

APREPITANT

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío)
Fecha 19 de noviembre de 2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Aprepitant

Indicación clínica solicitada: Prevención de las náuseas y los vómitos (N/V) agudos y diferidos asociados a quimioterapia (QT) antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino o QT moderadamente emetógena.

Autores / Revisores: Jaime Torelló Iserte/Bernardo Santos Ramos

Declaración conflicto de intereses de los autores: No tienen ninguno ni con el médico solicitante ni con el laboratorio comercializador del medicamento.

2.- SOLICITUD

Servicio: Oncología Médica

Justificación de la solicitud: Mayor eficacia en el control de N/V relacionados con la QT moderada y altamente emetógena al asociarlo junto con DXM y ondansetron (pauta habitual).

Petición a título: Individual Consenso Servicio Consenso + Jefe de Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Aprepitant

Nombre comercial: Emend®

Laboratorio: MSD

Grupo terapéutico: Otros antieméticos

Código ATC A04AD

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: EMEA (centralizado)

Presentación y precio:

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Coste por envase PVP con IVA	Coste por envase PVL con IVA
Emend (125 + 80 mg) cápsulas duras	1 cáps. 125 mg + 2 cáps. 80 mg	94,81 €	60,56 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P o neurocinina 1 (NK1) humana. Existe un patrón bifásico en la aparición de N/V relacionadas con la QM. Una fase aguda que obedece fundamentalmente a mecanismos periféricos y tiene como mediador fundamental la serotonina, mientras que la fase diferida se basa preferentemente en mecanismos centrales, siendo la sustancia P el principal mediador (1).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas (2)

-Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos asociados a quimioterapia (QT) antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino.

-Prevención de las náuseas y los vómitos asociados a QT antineoplásica moderadamente emetógena. En ambos casos, aprepitant (Emend®) se administra como parte de un tratamiento de combinación.

4.3 Posología, duración y forma de administración (2)

Aprepitant (Emend®) se presenta en cápsulas duras de 80 y 125 mg. Las cápsulas deben tragarse enteras. Se administra durante 3 días como parte de un régimen que incluye un corticosteroide y un antagonista 5-HT3.

Régimen de QT altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant (Emend)	125 mg vo 1 hora antes QT	80 mg vo (por la mañana)	80 mg vo (por la mañana)	
Dexametasona	12 mg vo 30 min antes QT	8 mg vo (por la mañana)	8 mg vo (por la mañana)	8 mg vo (por la mañana)
Ondansetron	32 mg iv 30 min antes QT			

Régimen de QT moderadamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant (Emend)	125 mg vo 1 hora antes QT	80 mg vo (por la mañana)	80 mg vo (por la mañana)	
Dexametasona	12 mg vo 30 min antes QT			
Ondansetron	2 x 8 mg vo (*)			

(*) La primera dosis 30-60 min antes de la QT y la segunda 8 horas después de la primera dosis

4.4 Farmacocinética (2)

Aprepitant muestra una farmacocinética no lineal. Tanto el aclaramiento como la biodisponibilidad disminuyen al aumentar la dosis.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de un 67% para la cápsula de 80 mg y de un 59% para la de 125 mg. La concentración plasmática máxima media (C_{máx}) se produjo aproximadamente a las 4 horas. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

Distribución

Aprepitant se une fuertemente a proteínas plasmáticas, con una media del 97%. Atraviesa barrera hematoencefálica.

Metabolismo y Excreción

Se metaboliza a nivel hepático principalmente a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y posiblemente con una contribución menor a través de CYP1A2 y CYP2C19. Sus metabolitos se excretan por la orina y a través de excreción biliar en las heces.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles en QT altamente emetógena

El informe EPAR de la EMEA, se basa fundamentalmente en los dos primeros ensayos clínicos referenciados (3)

5.1.1.-Hesketh PJ et al (4)

Tabla 1.- Hesketh PJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. The Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol 2003;21:4112-19.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 521 pacientes, cisplatino naive

Diseño: randomizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico (EEUU), fase III.

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen Aprepitant	Aprepitant (Emend)	125 mg vo (1 h antes)	80 mg vo (mañana)	80 mg vo (mañana)	
	Dexametasona	12 mg vo (30'antes)	8 mg mañana placebo noche	8 mg mañana placebo noche	8 mg mañana placebo noche
	Ondansetron	32 mg iv (30-60'antes)			

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen control	Placebo-Aprepitant	Placebo 1 h antes	Placebo (mañana)	Placebo (mañana)	
	Dexametasona	20 mg vo (30'antes)	8 mg/12 h vo	8 mg/12 h vo	8 mg/12 h vo
	Ondansetron	32 mg iv (30-60'antes)			

Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con tumor sólido maligno confirmado, que recibirán cisplatino ≥ 70 mg/m² en el primer ciclo de QT, con Karnofsky score ≥ 60 .

