % vs 2,0 % (p=0,023)</p>

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables	
	<p>- autres : 6 % chacun</p> <p><u>Ctx émétisante concomitante (niveau Hesketh <math>\geq 3</math>)</u> : A et B = 10 %</p> <p><u>Dose de cisplatine (A et B)</u> :</p> <p>- 70-100 mg/m<sup>2</sup> : 75 % et 74 %</p> <p>- moy. : 78±10 mg/m<sup>2</sup> chacun</p> <p><u>Consommation d'alcool hebdomadaire (n, A = 214 et B = 240)</u> :</p> <p>- 0 : 71 % et 67 %</p> <p>- 1-7 : 18 % et 23 %</p> <p>- &gt;7 : 11 % chacun</p> <p><u>Historique (A et B)</u> :</p> <p>- mal des transports : 5 % et 6 %</p> <p>- vomissements accompagnant le début d'une grossesse (n, A = 96, B = 84) : 30 % et 23 %</p> <p>- NVIC : 4 % et 6 %</p> <p><u>Dx du cancer primaire (A et B)</u> :</p> <p>- respiratoire : 43 % et 47 %</p> <p>- urogénital : 21 % et 17 %</p> <p>- gastrointestinal : 12 % chacun</p> <p>- yeux/oreilles/nez/gorge : 10 % chacun</p> <p>- autres : 14 % chacun</p>	<p>mais pas dans les 6 jrs précédents ou suivants.</p> <p>⇒ Pour les agents faiblement émétisants, le moment de l'administration n'était pas restreint, excepté qu'un taxol ne pouvait être donné que le même jr que le cisplatine.</p>				<p>- graves : 1,7 % vs 0,8 %</p> <p>- graves liés au tx : A et B = 0 %</p> <p>- cause d'arrêt du tx : A et B = 0 %</p>	
Hesketh <i>et al.</i> 2003 [11]	<p><u>Critères d'inclusion</u> : <math>\geq 18</math> ans, confirmation histologique du Dx de tumeur solide, aucune Ctx à base de cisplatine précédente mais un 1<sup>e</sup> cycle de Ctx contenant du cisplatine à haute dose (<math>\geq 70</math> mg/m<sup>2</sup>) planifié, score de Karnofsky <math>\geq 60</math>, test de grossesse <math>\beta</math>-HCG négatif (femmes en âge de procréation)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : usage courant de drogues illicites ou signes d'abus d'alcool courants, valeurs de laboratoire anormales [décompte absolu de neutrophiles <math>&lt; 1\ 500/\text{mm}^3</math>, décompte de leucocytes <math>&lt; 3\ 000/\text{mm}^3</math>, décompte plaquettaire <math>&lt; 100\ 000/\text{mm}^3</math>, ASAT <math>&gt; 2,5</math>x la limite supérieure normale, ALAT <math>&gt; 2,5</math>x la limite supérieure normale, bilirubine <math>&gt; 1,5</math>x la</p>	<p><b>A) Aprépitant</b></p> <p><u>Jour 1</u> :</p> <p>- Aprépitant : 125 mg p.o.</p> <p>- Ondansetron : 32 mg i.v.</p> <p>- DEX : 12 mg p.o.</p> <p><u>Jours 2-3</u> :</p> <p>- Aprépitant : 80 mg p.o.</p> <p>- DEX : 8 mg p.o.</p> <p><u>Jour 4</u> :</p> <p>- DEX : 8 mg p.o.</p> <p><b>B) Standard</b></p> <p><u>Jour 1</u> :</p> <p>- Placebo</p> <p>- Ondansetron : 32 mg i.v.</p> <p>- DEX : 20 mg p.o.</p> <p><u>Jours 2-3</u> :</p> <p>- Placebo</p> <p>- DEX : 8 mg p.o. bid</p> <p><u>Jour 4</u> :</p>	530	<p>n : A = 259 (jr 1), 260 (jrs 1-5, 2-5) et B = 260</p> <p><b>A) 264</b></p> <p><b>B) 266</b></p>	<p>n : A = 259 (jr 1), 260 (jrs 1-5, 2-5) et B = 260</p> <p><u>Taux de réponse complète (A vs B)</u> :</p> <p>- jrs 1-5 : 72,7 % vs 52,3 % (p&lt;0,001)</p> <p>- jr 1 : 89,2 % vs 78,1 % (p&lt;0,001)</p> <p>- jrs 2-5 : 75,4 % vs 55,8 % (p&lt;0,001)</p> <p>- A : femme = 77,6 %, homme = 69,8 %</p> <p>- B : femme = 38,8 %, homme = 60,5 %</p> <p>n : A et B = 260</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté d'épisode émétisant (A vs B, p&lt;0,01)</u> :</p> <p>- jrs 1-5 : 77,7 % vs 55,0 %</p> <p>- jr 1 : 90,0 % vs 79,3 %</p> <p>- jrs 2-5 : 80,8 % vs 58,8 %</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas reçu de tx de secours (A vs B)</u> :</p> <p>- jrs 1-5 : 80,8 % vs 70,8 % (p&lt;0,01)</p> <p>- jr 1 : 94,2 % vs 88,8 % (p&lt;0,05)</p>	<p><u>Décès non liés au tx</u> : A = 7, B = 9</p> <p>n : A = 261 et B = 264</p>	<p><u>Effets indésirables cliniques (A vs B)</u> :</p> <p>- <math>\geq 1</math> : 65,1 % vs 61,4 %</p> <p>- liés au tx : 14,6 % vs 11,0 %</p> <p>- graves : 16,1 % vs 17,0 %</p> <p>- cause d'arrêt du tx : 8,0 % vs 5,3 %</p> <p>- <math>\geq 1</math> effets indésirables paracliniques : 14,0 % vs 13,5 %</p> <p>- effets indésirables paracliniques liés au tx : 2,3 % vs 1,2 %</p> <p><u>Effets indésirables les plus fréquents (A vs B, p=ns)</u> :</p> <p>- asthénie/fatigue : 17,2 % vs 9,5 %</p> <p>- constipation : 8,0 % vs 12,1 %</p>

