

APREPITANT

Prevenció de nàusees i vòmits aguts i retardats associats a QT altament emetògena basada en cisplatí o QT moderadament emetògena.

(Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 09/10/2006

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Aprepitant

Indicació clínica sol·licitada: Prevenció d'emesis aguda i retardada per quimioteràpia alta i moderadament emetògena. **Autors / Revisors:** Ana Clopés/Eduard Fort. **Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia**

Declaració conflicte d' Interessos dels autors: No existeixen conflicte d'interessos

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Aprepitant

Nom comercial: Emend

Laboratori: Merck Sharp Dohme

Grup terapèutic: Denominació: Altres antiemètics; Codi ATC: A04AD

Via d' administració: Oral

Tipus de dispensació: H (Hospitalari).

Via de registre: EMEA (centralitzat)

| Presentacions i preu | | | |
|---------------------------|------------------------------------|---------------|----------------------------|
| Forma farmacèutica i dosi | Envàs de x unitats | Codi nacional | Cost per unitat (PVL+ IVA) |
| Càpsules | 3 (1 càpsula de 120mg + 2 de 80mg) | 7841401 | 60,56 euros |

4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d' acció.

Aprepitant és un antagonista selectiu dels receptors NK-1 de la substància P, que té un poder altament emetògen. Aquests receptors es troben en el centre del vòmit a nivell del sistema nerviós central.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

AEMPS, EMEA i FDA

- Prevenció de nàusees i vòmits associats a quimioteràpia d'alt i moderat poder emetògen, incloent el cisplatí.
- Prevenció de nàusees i vòmits secundaris a cirurgia.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Aprepitant s'administra durant 3 dies en combinació amb un corticoide i un antagonista 5-HT₃. La dosis recomanada és de 120mg el dia 1 (1 hora abans de QT) i de 80 mg els dies 2 i 3, administrat al matí. Cal diferenciar entre el règim antiemètic en cadascun dels dos casos (Taula I i II)

Taula I. Profilaxis de QT altament emetògena

| | Dia 1 | Dia 2 | Dia 3 | Dia 4 |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Aprepitant | 125 mg | 80 mg | 80 mg | |
| Dexametasona | 12mg v.o | 8mg v.o | 8mg v.o | 8mg v.o |
| Ondansetron | 32 mg i.v | | | |

Taula II. Profilaxis de QT moderadament emetògena

| | Dia 1 | Dia 2 | Dia 3 |
|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Aprepitant | 125 mg | 80 mg | 80 mg |
| Dexametasona | 12mg v.o | | |
| Ondansetron | 2 x 8mg v.o* | | |

* Primera dosi 30 – 60 min abans de QT i la segona dosi 8 hores després

Les càpsules s'han de pendre senceres i es pot pendre amb o sense aliment.

4.4 Farmacocinètica.

Aprepitant segueix una farmacocinètica no lineal. Tant l'aclarament com la biodisponibilitat absoluta disminueixen al augmentar la dosi

Absorció: La biodisponibilitat absoluta per les dosis de 125mg i 80mg és d'un 59% i un 67% respectivament. La concentració màxima s'obté al cap de 4 hores. El menjar provoca un augment en l'AUC però aquest increment no es considera clínicament rellevant.

Distribució: S'uneix en un 97% a proteïnes plasmàtiques i el volum de distribució és d'aproximadament 66L.

Metabolisme: Es metabolitza extensament a nivell hepàtic (s'han detectat 12 metabolits); Principalment pel CYP3A4 i en menor proporció per CYP1A2 i CYP2C19

Eliminació: Els metabolits s'eliminen per orina i per excreció biliar. L'aclarament plasmàtic és dosi-dependent, oscil.lant entre 60-72ml/min, amb una semivida de 9 a 13 hores.