Pérdidas: 4 (1,5%) en el grupo en estudio, 5 (1,9%) en el grupo control

Resultados eficacia

Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	aprepitant (n=260)	estandar/ (n=261)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 1 al día 5	72.7%	52.3%	20.4 (12.2 a 28.5)	<0.001	4.9 (3.5 a 8.2)
Día 1	89.2%	78.1%	11.1 (2.8 a 17.4)	<0.001	9 (5.7 a 20.7)
Día 2 al día 5	75.4%	55.8%	19.6 (11.6 a 27.6)	<0.001	5.1 (3.6 a 8.6)

Limitaciones del estudio

-Un porcentaje de pacientes recibieron cisplatino <70 mg/m² (20.2%), debido al uso de diferentes fórmulas en los distintos centros para calcular el área corporal por un lado y debido a las fluctuaciones en el peso de los pacientes. Sin embargo, la proporción es idéntica en ambos grupos. Todos recibían ≥ 50 mg/m².

-En la ficha técnica y en la practica clínica habitual se utiliza los antagonistas de los receptores de ST junto con la DXM durante varios días, no sólo el corticoesteroide, por lo que la diferencia de eficacia en cuanto a vómitos diferidos podría estar algo sobreestimada.

-El análisis es por intención de tratar modificado, de tal forma que los resultados incluyen datos de eficacia correspondientes a todos los pacientes que recibieron cisplatino, tomaron al menos una dosis del tratamiento del estudio asignado y se sometieron al menos a una evaluación posterior al tratamiento.

Nota: Se considera que una diferencia > 10% es clínicamente significativa.

5.1.2.- Poli-Bigelli et al (5)

Tabla 2.- Poli-Bigelli S et al. 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;97:3090-8.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 569 pacientes, cisplatino naive.
Diseño: randomizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico (Latino américa), fase III.
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: similar al anterior
Criterios de inclusión: similar al anterior
Pérdidas: 23 en el grupo en estudio, 23 en el grupo control

Resultados eficacia

Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	aprepitant (n=283)	estandarl (n=286)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 1 al día 5	62.7%	43.3%	19.4 (10.9 a 27.7)	<0.001	5.2 (3. a 9.1)
Día 1	82.8%	68.4%	14.4 (7.1 a 21.6)	<0.001	7 (4.6 a 14.1)
Día 2 al día 5	67.7%	46.8%	20.9 (12.6 a 29.2)	<0.001	4.8 (3.4 a 7.9)

Limitaciones del estudio

-Similares al anterior, en este caso el porcentaje de pacientes que recibieron cisplatino <70 mg/m² fue menor de 13.7%).

En ambos estudios (4,5) se permitía la utilización concomitante de otros antineoplásicos altamente emetógenos (nivel de Hesketh ≥ 3) solamente el día 1. Los criterios de estratificación fueron el sexo y el uso simultáneo de otros agentes antineoplásicos altamente emetógenos.

Estudios farmacocinéticos previos demostraron que la administración conjunta de aprepitant y dexametasona incrementaba el AUC de la dexametasona 2 veces, por ello, y para evitar confusiones a la hora de interpretar la eficacia de aprepitant, se realizó una reducción del 50% de la dosis de dexametasona en los pacientes asignados al régimen con aprepitant, con el fin de que la exposición a dexametasona fuese similar a la que se obtiene cuando se administra sin aprepitant.

5.1.3.- Warr DG et al (6)

Tabla 3.- Warr DG et al. The oral NK1 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;41:1278-85.

Análisis conjunto de los dos ensayos anteriores, siendo el análisis de eficacia por intención de tratar modificado.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 1043

Resultados eficacia

Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	aprepitant (n=520)	control (n=523)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 1 al día 5	67.7%	47.8%	19.9 (14 a 25.8)	<0.001	5 (3.8 a 7.1)
Día 1	86%	73.2%	12.8 (7.9 a 17.6)	<0.001	7.8 (5.7 a 12.6)
Día 2 al día 5	71.5%	51.2%	20.3 (14.5 a 26.1)	<0.001	5 (3.8 a 6.9)
No emesis					
Global	71.9%	49.7	22.2 (16.4-28.0)	<0.05	5 (4-6)
Aguda	87%	74.0	12.5 (7,8-17.2)	<0.05	9 (6-13)
Diferida	76.2%	53.5	22.6 (17.0-28.2)	<0.01	5 (4-6)
No náuseas					
Global	48%	42%	6 (-0.03 a 12)	NS	-
Aguda	70%	68%	2 (-3.6 a 7.6%)	NS	-
Diferida	52%	44%	8 (1.9-14)	<0.01	12(7-51)
No náuseas significativas (VAS<25mm)					
Global	72.1%	64.4%	7.7 (2.07)	<0.05	13 (8-48)