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables	
	<p>limite supérieure normale, créatinine &gt;1,5x la limite supérieure normale], maladie non contrôlée (raisons de sécurité), plusieurs jrs de Ctx à base de cisplatine dans un cycle, Rtx à l'abdomen ou au bassin une sem. avant le jr 1 ou entre les jrs 1-6</p> <p><u>Sexe (A et B) :</u> - homme : 63 % et 62 % - femme : 37 % et 38 %</p> <p><u>Âge moy. :</u> A = 59±12 ans (18-84), B = 58±12 ans (19-83)</p> <p><u>Race (A et B) :</u> - noire : 4 % et 2 % - caucasienne : 89 % et 92 % - autres : 7 % et 6 %</p> <p><u>Ctx émétisante concomitante (niveau Hesketh ≥3) :</u> A = 15 %, B = 16 %</p> <p><u>Dose de cisplatine (A et B) :</u> - ≥ 70-100 mg/m<sup>2</sup> : 70 % chacun - moy. : 81 mg/m<sup>2</sup> et 80 mg/m<sup>2</sup></p> <p><u>Consommation d'alcool/sem. (A et B) :</u> - 0 : 58 % chacun - 1-10 : 24 % et 23 % - &gt;10 : 17 % et 15 %</p> <p><u>Historique (A et B) :</u> - mal des transports : 7 % et 4 % - vomissements accompagnant le début d'une grossesse : 7 % et 5 % - Ctx : 15 % et 14 % - NVIC : 7 % et 5 %</p> <p><u>Dx du cancer primaire (A et B) :</u> - respiratoire : 44 % et 40 % - urogénital : 21 % et 25 % - autres : 35 % chacun</p>	<p>- DEX : 8 mg p.o. bid</p> <p>A ou B : administrer 1 hr avant le cisplatine; temps 0 = infusion du cisplatine</p> <p>Administration concomitante de Ctx hautement émétisante permise au jr 1 seulement.</p> <p><u>Arrêt de tx (n) :</u> A = 69, B = 60</p> <p><u>Causes d'arrêt de tx (n, A et B) :</u> - effets indésirables : 23 et 15 - Ctx complétée : 12 et 9 - valeur de laboratoire anormale : 1 et 3 - manque d'efficacité : 7 et 9 - retrait du consentement : 20 et 13 - autres : 6 et 11</p>	569	<p>n : A = 261 (jr 1), 260 (jrs 1-5, 2-5) et B = 263</p> <p>A) 283 B) 286</p>	<p>- jrs 2-5 : 81,2 % vs 73,5 % (p&lt;0,05)</p> <p><u>Taux de protection complète<sup>3</sup> (A vs B, p&lt;0,01) :</u> - jrs 1-5 : 63,4 % vs 49,2 % - jr 1 : 84,8 % vs 74,6 % - jrs 2-5 : 66,4 % vs 51,5 %</p> <p><u>Contrôle total<sup>4</sup> (A vs B) :</u> - jrs 1-5 : 45,5 % vs 40,0 % - jr 1 : 70,7 % vs 64,2 % - jrs 2-5 : 49,0 % vs 42,7 %</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée<sup>2</sup> (A vs B) :</u> - jrs 1-5 : 47,5 % vs 44,2 % - jr 1<sup>5</sup> : 72,3 % vs 69,1 % - jrs 2-5 : 51,0 % vs 47,7 %</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée significative<sup>2</sup> (A vs B) :</u> - jrs 1-5 : 73,2 % vs 66,0 % - jr 1 : 90,6 % vs 86,5 % - jrs 2-5 : 75,3 % vs 68,5 %</p> <p><u>Délai avant un 1<sup>er</sup> épisode émétique :</u> ↑ A vs B (p&lt;0,001)</p> <p>⇒ Parmi les pts n'ayant présenté aucun épisode émétique au cours de la période aigue, une plus grande proportion de pts du groupe A vs B était toujours sans épisode émétique au cours de la période retardée (86,3 % vs 69,4 %).</p>	<p>Décès non liés au tx : A = 13 (4,6 %), B = 11 (3,9 %)</p>	<p>n : A = 282 et B = 285</p> <p><u>Effets indésirables cliniques (A vs B) :</u> - ≥1 : 72,7 % vs 72,6 % - liés au tx : 19,5 % vs 14,4 % - graves : 11,0 % vs 9,8 % - cause d'arrêt du tx : 7,1 % vs</p>
Poli-Bigelli <i>et al.</i> 2003 [12]	<p>Critères d'inclusion : ≥ 18 ans, confirmation histologique du Dx de tumeur solide, aucune Ctx à base de cisplatine précédente mais un 1<sup>er</sup> cycle de Ctx contenant du cisplatine à haute dose (≥70 mg/m<sup>2</sup>) planifié, score de Karnofsky ≥60, test de grossesse β-</p>	<p>A) Aprépitant <u>Jour 1 :</u> - Aprépitant : 125 mg p.o. - Ondansetron : 32 mg i.v. - DEX : 12 mg p.o. <u>Jours 2-3 :</u> - Aprépitant : 80 mg p.o. - DEX : 8 mg p.o.</p>	569	<p>n : A = 261 (jr 1), 260 (jrs 1-5, 2-5) et B = 263</p> <p>A) 283 B) 286</p>	<p>Décès non liés au tx : A = 13 (4,6 %), B = 11 (3,9 %)</p>	<p>n : A = 282 et B = 285</p> <p><u>Effets indésirables cliniques (A vs B) :</u> - ≥1 : 72,7 % vs 72,6 % - liés au tx : 19,5 % vs 14,4 % - graves : 11,0 % vs 9,8 % - cause d'arrêt du tx : 7,1 % vs</p>	