5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Amb data 18/08/2006 es va realitzar una búsqueda bibliogràfica mitjançant les bases de dades de la ASCO i PubMed, els estudis fase III publicats són:

- **Prevenió en QT altament emetògena (cisplati)**
 - Poli-Bigelli et al Am Cancer Society 2003
 - Hesketh et al JCO 2003
 - Wit et al. Eur J Cancer 2003
 - Warr et al. Eur J Cancer 2004
 - Aapro et al ASCO 2005
 - **Prevenió en QT moderadament emetògena**
 - Warr et al. JCO 2005
 - **Tractament d'emesis refractària a tractament convencional**
 - Bokemeyer et al. ASCO 2005
 - Hesketh et al. ASCO 2006
- } Fase II

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

5.2.1 QUIMIOTERAPIA ALTAMENT EMETÒGENA

- Poli-Bigelli et al. Cancer. 2003 Jun 15;97(12):3090-8 i Hesketh et al J Clin Oncol. 2003 Nov 15;21(22):4112-9

Assaigs clínics fase III multicèntrics (Poli-Bigelli: Sudamerica; Hesketh: Europa i EE.UU), randomitzats, doble cec, controlats amb placebo. Anàlisi estadístic per intenció de tractar modificat. Els pacients es van aleatoritzar a 2 branques de tractament.

| Grup | Nº pacients | Dia 1 | Dia 2 i Dia 3 | Dia 4 |
|-------------|--------------------------------------|---|--|-----------------------|
| Control | 286 [†] 266 [‡] | Ondansetron iv 32mg + DXT or 20mg | DXT 8mg or 2 cops/dia | DXT 8mg or 2 cops/dia |
| Intervenció | 283 [†] 264 [‡] | Aprepitant or 125mg + Ondansetron iv 32mg + DXT or 12mg | Aprepitant or 80mg + DXT or 8mg/dia | DXT or 8mg/dia |

[†]: Poli-Bigelli et al. [‡]: Hesketh et al.

Objectiu:

- **Primari:** % de pacients amb resposta completa (No emesis ni utilització de medicació de rescat) en fase aguda (dia 1) retardada (dies 2 – 5) i global (dies 1 – 5) després del primer cicle de QT
- **Secundari:** No emesis, no utilització de medicació de rescat, protecció completa (resposta completa + nausees no significatives), qualitat de vida (qüestionari FLIE).

Els pacients inclosos en els 2 estudis eren majors d'edat amb un IK \geq 60 on el **cisplati** a dosis **superiors a 70mg/m²** formava part del tractament quimioteràpic (82% i 70% en els estudis respectius), sent les principals patologies càncer de pulmó i urogenital. Els criteris d'exclusió eren els mateixos. Els fàrmacs més associats amb cisplati eren: etoposid (106), 5FU (100), gemcitabina (89), vinorelbina (82), paclitaxel (52), ciclofosfamida (50), doxorubicina (38).

| Estudi | Resposta completa | Control | Intervenció | RAR (%) | P | NNT (IC 95%) |
|--------------|-------------------|---------|-------------|---------|---------|-----------------|
| Poli-Bigelli | Global | 43,3 | 62,7 | 19,4 | < 0,001 | 5,2 (3,6 – 9,1) |
| | Aguda | 68,4 | 82,8 | 14,4 | < 0,001 | 7 (4,6 – 14,1) |
| | Retardada | 46,8 | 67,7 | 20,9 | < 0,001 | 4,8 (3,4 – 7,9) |
| Hesketh | Global | 52,3 | 72,7 | 20,4 | < 0,001 | 4,9 (3,5 – 8,2) |
| | Aguda | 78,1 | 89,2 | 11,1 | < 0,001 | 9 (5,7 – 20,7) |
| | Retardada | 55,8 | 75,4 | 19,6 | < 0,001 | 5,1 (3,6 – 8,6) |

En ambdós estudis s'observa una reducció absoluta del risc (RAR) significativa a nivell global en els pacients que havien rebut la branca d'aprepitant (\approx 20%). Després d'estratificar la resposta, la reducció és més manifesta en la resposta completa retardada respecte l'aguda. En l'estudi de Hesketh, les respostes en el grup d'aprepitant són superiors a les observades en l'estudi de Poli-Bigelli, aquestes diferències probablement siguin conseqüència de:

- El número de proporció de dones incloses en l'estudi de Poli-Bigelli es superior a l'estudi de Hesketh, 17% vs 14%
- El número de pacients no bebedors és superior en l'estudi de Poli-Bigelli, 30% vs 21%.
- La proporció de pacients que van rebre dosis de cisplati inferiors a 70mg/m² va ser superior en l'estudi de Hesketh.