Aguda	91%	85%	6 (2-10)	<0.01	17(10-48)
Diferida	74.0%	66.9%	7.1 (1.5-12.6)	<0.05	14 (8-63)

Análisis pre-especificado para la fase aguda. Análisis post-hoc para la fase diferida y global

5.1.4.-Gralla et al (7)

Tabla 4.- Gralla et al. 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 15;105(4):864-8.

Análisis conjunto de los dos ensayos anteriores, centrándose en los pacientes que junto al cisplatino se le administra QT concomitante altamente emétoprogénica (doxorubicina o ciclofosfamida), siendo el análisis de eficacia por intención de tratar modificado. Ambos ensayos se estratificaron en función de QM concomitante y género de los pacientes.

Resultados eficacia

Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	aprepitant (n=81)	control (n=80)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 1 al día 5	59%	26%	33% (17-48)	<0.001	4(3-6)
Día 1	71%	49%	22% (9.7-39)	<0.05	5(3-12)
Día 2 al día 5	67%	32%	35% (19.6-48.7)	<0.05	3(3-6)

5.1.5.- Schmolli et al (8)

Tabla 4.- Schmolli H J, et al. 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;17:1000-06.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 484

Diseño: Randomizado 1:1, fase III, doble ciego, grupos paralelos, frente a control activo, multicéntrico (Europa, Norteamérica, Suramérica y Corea).

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen Aprepitant	Aprepitant (Emend)	125 mg vo (1 h antes)	80 mg vo (mañana)	80 mg vo (mañana)	
	Dexametasona	12 mg vo (30' antes)	8 mg mañana placebo noche	8 mg mañana placebo noche	8 mg mañana placebo noche
	Ondansetron	32 mg iv (30-60' antes)	Placebo/12 h	Placebo/12 h	Placebo/12 h

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen ondansetron	Placebo-Aprepitant	Placebo 1 h antes	Placebo (mañana)	Placebo (mañana)	
	Dexametasona	20 mg vo (30' antes)	8 mg/12 h vo	8 mg/12 h vo	8 mg/12 h vo
	Ondansetron	32 mg iv (30-60' antes)	8mg/12 horas oral	8mg/12 horas oral	8mg/12 horas oral

Criterios de inclusión: Cisplatino-naive, ≥18 años, tumor maligno confirmado, programado para QM que incluya cisplatino ≥70 mg/m² en el primer ciclo, Karnofski score ≥ 60 y una expectativa de vida ≥ 3 meses.

Pérdidas: 1 en el grupo en estudio, 4 en el grupo control

Resultados eficacia

Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	aprepitant (n=223)	estandar (n=241)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 1 al día 5	72.0%	60.6%	11.4% (2.8-20)	0.003	9 (5-35)
Día 1	87.7%	79.3%	8.4 % (1.6-15.2)	0.005	12 (7-60)
Día 2 al día 5	74.1%	63.1%	11% (2.6-19.4)	0.004	9 (5-39)
No emesis Global	76.5%	62.2%	14.3% (6-22.6)	≤0.001	7(4-17)

Aguda	88.9%	80.5%	8.4%(1.9-14.9)	0.004	12(7-54)
Diferida	79.0%	64.3%	14.7%(6.6-22.8)	≤0.001	7(4-15)
No uso de terapia de rescate					
Global	82.3%	79.7%	2.6%	0.373	-
Aguda	94.2%	92.9%	1.3%	0.468	-
Diferida	83.5%	81.7%	1.8%	0.517	-
No náuseas significativas					
Global	73.1%	69.7%	3.4%	0.290	-
Aguda	92.1%	89.5%	2.6%	0.254	-
Diferida	75.9%	72.1%	3.8%	0.248	-

Limitaciones

-No se especifican el porcentaje de pacientes que reciben cisplatino <70 mg/m2, no obstante el 75% de los pacientes en ambos grupos reciben entre 70-100 mg/m2, siendo la dosis media de 78±10 en ambos grupos.

5.1.6. Herrington JD et al (15)

Tabla 5.- Herrington et al. Randomized, placebo controlled pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy induced nausea and vomiting. Cancer 2008; 112:2080-7.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 75

Diseño: Randomizado fase III, doble ciego, grupos paralelos, frente a 2 controles activos, unicéntrico .