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
	<p>HCG négatif (femmes en âge de procréation)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : valeurs de laboratoire anormales [décompte absolu de neutrophiles &lt;3 500/mm<sup>3</sup>, décompte de leucocytes &lt;3 000/mm<sup>3</sup>, décompte plaquettaire &lt;100 000/mm<sup>3</sup>, ASAT &gt; 2,5x la limite supérieure normale, ALAT &gt;2,5x la limite supérieure normale, bilirubine &gt;1,5x la limite supérieure normale, créatinine &gt;1,5x la limite supérieure normale], infection active ou maladie non contrôlée (raisons de sécurité), plusieurs jrs de Ctx à base de cisplatine dans un seul cycle, Rtx à l'abdomen ou au bassin une sem. avant le jr 1 ou entre les jrs 1-6</p> <p><u>Sexe (A et B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- homme : 52 % et 51 %</li> <li>- femme : 48 % et 49 %</li> </ul> <p><u>Âge moy.</u> : A = 54±13 ans (18-82), B = 53±14 ans (18-81)</p> <p><u>Race (A et B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- noire : 5 % et 6 %</li> <li>- caucasienne : 31 % et 28 %</li> <li>- autres : 64 % et 66 %</li> </ul> <p><u>Ctx émétisante concomitante (niveau Hesketh ≥3)</u> : A et B = 17 %</p> <p><u>Dose de cisplatine (A et B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 70-100 mg/m<sup>2</sup> : 82 % chacun</li> <li>- moy. : 81 mg/m<sup>2</sup> chacun</li> </ul> <p><u>Consommation d'alcool/sem. (A et B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 : 84 % et 87 %</li> <li>- 1-10 : 14 % et 12 %</li> <li>- &gt;10 : 2 % et 1 %</li> </ul> <p><u>Historique (A et B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mal des transports : 4 % chacun</li> <li>- vomissements accompagnant le début d'une grossesse : 10 % et 7 %</li> <li>- Ctx : 7 % et 10 %</li> <li>- NVIC : 5 % et 6 %</li> </ul>	<p><u>Jour 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEX : 8 mg p.o.</li> </ul> <p><b>B) Standard</b></p> <p><u>Jour 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo</li> <li>- Ondansetron : 32 mg i.v.</li> <li>- DEX : 20 mg p.o.</li> </ul> <p><u>Jours 2-3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo</li> <li>- DEX : 8 mg p.o. bid</li> </ul> <p><u>Jour 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEX : 8 mg p.o. bid</li> </ul> <p>A ou B : administrer 1 hr avant le cisplatine; temps 0 = infusion du cisplatine</p> <p><u>Arrêt de tx (n)</u> : A = 49, B = 40</p> <p><u>Causes d'arrêt de tx (n, A et B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- effets indésirables : 21 et 16</li> <li>- Ctx complétée : 5 et 7</li> <li>- valeur de laboratoire anormale : 1 chacun</li> <li>- manque d'efficacité : 1 et 2</li> <li>- échec à la Ctx : 7 et 3</li> <li>- retrait du consentement : 5 chacun</li> <li>- perte de vue : 1 chacun</li> <li>- refus de Ctx : 1 chacun</li> <li>- autres : 7 et 4</li> </ul> <p><u>Tx complété (n)</u> : A = 234, B = 246</p> <p>⇒ Une Ctx hautement ou modérément émétisante était permise seulement le même jr que l'infusion de cisplatine, mais pas dans les 6 jrs précédents ou suivants.</p>		<p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté d'épisode émétique (A vs B, p&lt;0,01)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jrs 1-5 : 66 % vs 44 %</li> <li>- jr 1 : 84 % vs 69 %</li> <li>- jrs 2-5 : 72 % vs 48 %</li> </ul> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas reçu de tx de secours (A vs B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jrs 1-5 : 82 % vs 73 % (p&lt;0,01)</li> <li>- jr 1 : 96 % vs 90 % (p&lt;0,01)</li> <li>- jrs 2-5 : 83 % vs 74 % (p&lt;0,05)</li> </ul> <p><u>Taux de protection complète<sup>3</sup> (A vs B, p&lt;0,01)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jrs 1-5 : 56 % vs 41 %</li> <li>- jr 1 : 80 % vs 65 %</li> <li>- jrs 2-5 : 61 % vs 44 %</li> </ul> <p><u>Contrôle<sup>4</sup> total (A vs B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jrs 1-5 : 44 % vs 32 % (p&lt;0,01)</li> <li>- jr 1 : 64 % vs 57 %</li> <li>- jrs 2-5 : 50 % vs 34 % (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée<sup>2</sup> (A vs B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jrs 1-5 : 49 % vs 39 % (p&lt;0,05)</li> <li>- jr 1<sup>5</sup></li> <li>- jrs 2-5 : 53 % vs 40 % (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée significative<sup>2</sup> (A vs B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jrs 1-5 : 71 % vs 64 %</li> <li>- jr 1<sup>5</sup></li> <li>- jrs 2-5 : 73 % vs 65 %</li> </ul> <p><u>Délai avant un 1<sup>er</sup> épisode émétique</u> : ↑ A vs B (p&lt;0,001)</p> <p>⇒ Parmi les pts n'ayant présenté aucun épisode émétique au cours de la période aigue, une plus grande proportion de pts du groupe A vs B était toujours sans épisode émétique au cours de la période retardée (79,3 % vs 64,6 %).</p>	<p>5,3 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥1 effets indésirables paracliniques : 29,6 % vs 25,2 %</li> <li>- effets indésirables paracliniques liés au tx : 5,7 % vs 3,9 %</li> </ul> <p><u>Effets indésirables les plus fréquents (A vs B, p=ns)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthénie/fatigue : 18,4 % vs 14,0 %</li> <li>- anorexie : 15,2 % vs 14,0 %</li> <li>- nausée : 14,5 % vs 14,4 %</li> <li>- constipation : 12,4 % vs 12,3 %</li> <li>- diarrhée : 12,1 % vs 10,5 %</li> <li>- céphalée : 9,9 % vs 11,6 %</li> <li>- vomissement : 8,9 % vs 12,6 %</li> </ul> <p><u>Effets indésirables graves les plus fréquents (A vs B)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neutropénie : 1,8 % vs 2,1 %</li> <li>- déshydratation : 1,8 % vs 0,7 %</li> <li>- choc septique : 1,1 % vs 0,7 %</li> <li>- dyspnée : 1,1 % vs 0,7 %</li> <li>- insuffisance respiratoire : 1,8 % vs 0,4 %</li> </ul>	