El sexe masculí i el consum d'alcohol sembla ser que son factors que s'associen a una menor probabilitat de patir nausees i vòmits

| Estudi | Variable | Control (%) | Intervenció (%) | RAR (%) |
|--------------|------------------------|-------------|-------------------|---------|
| Poli-Bigelli | No emesis | 44 | 66 [†] | 22 |
| | No medicació de rescat | 73 | 82 [†] | 9 |
| | Protecció completa | 41 | 56 [†] | 15 |
| | Control total | 32 | 44 [†] | 12 |
| | No nàusees | 39 | 49 [‡] | 10 |
| Hesketh | No emesis | 55 | 77,7 [†] | 22,7 |
| | No medicació de rescat | 70,8 | 80,8 [†] | 10 |
| | Protecció completa | 49,2 | 63,4 [†] | 14,2 |
| | Control total | 40 | 45,5 | 5,5 |
| | No nàusees | 44,2 | 47,5 | 3,3 |

†: p < 0.01; ‡: p < 0.05

En l'estudi de Hesketh et al. la resposta també s'estratifica la resposta **en funció del sexe**, sent les dones les que més es beneficien de la incorporació d'aprepitant:

| | | Dones | Homes |
|-----------------------|------------|------------|-------------|
| Resposta completa (%) | Aprepitant | 77,6 | 69,8 |
| | Control | 38,8 | 60,5 |
| NNT | | 2,5 | 10,7 |

Segons l'estudi de Wit et al que engloba els dos estudis anteriors, l'eficàcia observada en el grup d'aprepitant després del primer cicle de QT, es manté en cicles posteriors (2 – 6).

| Tractament | Nº cicle | | | | | |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Control | 46 | 54 | 47 | 46 | 46 | 40 |
| Intervenció | 61 [†] | 66 [†] | 65 [†] | 59 [†] | 57 [‡] | 59 [†] |

†: p < 0.001; ‡: p = 0.006

L'eficàcia d'aprepitant es manté en l'estudi de Warr et al, on s'agrupen els dos estudis citats anteriorment:

| Resposta completa | Control (523 pts) | Intervenció (520 pts) | RAR (%) | P | NNT (IC 95%) |
|-------------------|-------------------|-----------------------|---------|---------|--------------|
| Global | 48 | 68 | 20 | < 0,001 | 5 (4 – 8) |
| Aguda | 73 | 86 | 13 | < 0,001 | 8 (6 – 13) |
| Retardada | 51 | 72 | 21 | < 0,001 | 5 (4 – 7) |

➤ Aapro et al. ASCO 2005

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat i doble cec. Anàlisi estadístic per intenció de tractar modificat. 489 pacients que rebien cisplati a dosis $\geq 70\text{mg/m}^2$ van ser aleatoritzats a 2 branques de tractament.

| Grup | Dia 1 | Dia 2 i Dia 3 | Dia 4 |
|-------------|---|---|----------------|
| Control | Ondansetron iv 32mg + DXT or 20mg | Ondansetron 8mg dos cops/dia + DXT 8mg 2 cops/dia | |
| Intervenció | Aprepitant or 125mg + Ondansetron iv 32mg + DXT or 12mg | Aprepitant or 80mg + DXT or 8mg/dia | DXT or 8mg/dia |

Objectiu:

- **Primari:** % de pacients amb resposta completa (No emesis ni utilització de medicació de rescat) en fase aguda (dia 1) retardada (dies 2 – 5) i global (dies 1 – 5) després del primer cicle de QT
- **Secundari:** No emesis.

| Resposta completa | Control | Intervenció | RAR (%) | P | NNT |
|-------------------|---------|-------------|---------|-------|------|
| Global | 60,6 | 72 | 11,4 | 0.003 | 8,8 |
| Aguda | 79,3 | 87,7 | 8,4 | 0.005 | 11,9 |
| Retardada | 63,1 | 74,1 | 11 | 0.004 | 9,1 |

La resposta completa global és superior en el grup que rep la combinació aprepitant + ondansetron + dexametasona. Igual que els estudis de Poli-Bigelli i Hesketh, la reducció del risc també és superior en la fase retardada respecte a l'aguda (11% vs 8,4%).