Tratamientos:

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen A	Aprepitant (Emend)	125 mg vo (1 h antes)	80 mg vo	80 mg vo	
	Dexametasona	12 mg vo (30' antes)	8 mg	8 mg	8 mg
	Palonosetron	0,25mg iv			

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen B	Placebo-Aprepitant	125 mg vo (1 h antes)	Placebo	Placebo	
	Dexametasona	12 mg vo (30' antes)	8 mg	8 mg	8mg
	Palonosetron	0,25mg iv			

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen C	Placebo-Aprepitant	Placebo 1 h antes	Placebo	Placebo	
	Dexametasona	18 mg vo (30' antes)	8 mg	8 mg	8 mg
	Palonosetron	0,25mg iv			

Criterios de inclusión: ≥18 años, cisplatino ≥50mg/m2 o cáncer de mama (antraciclinas y ciclofosfamida) .

Resultados eficacia

Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	Palonosetron + aprepitant 3 días (n=27)	Palonosetron + aprepitant 1 día (n=27)	Palonosetron + placebo (n=16)	P*	NNT (IC 95%)
Global	55,6	51,9	31,2	NS	-
Aguda	66,7	70,4	56,2	NS	-
Diferida	63,0	59,3	31,2	NS	-
No emesis					
Global	92,9	92,6	50,0	NS	-
Aguda	96,4	100	93,8	NS	-
Diferida	92,9	92,6	50,0	NS	-

* comparación palosetron + aprepitant 3 días vs palosetron + aprepitant 1 día

5.2 Ensayos clínicos disponibles en QM moderadamente emétogena

5.2.1- Warr DG et al (9)

Tabla 1.- Warr DG. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention on chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:2822-30.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 866
 Diseño: Randomizado ,fase III, doble ciego, grupos paralelos, frente a grupo control, multicéntrico.
 Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3
Régimen Aprepitant	Aprepitant (Emend)	125 mg vo, placebo (8 h)	80 mg vo, placebo (8 h)	80 mg vo, placebo (8h)
	Dexametasona	12 mg vo		
	Ondansetron	8 mg vo, 8mg a las 8 h de la primera dosis		
Régimen control	Ondansetron	8 mg vo, 8mg a las 8 h de la primera dosis	8 mg vo, 8mg a las 8 h de la primera dosis	8 mg vo, 8mg a las 8 h de la primera dosis
	Dexametasona	20 mg vo		

Criterios de inclusión:

Naive para QT moderadamente emetógena que incluya ciclofosfamida* (Hesketh level \geq 3), \geq 18 años, tumor maligno de mama confirmado, Karnofski score \geq 60 y una expectativa de vida \geq 4 meses.

*ciclofosfamida sólo 750-1500 mg/m², ciclofosfamida 500-1500 mg/m² más doxorubicina \leq 60 mg/m² o epirubicina \leq 100 mg/m².

Pérdidas: 5 en el grupo en estudio, 4 en el grupo control.

Characteristics	% of Patients	
	Aprepitant Regimen (n = 438)	Control Regimen (n = 428)
Female	99.5*	100
Age, years		
Mean	53.1	52.1
SD	10.7	10.9
Race, white	79.7	77.6
History of motion sickness	16.9	21.0
History of vomiting during pregnancy	30.8	30.1
Primary diagnosis		
Infiltrating ductal carcinoma	81.5	83.2
Infiltrating lobular carcinoma	8.7	7.0
Stage of malignancy		
I	21.5	22.2
II	57.5	57.9
IIIa	11.6	11.0
IIIb	5.5	4.7
IV	3.4	3.3
Chemotherapy regimen		
Cyclophosphamide + doxorubicin	61.0	60.3
Cyclophosphamide + doxorubicin + docetaxel	0.5	0.9
Cyclophosphamide + doxorubicin + fluorouracil	7.8	7.0
Cyclophosphamide + doxorubicin + paclitaxel	0.5	0
Cyclophosphamide + epirubicin	8.0	8.4
Cyclophosphamide + epirubicin + fluorouracil	20.8	22.4
Cyclophosphamide + fluorouracil + methotrexate	1.4	0.9

Abbreviation: SD, standard deviation.
 *Two patients were men.