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
	<u>Dx du cancer primaire (A et B) :</u> - respiratoire : 37 % et 36 % - urogénital : 35 % et 42 % - yeux/oreilles/nez/gorge : 11 % et 6 % - autres : 17 % et 16 %					
De Wit <i>et al.</i> 2004 [13]  Analyse combinée des protocoles aprépitant 052 et 054 [11][12]	<u>Critères d'inclusion et d'exclusion :</u> voir études [11][12]  <u>Analyses pour les cycles 2-6</u>  <u>Sexe (A et B) :</u> - homme : 56 % chacun - femme : 44 % chacun  <u>Âge moy. :</u> A = 56±13 ans (18-84), B = 55±13 ans (18-81)  <u>Race (A et B) :</u> - noire : 5 % et 4 % - caucasienne : 55 % chacun - autres : 40 % et 41 %  <u>Dx du cancer primaire (A et B) :</u> - bronchique non à petites cellules : 29 % et 34 % - autre respiratoire : 10 % et 6 % - urogénital : 32 % et 35 % - autres : 29 % et 25 %	A) Aprépitant B) Standard Voir études [11][12]  <u>Arrêt de tx (n) :</u> A = 277, B = 293  <u>Causes d'arrêt de tx (n, A et B) :</u> - effets indésirables : 53 et 44 - valeur de laboratoire anormale : 4 et 10 - perte de vue : 6 et 3 - manque d'efficacité : 2 et 6 - retrait du consentement : 20 et 23 - déviation du protocole : 3 et 13 - étude terminée au site : 4 et 7 - Ctx complétée : 68 et 80 - non observance : 0 et 2 - non admissible : 41 et 37 - échec à la Ctx : 52 et 40 - autres : 24 et 28  <u>6 cycles complétés (n) :</u> A = 136, B = 145	851  A) 413 B) 438	<u>Probabilité estimée du taux de réponse complète<sup>†</sup> (A vs B, p&lt;0,001) :</u> - cycle 1 : 61 % vs 46 % - cycle 2 : 66 % vs 54 % - cycle 3 : 65 % vs 47 % - cycle 4 : 59 % vs 46 % - cycle 5 : 57 % vs 46 % (p=0,006) - cycle 6 : 59 % vs 40 %  <u>Nombre de pts ayant obtenu une réponse complète<sup>†</sup> (A vs B) :</u> - cycle 1 : 317 vs 238 - cycle 2 : 248 vs 219 - cycle 3 : 203 vs 157 - cycle 4 : 140 vs 115 - cycle 5 : 97 vs 80 - cycle 6 : 79 vs 58  <u>Nombre de pts ayant obtenu une réponse partielle (A vs B) :</u> - cycle 1 : 110 vs 123 - cycle 2 : 43 vs 35 - cycle 3 : 22 vs 29 - cycle 4 : 22 vs 21 - cycle 5 : 17 vs 13 - cycle 6 : 9 vs 11  <u>Nombre de pts n'ayant obtenu aucune réponse (A vs B) :</u> - cycle 1 : 89 vs 161 - cycle 2 : 17 vs 27 - cycle 3 : 20 vs 17 - cycle 4 : 8 vs 6 - cycle 5 : 3 vs 2 - cycle 6 : 1 vs 9  <u>Nombre de pts aux données incomplètes (A vs B) :</u> - cycle 1 : 0 chacun - cycle 2 : 2 vs 1 - cycle 3 : 3 chacun - cycle 4 : 1 vs 4 - cycle 5 : 1 vs 3	<u>Décès non liés au tx :</u> A = 7, B = 5	<u>Effets indésirables cliniques (A vs B) :</u> - liés au tx : 6 % vs 4 % - graves : 19 % vs 18 % - cause d'arrêt du tx : 12 % vs 10 % - effets indésirables paracliniques liés au tx : 1 % vs 1 % - effets indésirables paracliniques graves : 1 % vs 1 % - effets indésirables paracliniques ayant causé l'arrêt du tx : 1 % vs 2 %