5.2.2 QUIMIOTERÀPIA MODERADAMENT EMETÓGENA

- Warr DG et al. J Clin Oncol. 2005; 23(12):2822-30

Assaig clínic fase III multicèntric, randomitzat, doble cec, comparatiu. Anàlisi estadístic per intenció de tractar modificat. Es van incloure 866 pacients, randomitzats en el règim d'aprepitant (n=438) o en tractament estàndard (n=428).

| Grup | Dia 1 | Dia 2 i Dia 3 |
|-------------|--|--------------------------------|
| Control | Ondansetron 8 mg or x 2 dosis + DXT 20 mg or | Ondansetron 8 mg or 2 cops/dia |
| Intervenció | Aprepitant 125mg or + Ondansetron 8 mg or x 2 dosis + DXT 12 mg or | Aprepitant 80mg or |

Objectiu:

- **Primari:** % de pacients amb resposta completa (Ni emesi ni utilització de medicació de rescat), en fase aguda (dia 1), fase retardada (dies 2-5) i a nivell global (dies 0-5 després del primer cicle de quimioteràpia).
- **Secundari:** No emesis, no utilització de medicació de rescat, qualitat de vida (qüestionari FLIE).

Els pacients inclosos en l'estudi eren majors d'edat amb càncer de mama tractats amb esquemes de quimioteràpia basats amb ciclofosfamida (500-1500 mg/m²) associada a doxorubicina (≤ 60 mg/m²) o epirubicina (≤ 100 mg/m²), no tractats prèviament amb règims de quimioteràpia emetògena.

| Resposta completa | Control (%) (n=428) | Intervenció (%) (n=438) | RAR (%) | p | NNT (IC 95%) |
|----------------------|---------------------|-------------------------|---------|-------|-----------------|
| Global (dia 0-5) | 42 | 51 | 9 | 0,015 | 11 (6,4 - 42,6) |
| Aguda (dia 1) | 69 | 76 | 7 | 0,034 | 14 (7,7 - 90,5) |
| Retardada (dies 2-5) | 49 | 55 | 6 | NS | - |

En aquest estudi s'observa una major proporció, estadísticament significativa, de pacients amb resposta completa global en el grup d'aprepitant respecte el grup control, amb una diferència de risc absolut del 9%. Estratificant en funció del tipus de resposta, s'observa una reducció superior en la resposta aguda que en la retardada, essent aquesta última no significativa.

| Variable | Control (%) | Intervenció (%) | RAR (%) | p |
|----------|-------------|-----------------|---------|---|
|----------|-------------|-----------------|---------|---|

| | | | | |
|------------------------|----|-----------------|----|--------|
| No emesi | 59 | 76 [†] | 17 | <0.001 |
| No medicació de rescat | 56 | 59 [‡] | 3 | NS |

Desglossant la resposta completa, s'observa una major proporció estadísticament significativa de pacients sense emesi als 5 dies en el grup intervenció, mentre que no hi hagueren diferències a nivell d'utilització de medicació de rescat.

5.2.3 TRACTAMENT REFRACTARI

- Bokemeyer et al. ASCO 2005

Assaig clínic fase II on s'inclouen 29 pacients amb diferents tipus de càncer (pulmó, gàstric i limfoma) que reben quimioteràpia basada en cisplati i que eren refractaris al tractament antiemètic (dia 1: granisetron 3mg + DXT 8mg iv; dia 2-3: DXT 4mg) del primer cicle. En el segon cicle s'afegeix aprepitant al tractament antiemètic anterior, disminuint la incidència de nàusees i vòmits de forma significativa.