Resultados eficacia					
Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	aprepitant (n=433)	estandar (n=424)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 1 al día 5 (global)	51%	42%	9 (2,3 a 15,6)	0.015	11 (6,4 a 42,6)
Día 1 (aguda)	76%	69%	7 (1,1 a 13)	0.034	14 (7,7 a 90,5)
Día 2 al día 5 (diferida)	55%	49%	6 (-0,8 a 12,5)	NS	-
No emesis					
Global	75.7%	58.7%	17 (10.8-23.2)	<0.001	6 (4-9)
Aguda	87.5%	77.3%	10.2 (5.1-15.3)		10 (7-19)
Diferida	80.8%	69.1%	11.7 (5.9-17.5)		9 (6-17)
No náuseas (global)	33%	33%	0		
No náuseas significativas					
Global	60.9%	55.7%	5.3 (-1.3 a 11.9)	NS	-
Aguda	79.5%	78.3%	1.3 (-4.2 a 6.8)	NS	-
Diferida	65.3%	61.5%	3.9 (-2.6 a 10.3)	NS	-
No impacto o mínimo impacto de N/V en la calidad de vida					
Global	63.5%	55.6%	7.9 (1.35-14.5)	0.019	13 (7-74)
vómitos	85.7%	71.8%	13.9 (8.5-19.3)	<0.001	7 (5-12)
náuseas	53.5%	50.5%	3 (-3 a 9.7)	NS	-

Limitaciones

-La DXM sólo es utilizada el 1º día. El papel de la DXM es básico en el control de la emesis tardía causada por regímenes de QT moderadamente emetógena, incluyéndose en las guías de práctica clínica. Por ello, consideramos que se debería haber administrado DXM durante los días 2 y 3 para conocer los resultados.

5.2.2 Herrstedt et al (10)

Tabla 2.- Herrstedt J et al. 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):1548-55

Es un estudio de extensión del ensayo previo valorando los 4 primeros ciclos de QT_ N° de pacientes en los que se analiza eficacia: 744. Completaron los 4 ciclos 650 pacientes.
Diseño: Randomizado ,fase III, doble ciego, grupos paralelos, frente a grupo control, multicéntrico.
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Igual que el anterior.
Criterios de inclusión: Igual que el anterior
Pérdidas: 33 (7.5%) pacientes en grupo en estudio y 47 (11%) en grupo control.

Resultados eficacia					
Variable principal: Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	Aprepitant	estandar	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Ciclo 1	50.8%	42.5%	8.3% (1.7-15)	0.015	12 (7-59)
Ciclo 2	40.9%	30.7%	14.4% (1.8-18.3)	<0.05	10 (6-56)
Ciclo 3	37.9%	26.3%	14.8% (2.9-20.7)	<0.05	9 (5-35)
Ciclo 4	34.5%	23.9%	16.6% (1.5-20.2)	<0.05	10 (5-67)

5.3 Evaluación de fuentes secundarias.

Las últimas versiones de tres guías internacionales de prestigio (11-13), los artículos de revisión (16-18) y sociedades científicas, recomiendan aprepitant tanto en emesis aguda como en tardía, en QM altamente emetógena (cisplatino \geq 50 mg/m²), así como en la combinación antraciclina/ciclofosfamida. Para otro tipo de QM de riesgo ematógeno moderado se continúa recomendando la combinación de DXM más un antagonista de ST (12).

Las recomendaciones del grupo de trabajo sobre antieméticos en Oncología en nuestro país son similares a las expuestas con anterioridad (14).

Table 4. Recommended Antiemetic Treatment for Single-Day, Intravenously Administered Chemotherapy.

Emetogenic Level	Risk of Emesis %	Antiemetic Regimen	
		Before Chemotherapy (day 1)	After Chemotherapy
1	<10 (minimal)	None	None
2	10–30 (low)	Dexamethasone or prochlorperazine	None
3	31–90 (moderate)	5-HT ₃ -receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant*	Aprepitant on days 2 and 3 or dexamethasone on days 2 and 3*
		5-HT ₃ -receptor antagonist and dexamethasone†	5-HT ₃ -receptor antagonist or dexamethasone on days 2 and 3
4	>90 (high)	5-HT ₃ -receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant*	Dexamethasone on days 2–4 and aprepitant on days 2 and 3*

* The recommendations for aprepitant are supported by level 1 evidence (data from at least one high-quality randomized trial).⁹¹

† The recommendation for 5-HT₃-receptor antagonist and dexamethasone administered on day 1 with emetogenic level 3 chemotherapy is supported by level 1 evidence.