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
				- cycle 6 : 1 chacun  <u>Nombre de pts sortis de l'étude (A vs B) :</u> - cycle 1 : 0 chacun - cycle 2 : 206 vs 240 - cycle 3 : 62 vs 77 - cycle 4 : 77 vs 60 - cycle 5 : 54 vs 48 - cycle 6 : 28 vs 19		
Gralla <i>et al.</i> 2005 [14]	<u>Critères d'inclusion et d'exclusion</u> : voir études [11] [12]	A) Aprépitant B) Standard Voir études [11] [12]	142 A) 70 B) 72	<u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> (A vs B) :</u> - global (n=602) : 58 % - tous les pts : 68 % (n=520) vs 48 % (n=523) (p<0,001) - pts prenant doxorubicine ou cyclophosphamide (jrs 1-5) : 59 % vs 26 % (p<0,001) - pts prenant doxorubicine ou cyclophosphamide (jr 1) : 71 % vs 49 % (p<0,05) - pts prenant doxorubicine ou cyclophosphamide (jrs 2-5) : 67 % vs 32 % (p<0,05)		
Analyse combinée des protocoles aprépitant 052 et 054 [11] [12]	<u>Analyses de sous-groupe de pts ayant reçu concomitamment au cisplatine une Ctx émetisante</u>  <u>Ctx concomitante au cisplatine (A et B) :</u> - doxorubicine : 7 % (34/549) et 8 % (40/554) - cyclophosphamide : 9 % (47/549) et 8 % (40/554)					
Hesketh <i>et al.</i> 2006 [15]	<u>Critères d'inclusion et d'exclusion</u> : voir études [11] [12]	A) Aprépitant B) Standard Voir études [11] [12]	1 043 A) 520 B) 523	<u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> globale :</u> - femme (n=435) : 53 % - homme (n=608) : 61 %  A (n) : femme = 219, homme = 301 B (n) : femme = 216, homme = 307  <u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> (jrs 1-5) (A vs B, p&lt;0,001) :</u> - tous les pts: 68 % vs 48 % - femme : 66 % vs 41 % - homme : 69 % vs 53 %  <u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> (jr 1) (A vs B) :</u> - tous les pts: 86 % vs 73 % (p<0,001) - femme : 86 % vs 66 % (p<0,001) - homme : 87 % vs 80 % (p<0,05)  <u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> (jrs 2-5) (A vs B) :</u> - tous les pts: 72 % vs 51 % (p<0,001) - femme : 70 % vs 45 % (p<0,001) - homme : 73 % vs 56 % (p<0,05)  <u>Délai avant un 1<sup>er</sup> épisode émétique</u> : ↑ A vs B (p=0,0001, femme et homme), pour les pts qui ont choisi de poursuivre l'étude au-delà du	<u>Effets indésirables cliniques :</u> - A : femme = 68 %, homme = 70 % - B : femme = 67 %, homme = 67 %  <u>Effets indésirables paracliniques :</u> - A : femme = 21 %, homme = 23 % - B : femme = 19 %, homme = 20 %	

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
				1 <sup>e</sup> cycle		
				<u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée<sup>2</sup> au cycle 1 (A vs B) :</u>		
				- femme : 46 % vs 38 %		
				- homme : 50 % vs 44 %		
				<u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée significative<sup>2</sup> au cycle 1 (A vs B) :</u>		
				- femme : 67 % vs 61 %		
				- homme : 76 % vs 68 % (p<0,05)		
Warr <i>et al.</i> 2005 [16]	<u>Critères d'inclusion et d'exclusion</u> : voir études [11] [12]	A) Aprépitant B) Standard Voir études [11] [12]	1 043 A) 520 B) 523	<u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> (A vs B, p&lt;0,001) :</u> - jrs 1-5 <sup>5</sup> : 68 % vs 48 % - jr 1 : 86 % vs 73 % - jrs 2-5 <sup>5</sup> : 72 % vs 51 %		n : A = 544 (539) <sup>6</sup> , B = 550 (543) <sup>6</sup>
Analyse combinée des protocoles aprépitant 052 et 054 [11] [12]	<u>Analyses de la corrélation entre les épisodes émétiques aigus et retardés</u>  n : A = 547, B = 552  <u>Sexe (A et B) :</u> - homme : 58 % et 57 % - femme : 42 % et 43 %  <u>Âge moy.</u> : A = 56±13 ans (18-84), B = 55±13 ans (18-83)  <u>Race (A et B) :</u> - noire : 5 % et 4 % - caucasienne : 59 % chacun - autres : 36 % et 37 %  <u>Ctx émétisante concomitante (niveau Hesketh ≥3) :</u> A = 16 %, B = 17 %  <u>Dose de cisplatine (A et B) :</u> - ≥ 70-100 mg/m <sup>2</sup> : 76 % chacun - moy. : 80 mg/m <sup>2</sup> chacun  <u>Consommation d'alcool/sem. (A et B) :</u> - 0 : 71 % et 72 % - 1-10 : 20 % et 20 % - >10 : 9 % et 8 %  <u>Historique (A et B) :</u> - vomissements accompagnant le début d'une grossesse : 9 % et 6 % - mal des transports : 6 % et 4 % - Ctx : 11 % et 12 % - NVIC : 6 % chacun  <u>Dx du cancer primaire (A et B) :</u>	<u>Proportion de pts n'ayant pas présenté d'épisode émétique (A vs B, p&lt;0,01) :</u> - jrs 1-5 : 72 % vs 50 % - jr 1 : 87 % vs 74 % - jrs 2-5 : 76 % vs 54 %  <u>Taux de protection complète<sup>3</sup> (A vs B, p&lt;0,01) :</u> - jrs 1-5 : 60 % vs 45 % - jr 1 : 82 % vs 70 % - jrs 2-5 : 64 % vs 48 %  <u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée<sup>2</sup> (A vs B) :</u> - jrs 1-5 : 48 % vs 42 % (p<0,05) - jr 1 : 70 % vs 68 % - jrs 2-5 : 52 % vs 44 % (p<0,01)  <u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée significative<sup>2</sup> (A vs B) :</u> - jrs 1-5 : 72 % vs 65 % (p<0,05) - jr 1 : 91 % vs 85 % (p<0,01) - jrs 2-5 : 74 % vs 67 % (p<0,05)  <u>Incidence d'épisodes émétiques retardés :</u> - chez les pts ayant présenté un événement émétique aigu : toute la population = 80 %, A = 68 %, B = 85 % - chez les pts n'ayant pas présenté d'événement émétique aigu : toute la population : 24 %, A = 17 %, B = 33 %	<u>Effets indésirables cliniques (A vs B) :</u> - ≥1 : 69 % vs 67 % - liés au tx : 17 % vs 13 % - graves : 13 % vs 14 % - cause d'arrêt du tx : 8 % vs 6 % - ≥1 effets indésirables paracliniques : 22 % vs 20 % - effets indésirables paracliniques liés au tx : 4 % vs 3 %  <u>Effets indésirables les plus fréquents (A vs B) :</u> - anorexie : 10 % vs 9 % - asthenia/fatigue : 18 % vs 12 % - constipation : 10 % vs 12 % - diarrhées : 10 % vs 7 % - hoquet : 11 % vs 6 % - nausées : 13 % vs 12 %  <u>Effets indésirables d'intérêt précisés à l'avance (A vs B) :</u> - neutropénie febrile : 1,7 % vs 1,3 % - graves liés à une infection : 3,7 % vs 2,4 % - déshydratation : 5,9 % vs 5,1 % - fièvre : 2,9 % vs 3,5 % - infection : 12,5 % vs 10,4 % - hypertension : 1,8 % vs 1,3 % - systèmes lymphatique et/ou hématologique : 11,6 % vs 11,1 % - hyperglycémie : 1,7 % vs 1,8 % - hypokaliémie : 2,6 % vs 2,7 %			