- Hesketh et al. ASCO 2006

Assaig clínic fase II on s'inclouen 47 pacients amb càncer de mama que en el primer cicle de QT havien rebut adramicina (<60mg/m²) en combinació amb ciclofosfamida (>500mg/m²) i malgrat el tractament antiemètic rebut no s'havia aconseguit un control complet (no emesis, no nàusees i no necessitat de medicació de rescat). Degut al mal control s'afegeix aprepitant en el tractament antiemètic en el segon cicle.

| Grup | Dia 1 | Dia 2 i Dia 3 |
|---------|---|--------------------------------------|
| Cicle 1 | 5-HT ₃ + DXT 8-10mg IV/OR | DXT 4 mg 2 cops al dia |
| Cicle 2 | = cicle 1 + Aprepitant 125mg | DXT 4mg/dia + Aprepitant 80mg/dia |

: Ondansetron 8mg IV/VO, dolasetron 100mg IV/VO, granisetron 1mg IV o 2mg VO

Objectiu:

- **Primari:** % de pacients amb control complet (No emesis no nausees, ni utilització de medicació de rescat) durant les 120h posteriors a rebre QT.
- **Secundari:** % de pacients amb control complet en fase aguda (<24h), retardada (24-120h) i resposta completa (no emesis ni medicació de rescat)

| | Cicle 1 | Cicle 2 |
|--------------------|----------|-----------------------|
| Nº pacients | 47 | 34 |
| Control complet | 8 (19%) | 7 (21%) |
| Resposta completa | | |
| - Global | ---- | 13 (38%) |
| - Aguda | 11 (32%) | 23 [†] (68%) |
| - Retardada | 4 (12%) | 15 [‡] (44%) |
| No vòmits | 38% | 79 [†] % |
| No nàusees | 0% | 21% |
| No nàusees severes | 12% | 3% |

†: p=0.01; ‡: p=0.02

5.2.b Evaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats

QUIMIOTERÀPIA ALTAMENT EMATÒGENA

El tractament recomanat per al tractament de la **emesis aguda** en quimioteràpia altament emetògena és la combinació de dexametasona 20mg i un antagonista 5-HT₃ el dia 1. L'eficàcia d'aquest règim antiemètic és independent del antagonista 5-HT₃ utilitzat sempre i quan s'utilitzin les dosis que es consideren equivalents. Cal destacar que en els diferents estudis s'utilitzen 32mg d'ondansetron, mentre que en el nostre centre està protocolitzada la dosi de 0,15mg/Kg.

Per altra banda, actualment hi ha molta controvèrsia pel que fa a la combinació de dexametasona i un antagonista 5-HT₃ per al tractament de la **emesis retardada**, ja que diferents estudis demostren que la **incorporació d'un antagonista 5-HT₃** no sembla augmentar l'eficàcia respecte a dexametasona sola. Ara bé, segons el metanàlisis del Cancer Care Ontario es demostra un benefici clínic de la combinació

Metodològicament els dos estudis pivotals utilitzen únicament dexametasona els dies 2 – 4 post-quimioteràpia en el grup control, per al tractament de l' emesis retardada, mentre que en l'estudi d'Aapro et al, el grup control rep la combinació dexametasona més ondansetron x 4 dies. Actualment, en el nostre centre el tractament acceptat per l'emesis retardada és la combinació dexametasona 2 – 3 dies postQT i **metoclopramida** 2 – 5 dies postQT. A dia d'avui no hi ha cap estudi que compari l'eficàcia d'una branca amb aprepitant i dexametasona amb la combinació metoclopramida i dexametasona.

Altre àmbit de controvèrsia actual en l'emesis retardada és l'aportació del **palonosetró**, nou antagonista 5-HT₃ de recent comercialització. La més llarga semivida d'aquest fàrmac sembla que podria comportar una actuació en l'emesis retardada (Aapro et al, Ann Oncol en premsa). En aquest estudi fase III es compara palonosetró (0,25mg IV) vs ondansetró (32mg IV) amb i sense dexametasona per la prevenció de nausees i vòmits per QT altament emetògena (estudi de no inferioritat, n=447). Els resultats en el grup de malalts amb dexametasona en les dos branques mostren diferències estadísticament significatives en el global de resposta i en emesis retardada i no diferències en emesis aguda. Però, malauradament, no es disposa d'un estudi que compari l'aportació d'aprepitant vs palonosetró en emesis retardada.