Table 2. Doses and Schedules of Antiemetic Agents with a High Therapeutic Index.*

Drug	Dose	
	Before Chemotherapy (day 1)	After Chemotherapy
Dolasetron (Anzemet, Sanofi-Aventis)	Intravenous dose: 100 mg or 1.8 mg/kg of body weight; oral dose: 100 mg	Oral dose: 100 mg on days 2 and 3 for MEC with potential for delayed emesis
Granisetron (Kytril, Roche)	Intravenous dose: 1 mg or 0.01 mg/kg; oral dose: 2 mg	Oral dose: 1 mg twice daily on days 2 and 3 for MEC with potential for delayed emesis
Ondansetron (Zofran, GlaxoSmithKline)	Intravenous dose: 8 mg or 0.15 mg/kg; oral dose: 24 mg for HEC, 8 mg twice daily for MEC	Oral dose: 8 mg twice daily on days 2 and 3 for MEC with potential for delayed emesis
Palonosetron (Aloxi, MGI Pharma)	Intravenous dose: 0.25 mg	
Tropisetron (Navoban, Novartis)	Intravenous dose: 5 mg; oral dose: 5 mg	Oral dose: 5 mg on days 2 and 3 for MEC with potential for delayed emesis
Dexamethasone		
With aprepitant or fosaprepitant	Intravenous dose: 12 mg; oral dose: 12 mg	Oral dose: 8 mg on days 2–4 for HEC, 8 mg on days 2 and 3 for MEC with potential for delayed emesis
Without aprepitant or fosaprepitant	Intravenous dose: 20 mg for HEC, 8 mg for MEC; oral dose: 20 mg for HEC, 8 mg for MEC	Oral dose: 8 mg twice daily on days 2–4 for HEC, 8 mg on days 2 and 3 for MEC with potential for delayed emesis
Fosaprepitant (Emend [for injection], Merck)	Intravenous dose: 115 mg	Oral dose: 80 mg on days 2 and 3
Aprepitant (Emend [capsules], Merck)	Oral dose: 125 mg	Oral dose: 80 mg on days 2 and 3

* HEC denotes highly emetogenic chemotherapy, and MEC moderately emetogenic chemotherapy.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos secundarios más significativos

Las reacciones adversas más comunes que quedan reflejadas en FT son hipo, astenia/cansancio, aumento de ALT, estreñimiento, cefaleas y anorexia; debiendo tener en cuenta que estos pacientes están recibiendo QM.

En los EC referenciados con anterioridad se valoró la existencia o no de diferencias entre el grupo en estudio y el grupo control en los siguientes ítems, donde no se encontraron diferencias significativas:

- proporción de pacientes con \geq de un evento adverso (EA)
- proporción de EA clínicos relacionados con el fármaco
- proporción de EA clínicos graves
- proporción de EA clínicos que conllevará discontinuar el fármaco
- proporción de pacientes con \geq 1 EA laboratorio
- proporción de EA laboratorio relacionados con el fármaco
- proporción de EA más comunes (astenia/fatiga, constipación, hipo, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, vómitos).

Aunque no se hace ningún análisis de significación individual para cada uno de los EA en ninguno de los dos ensayos clínicos pivotaes.

Se realizó una comparación de pacientes con EA serios relacionados con infección “neumonía, cistitis y sepsis” en el protocolo 52 (4) y de “neumonía y sepsis” en el EC de Poli-Bigelli et al (5) que no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Por otro lado, en el EC de Poli-Bigelli, la incidencia de efectos adversos graves fue superior en el subgrupo de pacientes asignados a aprepitant que recibían al mismo tiempo antineoplásicos que se metabolizan por CYP3A4 (16% aprepitant, 9% control), que entre los pacientes que no recibían este grupo de fármacos (4% aprepitant, 11% control). Sin embargo, en el 052 refieren que los EA en esta situación es más baja y comparable con la población no tratada.

Respecto al EC que comparaba régimen de aprepitant con el uso de ondasetron+DXM durante varios días la proporción de EA fue similar en ambos grupos.

6.2 Precauciones de empleo

- Aprepitant puede comportarse como sustrato, inhibidor moderado o inductor de CYP3A4 (ver apartado de contraindicaciones e interacciones). También puede actuar como inductor moderado de CYP2C9.
- Insuficiencia Renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en los pacientes con neuropatía terminal sometidos a hemodiálisis.
- Insuficiencia Hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Aprepitant debe usarse con precaución en este tipo de pacientes.
- Ancianos: No requieren ajuste de dosis.
- Niños y adolescentes: Sin datos de seguridad y eficacia. No se recomienda su uso en menores de 18 años.

6.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- No debe administrarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de CYP3A4 por aprepitant podría dar lugar a una elevación de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que podría provocar reacciones graves o potencialmente mortales.