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- respiratoire : 40 % et 38 %</li> <li>- urogénital : 28 % et 34 %</li> <li>- digestif : 13 % et 10 %</li> <li>- yeux/oreilles/nez/gorge : 9 % et 7 %</li> <li>- autres : 10 % et 11 %</li> </ul>					
<p><sup>1</sup> Réponse complète, laquelle se définit par l'absence d'épisode émétique et de traitement de secours.</p> <p><sup>2</sup> Sans nausée, laquelle se définit par un score &lt;5 mm; sans nausée significative, laquelle se définit par un score &lt;25 mm sur la <i>nausea visual analog scale</i> (VAS).</p> <p><sup>3</sup> Taux de protection complète, lequel se définit par l'absence d'épisode émétique et de traitement de secours et un score VAS &lt;25 mm.</p> <p><sup>4</sup> Contrôle local, lequel se définit par l'absence d'épisode émétique et de traitement de secours et un score VAS &lt;5 mm.</p> <p><sup>5</sup> Analyses non planifiées.</p> <p><sup>6</sup> Nombre de patients pour les données de laboratoire.</p> <p>ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; bid : deux fois par jour; <math>\beta</math>-HCG : hormone chorionique gonadotrophique beta; Ctx : chimiothérapie; DEX : dexaméthasone; Dx : diagnostic; hr : heure; hrs : heures; IC : intervalle de confiance; i.v. : intra-veineux; jr : jour; jrs : jours; m : mètre; mg : milligramme; mm : millimètre; moy. : moyen; n : nombre de patients; NVIC : nausées et vomissements induits par la chimiothérapie; ns : non significatif; p.o. : <i>per os</i>; pts : patients; RC : rapport de cote; Rtx : radiothérapie; sem. : semaine; SNC : système nerveux central; tx : traitement; vs : versus.</p>						