QUIMIOTERÀPIA MODERADAMENT EMATÒGENA

El tractament recomanat per a prevenir l'emesis en quimioteràpia **moderadament emetògena** consisteix en l'associació de dexametasona 12 mg i un antagonista 5-HT₃ el dia 1. En el nostre centre s'utilitza ondansetron 8 mg. Aquesta dosi coincideix amb la utilitzada en l'estudi de Warr et al., mentre que la dosi de 20 mg dexametasona fou superior als 12 mg que s'utilitzen en el protocol del nostre centre.

Metodològicament aquest estudi inclou una població homogènia de pacients, així com una uniformitat dels estímuls ematogènics. Cal destacar alhora la baixa proporció de pacients amb resposta completa (42%) en el grup control comparada amb l'obtinguda en altres estudis. Aquest fet s'explica per la alta proporció de dones incloses en l'estudi i alhora explica la utilització d'ondansetron els dies 2 i 3 post-quimioteràpia.

TRACTAMENT REFRACTARI

Per analitzar la validesa dels resultats de l'estudi Aapro s'ha de tenir en compte que les alternatives en emesis refractària només són avaluades en estudis fase II i amb baix n° de malalts. Entre les diferents alternatives es descriuen a la literatura a més del aprepitant, el canvi de setró, antagonistes dopaminèrgics, benzodiacepines, fenotiazines o derivats cannabinoides. També és desconegut l'aportació que en aquest escenari pot aportar el palonosetró.

5.3 Evaluació de fonts secundàries.

S'han trobat actualitzacions recents de 2 guies internacionals d'antiemètics. :

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)

| | QT ALTAMENT EMETÒGENA | QT MODERADAMENT EMETÒGENA |
|--------------|--|---|
| ASCO | Cisplati i altres Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT | AC Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT No AC Emesi aguda: AS + DXT Emesi retardada: AS o DXT |
| NCCN | Cisplati $\geq 50\text{mg/m}^2$ i altres (AC) Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT | Emesi aguda: AS + DXT (seleccionar pacients per afegir aprepitant) Emesi retardada: A + DXT o DXT + AS + MTC |
| MASCC | Cisplati i altres Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT | AC Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A o DXT No AC Emesi aguda: AS + DXT Emesi retardada: DXT (1 ^a elecció) o AS |

A: Aprepitant; AS: antagonistes 5-HT₃; DXT: dexametasona

6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Segons la fitxa tècnica, el perfil de seguretat s'avaluà en aproximadament 3.800 pacients. Les reaccions adverses descrites como a freqüents ($>1/100$, $<1/10$) foren anorèxia, cefalea, mareig, singlot, restrenyiment, diarrea, dispèpsia, astènia/cansament, augment de ALT i de AST.

La incidència d'efectes adversos relacionats amb el fàrmac d'estudi fou similar entre els grups tractats amb aprepitant i el grups control. La següent taula mostra un resum de les reaccions adverses més comuns comunicades fins 14 dies després del tractament.

| Proporció de pacients | Poli-Bigelli | Hesketh | Warr 2004 | Warr 2005 |
|--|--|--|--|--|
| | Control (n=285) vs Intervenció (n=282) | Control (n=264) vs Intervenció (n=261) | Control (n=550) vs Intervenció (n=544) | Control (n=428) vs Intervenció (n=438) |
| Amb reaccions adverses | 14.4 19.5 | 11.0 14.6 | 13 17 | 19.6 21.5 |
| Amb discontinuació del tractament degut a reaccions adverses | 5.3 7.1 | 8.0 5.3 | 6 8 | 1.2 1.6 |
| Amb reaccions adverses més comuns: | | | | |
| Anorèxia | 14.0 15.2 | | 9 10 | |
| Astènia/Fatiga | 14.0 18.4 | 9.5 17.2 | 12 18 | |
| Restrenyiment | 12.3 12.4 | 12.1 8.0 | 12 10 | 18 12.3 |
| Diarrea | 10.5 12.1 | | 7 10 | |
| Mal de cap | 11.6 | | | |

| | | | | |
|-----------|------|------|----|-----|
| | 9.9 | | | |
| Nàusees | 14.4 | 8.7 | 12 | |
| | 14.5 | 10.7 | 13 | |
| Vòmits | 12.6 | | | |
| | 8.9 | | | |
| Singlot | | 6.8 | 6 | |
| | | 13.8 | 11 | |
| Dispèpsia | | | | 4.9 |
| | | | | 8.4 |

