FOSAPREPITANT

Prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia altamente emetógena

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Guadalajara)

Fecha: 21/06/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Fosaprepitant
Indicaciones clínicas solicitadas:
- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos asociados a quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en cisplatino.
- Terapia antiemética alternativa en prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena.

Autores: Marta Blasco (FEA del Sº de Farmacia).
Fecha de redacción: Junio 2011.
Tipo de Informe: Original
Declaración de conflicto de intereses de los autores: Declaran no tener.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. [redacted] (Sº de Oncología).
Fecha recepción de la solicitud: Mayo 2011.
Justificaciones de la petición: Fosaprepitant es un profármaco de aprepitant que se administra por vía intravenosa el primer día del ciclo de quimioterapia. Se transforma rápidamente en el fármaco activo. Se asegura el cumplimiento de la terapia antiemética.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO [1]

Nombre genérico: **Fosaprepitant dimeglumina.**
Nombre comercial: **IVEMEND®**
Laboratorio fabricante: MSD
Grupo terapéutico: antieméticos y antinauseosos
Código ATC:A04A D12
Vía de administración: **intavenosa**
Tipo de dispensación: uso hospitalario.
Fecha de aprobación: **Registro centralizado Enero 2008 (EMEA);**

Nombre comercial	Código	PVL (+4% IVA)
Ivemend® 150 mg polvo para solución para perfusión	665878	58,23 €

Conservar en nevera.

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[1]

4.1. Mecanismo de acción:

Fosaprepitant es el profármaco de aprepitant y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant. Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana. El efecto farmacológico de fosaprepitant se atribuye a aprepitant.

4.2. Indicaciones clínicas aprobadas:

- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos asociados a quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en cisplatino en adultos.
- Prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena en adultos.

4.3 Posología y forma de administración

IVEMEND 150 mg se administra como una perfusión durante 20-30 minutos sólo el día 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. IVEMEND se debe

administrar junto con un corticosteroide y un antagonista 5-HT3 como se especifica en las tablas siguientes.

Pauta de administración con quimioterapia altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
IVEMEND	150 mg vía intravenosa	nada	nada	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral 2 veces al día	8 mg vía oral 2 veces al día
Ondansetrón	32 mg vía intravenosa	nada	nada	nada

Pauta de administración con quimioterapia moderadamente emetógena

	Día 1
IVEMEND	150 mg vía intravenosa
Dexametasona	12 mg vía oral
Ondansetrón	2 x 8 mg vía oral

- No hay datos disponibles sobre eficacia y seguridad en *pacientes < de 18 años*
  - *Pacientes de mas de 65 años* no necesitan ajuste de dosis.
  - *Pacientes con insuficiencia renal*

    No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en aquellos con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis.
  - *Pacientes con insuficiencia hepática*

    No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.4. Farmacocinética/ farmacodinamia:

- La conversión de fosaprepitant a aprepitant se puede producir en múltiples tejidos.
- En seres humanos, fosaprepitant administrado por vía intravenosa se convirtió rápidamente en aprepitant durante los 30 minutos después de terminar la perfusión.
- Las concentraciones plasmáticas de fosaprepitant están por debajo de los niveles cuantificables a los 30 minutos de completar la perfusión.
- Los niveles plasmáticos de aprepitant alcanzados tras una sola infusión de 30 min de 150 mg de fosaprepitant, permiten que el 90% de los receptores NK1 permanezcan bloqueados el tercer día post infusión.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA[3]

5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada:

Además de los ensayos de bioequivalencia, se ha realizado un ensayo clínico fase III de no inferioridad, en el que se compara la eficacia y seguridad de una dosis única de 150 mg de fosaprepitant+ corticoide+ anti 5HT3, frente al régimen de tres días de aprepitant oral.

ESTUDIO EASE (Grunberg et al)

-Características: EC fase III de no inferioridad. Randomizado, Doble ciego, grupo control activo, grupos paralelos.
- Criterios de inclusión: pacientes> de 18 años con algún tumor sólido maligno, programados para recibir el primer ciclo de QT con cisplatino a dosis ⩾ 70 mg/m2.
- Criterios de exclusión: esquemas de varios días de cisplatino en un mismo ciclo, haber recibido QT alta o moderadamente emetógena durante los 6 días previos o durante los 6 días posteriores a la infusión de cisplatino.
- Regímenes usados:

- grupo activo: fosaprepitant (150 mg IV día 1) + ondansetron (32 mg IV día1) + dexametasona (12 mg el día 1, 8 mg el día 2, y 16 mg los días 3 y 4).

- grupo control: aprepitant (125 mg vía oral el día 1 y 80 mg días 2 y 3) + ondansetron (32 mg IV día1) + dexametasona (12 mg el día 1, 8 mg el día 2, y 16 mg los días 3 y 4).

- Variables principales:

1. **Respuesta completa Global:** ausencia de vómitos y no necesidad de terapia de rescate en las 120 horas posteriores al inicio del cisplatino
2. **Reacciones adversas relacionadas con la infusión:** flebitis, dolor, eritema o induración severos.

- Variables secundarias:

1. **Respuesta completa en la fase retardada:** no aparición de vómitos y no necesidad de terapia de rescate en las 25-120 horas posteriores al inicio del cisplatino.
2. **Respuesta completa en la fase aguda:** no aparición de vómitos y no necesidad de terapia de rescate en las 24 horas posteriores al inicio del cisplatino.
3. **Ausencia de vómitos global:** en las 120 horas posteriores al inicio del cisplatino

- Métodos estadísticos:

El margen de no inferioridad predefinido fue del 7%. Se realizaron dos tipos de análisis:

- FAS (Full Analysis Set): incluyó pacientes que recibieron al menos una dosis de la terapia en estudio, recibieron cisplatino y tuvieron al menos una evaluación de la eficacia post-tratamiento.
- PP (Per Protocol): excluyendo a los pacientes con importantes desviaciones del protocolo que podían afectar sustancialmente los resultados de eficacia.