## 11. ANNEXE III : Chimiothérapie modérément émétisante

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
Warr <i>et al.</i> 2006 [17] Phase III multicentrique	<p><u>Critères d'inclusion</u> : cancer du sein, <math>\geq 18</math> ans, aucune Ctx émétisante (niveau Hesketh <math>\geq 3</math>) mais un 1<sup>e</sup> cycle de Ctx à base de cyclophosphamide planifié, score de Karnofsky <math>\geq 60</math>, espérance de vie <math>\geq 4</math> mois</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : tumeur symptomatique du SNC, Rtx à l'abdomen ou au bassin une sem. avant le tx, vomissements 24 hrs avant jr 1, infection active, infection fongique systémique, maladie sévère concomitante à l'exception d'un cancer, valeurs de laboratoire anormales [décompte absolu de neutrophiles <math>&lt; 1\ 500/\text{mm}^3</math>, décompte de leucocytes <math>&lt; 3\ 000/\text{mm}^3</math>, décompte plaquettaire <math>&lt; 100\ 000/\text{mm}^3</math>, ASAT <math>&gt; 2,5</math>x la limite supérieure normale, ALAT <math>&gt; 2,5</math>x la limite supérieure normale, bilirubine <math>&gt; 1,5</math>x la limite supérieure normale, créatine <math>&gt; 1,5</math>x la limite supérieure normale], usage de corticostéroïdes systémiques, agent anti-émétique 48 hrs avant le tx (à l'exception de doses quotidiennes de lorazépam).</p> <p><u>Sexe</u> : - femme : A = 99,5 % (2 hommes), B = 100 %</p> <p><u>Âge moy.</u> : A = 53,1<math>\pm</math>10,7 ans, B = 52,1<math>\pm</math>10,9 ans</p> <p><u>Race caucasienne</u> : A = 79,7 %, B = 77,6 %</p> <p><u>Historique (A et B)</u> : - mal des transports : 16,9 % et 21,0 % - vomissements accompagnant le début d'une grossesse : 30,8 % et 30,1 %</p> <p><u>Dx primaire (A et B)</u> : - carcinome canalaire infiltrant :</p>	<p>A) Aprépitant <u>Jour 1</u> : - Aprépitant : 125 mg p.o. - Ondansetron : 2x8 mg p.o. - DEX : 12 mg p.o. <u>Jour 2</u> : - Aprépitant : 80 mg p.o. - Placebo : p.o. bid <u>Jour 3</u> : - Aprépitant : 80 mg p.o. - Placebo : p.o. bid</p> <p>B) Standard <u>Jour 1</u> : - Placebo : p.o. - Ondansetron : 2x8 mg p.o. - DEX : 20 mg p.o. <u>Jour 2</u> : - Placebo : p.o. - Ondansetron : 8 mg p.o. bid <u>Jour 3</u> : - Placebo : p.o. - Ondansetron : 8 mg p.o. bid</p> <p>A ou B : administrer 1 hr avant le cisplatine; temps 0 = infusion du cisplatine</p> <p><u>Arrêt de tx (n)</u> : A = 53, B = 69</p> <p><u>Causes d'arrêt de tx (n, A et B)</u> : - effets indésirables cliniques : 7 et 6 - non admissible : 3 et 7 - laboratory adverse event : 2 et 1 - manque d'efficacité : 20 et 33 - retrait du consentement : 17 et 18 - déviation du protocole : 3 et 2 - refus de Ctx : 0 et 1 - autres : 1 chacun</p> <p><u>Cycle 1 complété (n)</u> : A =</p>	866	<p>n : A = 433 et B = 424</p> <p>A) 438 B) 428</p> <p><u>Taux de réponse complète (A vs B)</u> : - jrs 1-5 : 51 % vs 42 % (p=0,015) - jr 1 : 76 % vs 69 % (p=0,034) - jrs 2-5 : 55 % vs 49 % (p=0,064)</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas présenté d'épisode émétique (A vs B, p&lt;0,001)</u> : - jrs 1-5 : 76 % vs 59 % - jr 1 : 88 % vs 77 % - jrs 2-5 : 81 % vs 69 %</p> <p><u>Proportion de pts n'ayant pas reçu de tx de secours (A vs B, p=ns)</u> : - jrs 1-5 : 59 % vs 56 % - jr 1 : 83 % vs 80 % - jrs 2-5 : 63 % vs 60 %</p> <p><math>\Rightarrow</math> A vs B : Aucune différence significative pour les pts ayant présenté des nausées (33 % chacun) et des nausées significatives (61 % vs 56 %).</p>	n : A = 438 et B = 428	<p><u>Effets indésirables cliniques (A vs B)</u> : - liés au tx : 21,5 % vs 19,6 % - graves : 3,4 % vs 4,2 % - cause d'arrêt du tx : 1,6 % vs 1,2 % - constipation : 12,3 % vs 18,0 % - dyspepsie : 8,4 % vs 4,9 % - neutropénie fébrile : 2,1 % chacun</p>

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
	81,5 % et 83,2 % - carcinome lobulaire infiltrant : 8,7 % et 7,0 %  <u>Stade de la maladie (A et B) :</u> - I : 21,5 % et 22,2 % - II : 57,5 % et 57,9 % - IIIa : 11,6 % et 11,0 % - IIIb : 5,5 % et 4,7 % - IV : 3,4 % et 3,3 %  <u>Régime de Ctx (A et B) :</u> - cyclophosphamide + doxorubicine : 61,0 % et 60,3 % - cyclophosphamide + doxorubicine + docétaxel : 0,5 % et 0,9 % - cyclophosphamide + doxorubicine + fluorouracile : 7,8 % et 7,0 % - cyclophosphamide + doxorubicine + paclitaxel : 0,5 % et 0 % - cyclophosphamide + épirubicine : 8,0 % et 8,4 % - cyclophosphamide + épirubicine + fluorouracile : 20,8 % et 22,4 % - cyclophosphamide + fluorouracile + methotrexate : 1,4 % et 0,9 %	385, B = 359				
Herrstedt <i>et al.</i> 2005 [18]	<u>Critères d'inclusion et d'exclusion</u> : voir étude [17]  <u>Sexe</u> : - femme : A = 99,5 % (2 hommes), B = 100 %  <u>Âge moy.</u> : A = 53,4±10,4 ans, B = 52,1±10,9 ans  <u>Race caucasienne</u> : A = 79,0 %, B = 76,6 %  <u>Historique (A et B) :</u> - mal des transports : 16,1 % et 18,4 % - vomissements accompagnant le début d'une grossesse : 30,9 % et 30,1 %  <u>Régime de Ctx (A et B) :</u> - cyclophosphamide + doxorubicine : 58,4 % et 56,8 % - cyclophosphamide + doxorubicine +	A) Aprépitant B) Standard Voir étude [17]  <u>4 cycles complétés</u> : 650 pts	744  A) 385 B) 359	<u>Taux de réponse complète<sup>1</sup> (A vs B, p=0,017) :</u> - cycle 1 : 50,8 % vs 42,5 % - cycle 2 : 40,9 % vs 30,7 % - cycle 3 : 37,9 % vs 26,3 % - cycle 4 : 34,5 % vs 23,9 %  <u>Proportion de pts n'ayant pas présenté d'épisode émétique (A vs B, p&lt;0,001) :</u> - cycle 1 : 75,7 % vs 58,7 % - cycle 2 : 70,4 % vs 47,6 % - cycle 3 : 66,8 % vs 42,3 % - cycle 4 : 62,9 % vs 38,8 %  <u>Proportion de pts n'ayant pas reçu de tx de secours (A vs B, p=ns) :</u> - cycle 1 : 58,7 % vs 56,2 % - cycle 2 : 49,9 % vs 44,8 % - cycle 3 : 47,4 % vs 40,2 % - cycle 4 : 44,6 % vs 37,3 %  <u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée<sup>2</sup> (A vs B, p=ns) :</u> - cycle 1 : 33,0 % (142/430) vs 33,0 %	Cycles 2-4  <u>Effets indésirables cliniques les plus fréquents (A vs B) :</u> - fatigue : 20,8 % vs 17,5 % - infection : 17,1 % vs 16,7 % - alopecie : 12,7 % vs 14,8 % - nausée : 11,9 % vs 11,4 % - constipation : 9,9 % vs 13,6 % - céphalée : 9,4 % vs 9,2 % - neutropénie : 9,1 % vs 5,8 % - diarrhées : 8,6 % vs 5,3 % - stomatite : 8,1 % vs 7,2 % - neutropénie de grade 3-4 : 7,0 % vs 3,6 % - neutropénie fébrile : 2,9 % vs 2,2 % - dyspepsie : 0,6 % vs 7,8 %	