La incidència de febre neutropènica en els estudis amb quimioteràpia altament emetògena en el règim d'aprepitant fou lleugerament superior al grup control (3.1% vs 2.9%), mentre que, en quimioteràpia moderadament emetògena (Warr 2005), la incidència fou igual en ambdós grups (2.1% vs 2.1%). No sembla existir relació entre la incidència d'infeccions i l'ús d'aprepitant.

6.4 Precaucions d'ús

Precaucions

- Insuficiència hepàtica: No existeixen dades suficients en pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh 7-8) i no n'hi ha en insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh ≥ 9)
- Insuficiència renal: No es necessari ajustar dosi, així com tampoc en hemodiàlisis.
- Medicaments metabolitzats principalment a través de CYP3A4, durant i fins a 2 setmanes després de finalitzar el tractament amb aprepitant.
- Aprepitant es pot comportar com a inhibidor moderat o inductor de CYP3A4 (apartat de contraindicacions i interaccions). També és inductor de CYP2C9.
- No es necessari l'ajust de dosis en ancians.
- No es recomana l'ús en menors de 18 anys ni en lactància.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients.
- No administrar conjuntament amb pimizida, terfenadina, astemizol o cisaprida.

Interaccions

- **Corticoides:** La dosi de dexametasona oral s'ha de reduir un 50%. Cal reduir també la dosi de metilprednisolona iv i oral en un 25 i un 50% respectivament.
- **Antineoplàsics:** Especialment aquells que son metabolitzats per el CYP3A4 (etoposid, vinorelbina, paclitaxel i docetaxel).
- **Benzodiazepines:** Poden augmentar les concentracions plasmàtiques de midazolam i altres benzodiazepines (alprazolam, triazolam)
- **Warfarina:** Monitoritzar el temps de protrombina
- **Anticonceptius orals:** Durant el tractament i fins dos mesos després de la última dosi d'aprepitant es recomana utilitzar mètodes anticonceptius alternatius o de reforç.
- L'administració de fàrmacs que són **inductors enzimàtics del CYP3A4** (rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) disminueixen les concentracions plasmàtiques; per altra banda els **inhibidors enzimàtics** (ritonavir, ketoconazol, claritromicina, telitromicina) augmenten les concentracions d'aprepitant

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Cost tractament / mes i cost del tractament anual. Cost incremental.

□ QUIMIOTERAPIA ALTAMENT EMETÒGENA

A l'hora d'avaluar l'impacte econòmic s'ha tingut en compte els règims antiemètics utilitzats en els dos estudis pivotals i el NNT obtingut en l'estudi que els engloba

| Comparació de costos del tractament amb el règim aprepitant i control | | |
|---|------------|---------|
| | Aprepitant | Control |
| Cost/cicle (€) | 76,83 | 20,63 |
| NNT | 5 | |
| Cost incremental/cicle (€) | +56,02 | |
| Cost eficàcia incremental/cicle (€) | + 280,1 | |

Dones

Homes

| Comparació de costos del tractament amb el règim aprepitant i control | | |
|---|------------|---------|
| | Aprepitant | Control |
| Cost/cicle (€) | 76,83 | 20,63 |
| NNT | 2,5 | |
| Cost incremental/cicle (€) | +56,02 | |
| Cost eficàcia incremental/cicle (€) | + 112,04 | |

| Comparació de costos del tractament amb el règim aprepitant i control | | |
|---|------------|---------|
| | Aprepitant | Control |
| Cost/cicle (€) | 76,83 | 20,63 |
| NNT | 10,7 | |
| Cost incremental/cicle (€) | +56,02 | |
| Cost eficàcia incremental/cicle (€) | + 599,4 | |