- **Población:** Se randomizaron 2.322 pacientes, de los que se incluyeron en el análisis FAS a 2.247. De éstos, 2.203 fueron incluidos en el análsis PP.

RESULTADOS DE EFICACIA			
FAS Population n:2.247	**Fosaprepitant % (95% IC)**	**Aprepitant % (95% IC)**	**RAR % (95% IC)**
Respuesta Completa Global	71,9 (69,1-74,5)	72,3 (69,6-74,9)	-0,4% (-4,1-3,3)
Respuesta completa en fase Aguda	89,0 (87-90,8)	88 (85,9-89,8)	1,1 (-1,6-3,8)
Respuesta completa en fase Retardada	74,3 (71,6-76,9)	74,2 (71,6- 76,8)	0,1 (-3,5-3,7)
Ausencia de vómitos global	72,9 (70,2-75,5)	74,6 (71,9-77,1)	-1,7 (-5,3-2,0)

Con estos resultados se demuestra la no inferioridad del régimen antiemético de fosaprepitant 150 mg i.v frente al régimen de apreitant oral.

5.2. Evaluación de fuentes secundarias:

- **Guías NCCN 2011[4]:** Recomiendan (categoria 1 y 2A) el uso fosaprepitant 150 mg i.v junto con un antagonista serotoninérgico y un corticoide, en la prevención de la émesis aguda y retardada inducida por quimioterapia altamente emetógena y por los esquemas que contengan Antraciclinas y ciclofosfamida. Para el resto de esquemas clasificados como moderadamente emetógenos, plantean como opción (categoría 2A) la adición a de fosaprepitant al anti 5HT3 y al corticoide.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD [1,3]

6.1. Descripción de los efectos secundarios más significativos:

Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que con fosaprepitant se produzcan las reacciones adversas asociadas a aprepitant.
Las reacciones adversas siguientes son clínicamente relevantes, se notificaron en pacientes que estaban recibiendo fosaprepitant en estudios clínicos o después de la comercialización y no se notificaron con aprepitant:

Reacción Adversa	Frecuencia
rubor, tromboflebitis (predominantemente, tromboflebitis en el lugar de la perfusión)	Poco frecuente (>1/1.000 a <1/100)
eritema en el lugar de la perfusión, dolor en el lugar de la perfusión, prurito en el lugar de la perfusión, endurecimiento del lugar de la perfusión	Poco frecuente (>1/1.000 a <1/100)
reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen rubor, eritema, disnea	No conocida
Aumento de la presión sanguínea	Poco frecuente (>1/1.000 a <1/100)

6.2. Interacciones:

- Usar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante principios activos metabolizados principalmente a través del CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina.
Además, se debe actuar con especial precaución cuando se administre de forma conjunta con irinotecan debido a que esta combinación puede provocar un aumento de la toxicidad.
- Se debe evitar la administración concomitante de fosaprepitant con principios activos que sean potentes inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación puede provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant.
- Se debe tener especial precaución cuando se administre fosaprepitant de forma concomitante con principios activos que sean inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol,itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación se espera que provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.
- La administración conjunta de aprepitant oral con warfarina da lugar a una disminución del tiempo de protrombina. En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el INR debe vigilarse cuidadosamentedurante 2 semanas después del uso de fosaprepitant.

6.3. Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fosaprepitant, aprepitant, o al polisorbato 80 o alguno de los demás excipientes. Administración conjunta con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida.

6.4 Advertencias y precauciones de empleo:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo rubor, eritema y disnea, durante la perfusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad generalmente han respondido a la interrupción de la perfusión y a la administración de tratamiento adecuado. No se recomienda reiniciar la perfusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones de la administración y en el lugar de la perfusión

IVEMEND no se debe administrar como una inyección intravenosa rápida, sino que siempre se debe diluir y administrar como una perfusión intravenosa lenta. IVEMEND no se debe administrar ni por vía intramuscular ni por vía subcutánea. Para las dosis más altas se han observado casos de trombosis leves en el lugar de la inyección. Si aparecen signos o síntomas de irritación local, se debe finalizar la inyección o perfusión y a continuación reiniciarla en otra vena.

8. ÁREA ECONÓMICA

8.1. Coste del tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales:

	Aprepitant (Emend®)	**Fosaprepitant (Ivemend®)**
Pauta	125 mg vo el día 1, 80 mg vo los días 2 y 3.	150 mg i.v sólo el día 1
Coste por tratamiento (Precio neto unitario)	56,02 €	56,02 €

9. ÁREA DE CONCLUSIONES

Fosaprepitant ha demostrado similar eficacia y seguridad que aprepitant y presenta una administración más ventajosa que facilita el cumplimiento terapéutico. Además no supone un incremento del gasto farmacéutico ya que la alternativa oral actualmente incluida en la GFT, Aprepitant, sería sustituida por la nueva especialidad al mismo coste.

El Sº de Farmacia propone la inclusión de IVEMEND® en la GFT del Hospital sustituyendo a EMEND® en los mismos casos en los que éste se venía utilizando.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de IVEMEND®. Disponible en www.agemed.es.
2. Informe EPAR de IVEMEND®. Disponible en www.ema.europa.eu/
3. Grunberg, Chua, Maru, Dinis, DeVandry, Boice,et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol—EASE.J Clin Oncol 2011; 29(119): 1495-1501.
4. NCCN Guidelines Version 3.2011. Antiemesis. Diponible en http://www.nccn.org/index.asp.