Auteurs	Critères d'admissibilité	Traitements	n	Réponse	Survie	Effets indésirables
	docétaxel : 2,1 % et 1,9 %			(140/424)		
	- cyclophosphamide + doxorubicine + fluorouracile : 8,1 % et 7,8 %			- cycle 2 : 36,1 % (137/380) vs 35,0 % (125/357)		
	- cyclophosphamide + doxorubicine + paclitaxel : 0,3 % et 0 %			- cycle 3 : 37,2 % (134/360) vs 41,5 % (136/328)		
	- cyclophosphamide + épirubicine : 9,1 % et 9,2 %			- cycle 4 : 45,1 % (155/344) vs 42,7 % (131/307)		
	- cyclophosphamide + épirubicine + fluorouracile : 20,3 % et 23,1 %					
	- cyclophosphamide + fluorouracile + methotrexate : 1,6 % et 0,8 %					
				<u>Proportion de pts n'ayant pas présenté de nausée significative<sup>2</sup> (A vs B, p=ns) :</u>		
				- cycle 1 : 60,9 % (262/430) vs 55,7 % (236/424)		
				- cycle 2 : 65,5 % (249/380) vs 56,9 % (203/357) (p=0,02)		
				- cycle 3 : 71,1 % (256/360) vs 64,9 % (213/328)		
				- cycle 4 : 74,1 % (255/344) vs 71,3 % (219/307)		

<sup>1</sup> Réponse complète, laquelle se définit par l'absence d'épisode émétique et de traitement de secours.

<sup>2</sup> Sans nausée, laquelle se définit par un score <5 mm; sans nausée significative, laquelle se définit par un score <25 mm sur la *nausea visual analog scale* (VAS).

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; bid : deux fois par jour; Ctx : chimiothérapie; Dx : diagnostic; hr : heure; hrs : heures; jr : jour; jrs : jours; mg : milligramme; mm : millimètre; moy. : moyen; n : nombre de patients; ns : non significatif; p.o. : *per os*; pts : patients; Rtx : radiothérapie; sem. : semaine; SNC : système nerveux central; tx : traitement; vs : versus.

## 12. ANNEXE IV : Liste des auteurs et des réviseurs

---

### 12.1 Rédaction

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix  
 Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)  
 M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph.D., Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
 M<sup>me</sup> Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)  
 M<sup>me</sup> Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

### 12.2 Révision externe

Dr Renaud Whittom, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
 M<sup>me</sup> Brigitte Boilard, pharmacienne, Hôpital Fleurimont (CHUS)  
 M<sup>me</sup> Nadia Drouin, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)  
 Dr Martin Rouillard, chirurgien, Hôtel-Dieu d'Arthabaska

### 12.3 Révision interne et adoption

#### Comité de l'évolution de la pratique médicale

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix  
 Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)  
 M<sup>me</sup> Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament  
 M<sup>me</sup> Mariève Doucet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
 M<sup>me</sup> Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
 Dr Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage  
 M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
 M<sup>me</sup> Mélanie Kavanagh, Ph.D., coordonatrice, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)  
 M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
 Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
 M<sup>me</sup> Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Hôpital Saint-Luc (CHUM)  
 M<sup>me</sup> Lina Musallam, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
 Dr Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)  
 M<sup>me</sup> Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)  
 Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)  
 Dr<sup>e</sup> Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente, Hôpital Notre-Dame (CHUM)  
 Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine  
 Dr Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
 M<sup>me</sup> Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's  
 Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

## 13. ANNEXE V

---

### 13.1 Dégagement de responsabilité

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

### 13.2 Ce guide s'adresse à :

Tous les professionnels de la santé intéressés par la prévention des nausées et des vomissements immédiats et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse émétisante.

### 13.3 Conflits d'intérêts

Mesdames Nadia Drouin, Mireille Poirier et Lucie Surprenant ont agi à titre de conférencières sur les antiémétiques, dont faisait partie l'aprépitant, lors d'événements subventionnés par Merck Frosst Ltée.

### 13.4 Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.