6.4 Interacciones

- Corticoides (dexametasona/metilprednisolona): La dosis habitual de dexametasona oral debe reducirse un 50% cuando se administre conjuntamente con aprepitant. La dosis de metilprednisolona iv debe reducirse un 25% y la de metilprednisolona oral un 50%.
- Se aconseja especial precaución cuando se administre aprepitant conjuntamente con antineoplásicos que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4 (etopósido, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel). En los ensayos clínicos las dosis de estos fármacos no se ajustaron para tener en cuenta esta posible interacción medicamentosa.
- Aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam y otras benzodiazepinas (alprazolam) que son metabolizadas a través de CYP3A4.
- La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de aprepitant. Durante el tratamiento y hasta dos meses después de la última dosis de aprepitant se recomienda usar métodos anticonceptivos alternativos o de refuerzo.

- Como inductor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 puede aumentar la eliminación de fármacos como la warfarina o la tobutamida (ambos son sustratos de CYP2C9).
- Como sustrato de CYP3A4, las concentraciones plasmáticas de aprepitant pueden verse afectadas por inhibidores (ritonavir, ketoconazol, claritromicina..) o inductores de CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital..). No se recomienda la administra de aprepitant con hipérico (Hierba de San Juan).

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste eficacia incremental (CEI).

Hemos realizado la estimación económica teniendo en cuenta el coste de los fármacos implicados en el Hospital Virgen del Rocío.

Emend (125 + 80 mg) cápsulas duras, PVL con IVA	60.56 €
Dexametasona, es preparada por la Farmacia, comp de 10 mg	0.045 € por unidad
Dexametasona, es preparada por la Farmacia, comp de 20 mg	0.0846 € por unidad
Ondansetron comp de 8 mg	0.83 € por unidad

QT altamente emetógena.

-Resultados basados en los datos de eficacia del análisis combinado de Warr D G et al (punto 5.1.3)

	Coste incremental /ciclo QT	NNT (IC95%)	CEI (IC95%)
Régimen aprepitant vs Régimen control	60.56 €	5 (4-7)	302.8 € (242.2-423.6)

-Resultados basados en los datos de eficacia del ensayo de Schmol H J et al (punto 5.1.5)

	Coste incremental /ciclo QT	NNT (IC95%)	CEI (IC95%)
Régimen aprepitant vs Régimen ondansetron	52.42 €	11 (6-42)	576.6 € (314.52-2201.64)

QT moderadamente emetógena

Resultados basados en los datos de eficacia del ensayo clínico de Warr D G et al (punto 5.2.1)

	Coste incremental /ciclo QT	NNT (IC95%)	CEI (IC95%)
Régimen aprepitant vs Régimen control	55.12 €	11 (6-43)	606.32 € (330.72-2370.16)

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Pendiente, no consta en solicitud (oncología y radioterapia, hematología?)

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- Aprepitant es un nuevo fármaco (con un mecanismo de acción diferente) para el tratamiento de N/V relacionadas con QM, debiendo administrarse en combinación con un antagonista de la serotonina y un corticoide según consta en ficha técnica del producto.

- Ha mostrado mayor eficacia fundamentalmente en la prevención de N/V relacionados con la QM altamente emetógena con cisplatino en los ECs que lo comparan frente a un grupo control que incluía ondansetron el día 1 y DXM del día 1 al 4. La magnitud del efecto parece clínicamente relevante (RAR >10%), observándose una mayor eficacia en cuanto a la emesis diferida.
- Consenso de sociedades científicas y artículos de revisión en cuanto a recomendar aprepitant tanto en emesis aguda como en tardía, en QM altamente emetógena (cisplatino ≥ 50 mg/m²), así como en la combinación antraciclina/ciclofosfamida.
- No existen datos de diferencias significativas de eventos adversos graves relacionados con el fármaco comparado con el grupo control, incluyendo infecciones (4, 5). La incidencia de eventos adversos graves fue mayor entre los pacientes que tomaba aprepitant y antineoplásicos que se metabolizaba por el CYP3A4 en uno de los ensayos pivotaes, aunque otro de ellos contradicen estos datos (4, 5).

Limitaciones:

- Pueden plantearse dificultades a la hora de extrapolar los resultados obtenidos en los EC con cisplatino al resto de los quimioterápicos de nivel 4 emetógeno, a pesar del consenso que existe en cuanto a la clasificación del nivel emetógeno de cada quimioterápico.
- En el EC de Schmoll (8) en el que el grupo control se asemejaba más a la práctica habitual (ondansetron 8mg/12h días 2-4), las proporción de diferencias encontradas en cuanto a respuesta completa 1º ciclo fue, en fase aguda 8,4% (1,6-15,2) y en fase diferida 11% (2,6-19,4). Por tanto, serían diferencias inferiores o en el límite de la significación clínica. En cuanto al no uso de terapia de rescate y no náuseas significativas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.
- No existen estudios que comparen la eficacia de aprepitant vs palonosetron (semivida larga, patrón de actividad diferenciado en tmesis retardada).
- En los EC en QME (antraciclinas + ciclofosfamida), en el grupo control no se administró DXM durante los días 2-3. Tampoco se ha comparado con la combinación de corticoides + metoclopramida. Todo lo cual dificulta el establecimiento de su aplicabilidad en la práctica clínica.
- Pendiente de confirmar que la eficacia adicional de aprepitant se mantenga en los sucesivos ciclos de QT.
- Valorar el costo-efectividad del tratamiento y el posible impacto presupuestario para el hospital.

8.2 Propuesta

El Dr. Paz-Ares excusó su asistencia. La Dra. Casas presenta el protocolo de su unidad y el Dr. Torelló presenta el informe de evaluación centrado en aprepitant. Se realiza un debate tras el cual se acuerda lo siguiente:

- Mantener Aprepitant en la categoría D pero modificando las condiciones de uso.
- Aprobar el siguiente protocolo de profilaxis de la emesis por QT:

ALTAMENTE EMETÓGENA:

Día 1 (fase aguda):

- aprepitant 125 mg oral (1h antes de la QT)
 - ondansetron 24 mg p.o (si posible) o bien 16 mg IV
 - dexametasona 12 mg en una dosis IV
 - lorazepan
- 2mg/8h (oral o sublingual)

Días siguientes (fase diferida):

- aprepitant 80 mg oral (1 sola dosis los días 2 y 3 por la mañana)
- dexametasona 8mg (1 sola dosis los días 2,3 y 4 por la mañana)
- lorazepan 1mg/12h (oral o sublingual) días 2-4.

Se considerarán citostáticos de riesgo emetógeno alto aquellos incluidos en el nivel 5 del protocolo del servicio de oncología, es decir los que tienen documentada una frecuencia de emesis >90%

- Carmustina >250mg/m²
- Cisplatino > 50mg/m²
- Ciclofosfamida >1500mg/m²
- Dacarbazina

- Mecloretamina
- Estreptozocina

MODERADAMENTE EMETÓGENA:

Se aprueba su uso en mujeres en tratamiento QT con antraciclinas + ciclofosfamida + factores de riesgo (los recogidos en el protocolo):

- | | |
|--|----------------------------|
| Día 1 (fase aguda): | |
| - aprepitant 125 mg oral (1h antes de la QT) | |
| - ondansetron 8 mg oral (2 veces al día) | |
| dexametasona 12 mg en una dosis (IV u oral) | - lorazepan |
| 2mg/8h (oral o sublingual) | Días siguientes (fase |
| diferida): | - aprepitant 80 mg oral (1 |
| sola dosis los días 2 y 3 por la mañana) | |
| - dexametasona 8mg (1 sola dosis los días 2 y 3 por la mañana) | |
| - lorazepan 1mg/12h (oral o sublingual) días 2-4. | |

OTROS REGIMENES

- En el resto de los regimenes de QT:

Día 1 (fase aguda):	
- ondansetron 8 mg oral (2 veces al día)	-
dexametasona 8 mg oral	
- lorazepan 2mg/8h (oral o sublingual)	Días
siguientes (fase diferida):	-
ondansetron 8 mg/12h oral (días 2 y 3)	
- dexametasona 8mg (1 sola dosis oral los días 2 y 3 por la mañana)	
- lorazepan 1mg/12h (oral o sublingual) días 2-4.	

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1074-1080.
- 2) Ficha técnica del producto. Última revisión noviembre 2005. www.agemed.es
- 3) Informe EPAR EMEA. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/emend/emend.htm>
- 4) Hesketh PJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-19.
- 5) Poli-Bigelli S et al. 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;97:3090-8.
- 6) Warr DG et al. The oral NK1 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;41:1278-85.
- 7) Gralla et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT-antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two phase III randomised clinical trial. *Cancer* 2005;104:864-8.
- 8) Schmoll H J, et al. 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;17:1000-06.
- 9) Warr DG. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention on chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-30.
- 10) Herrstedt J et al. 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):1548-55.
- 11) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis v.2.2006. (www.nccn.org).
- 12) American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Updated 2006. *J Clin Oncol* 2006, 24. <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2006.06.9591>.

- 13) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis. Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20-8.
- 14) Aranda E et al. Guías de Práctica Clínica sobre antieméticos en Oncología. Sociedad Española de Oncología Médica.
- 15) Herrington et al. Randomized, placebo controlled pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexametasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer* 2008; 112:2080-7.
- 16) Naeim A et al. Evidence based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2008; 26:3903-3910.
- 17) Lohr L. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer J* 2008;14:85-93.
- 18) Hesketh PJ. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *NEJM* 2008;358:2482-94.