□ QUIMIOTERÀPIA MODERADAMENT EMETÒGENA

| Comparació de costos del tractament amb el règim aprepitant i control | | |
|---|------------|---------|
| | Aprepitant | Control |
| Cost/cicle (€) | 65,99 | 14,55 |
| NNT | 9 | |
| Cost incremental/cicle (€) | +51,44 | |
| Cost eficàcia incremental/cicle (€) | +462,97 | |

7.2.b-Cost-efectivitat: estudis publicats

Recentment es va presentar un estudi al congrés de l'ASCO 2005. Moore et al. comparen 3 règims antiemètics diferents:

- Corticoide + antagonista 5-HT₃
- Corticoide + antagonista 5-HT₃ + Aprepitant
- Corticoide + antagonista 5-HT₃ + Aprepitant (només inclòs si previa nàusees o vòmits).

Seguint un model de Markov s'analitzen els anys de vida ajustats per qualitat (QALYs) per tal de fer una comparació cost-efectiva. Segons els resultats obtinguts, el cost-eficàcia incremental dels dos règims que inclouen aprepitant són 172,789\$/QALY i 160,236/QALY, respectivament. Després d'un anàlisi univariant, es considera que la incorporació d'aprepitant en l'esquema antiemètic és cost efectiu a un cost de 94\$.

L'ús de forma sistemàtica d'aprepitant com antiemètic **no és cost efectiu**. És necessari detectar quins són els pacients que realment es poden beneficiar de la triple teràpia antiemètica i si en aquests casos el seu ús és cost efectiu.

8.- AREA DE CONCLUSIONS.

8.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

- Aprepitant és un fàrmac amb un nou mecanisme d'acció (antagonista del receptor NK1) diferent dels fàrmacs que fins ara disposavem per la profilaxi de l'emesis induïda per QT

Eficàcia

- Aprepitant mostra ser actiu en la profilaxi de la emesis induïda pe QT, principalment amb un patró d'activitat en la fase retardada
- En QT **altament emetògena**
 - Els resultats mostren diferències estadísticament significatives en la tasa de resposta global com separatament la fase aguda i la retardada
 - L'eficàcia s'estudia en 3 assaigs clínics fase III en el que en tots la QT és **CDDP>70mg/m2**, això limita l'aplicabilitat dels resultats a aquesta QT, i no es pot extrapolar a altres QT altament emetitzants
 - Limita la validesa dels estudis que amb l'anàlisi específic de l'emesis retardada, en cap dels estudis s'ha inclòs en el grup control la **metoclopramida**. Només en l'estudi d'Aapro, que és una presentació a congrés, compara amb l'associació de dexametasona amb ondansetró en la fase retardada. Com ja s'ha indicat la incorporació del setró és un àmbit de discussió
 - Davant de la comercialització recent de **palonosetró**, un setró amb semivida més llarga i també amb un patró d'activitat diferenciat en emesis retardada, limita la decissió la no existència d'estudis de comparin
- En QT **moderadament emetògena**
 - El resultat de l'estudi mostra diferències estadísticament significatives en la tasa de resposta global i en la fase aguda, però no en la fase retardada
 - L'eficàcia s'estudia només en la QT tipo AC i no es pot extrapolar a altres QT moderadament emetògenes
 - Limita la validesa de l'estudi que amb l'anàlisi específic de l'emesis retardada no s'ha inclòs la dexametasona en el grup control
- En emesis refractaria
 - Ni amb aprepitant ni en la resta d'opcions terapèutiques es disposa d'assaigs clínics fase III

Seguretat

- L'aprepitant es pot considerar un fàrmac segur.
- El punt dèbil són les interaccions al ser un fàrmac que es metabolitza extensament a nivell hepàtic, principalment pel CYP3A4 i en menor proporció per CYP1A2 i CYP2C19. La possibilitat d'interacció amb els fàrmacs antineoplàssic administrats concomitantment és la més preocupant, encara que les dades de toxicitat avaluades en els estudis no mostren diferències clíniques vs el grup control. També es requereix precaució amb la resta de medicaments que el malalt estigui utilitzant de manera crònica.
- La utilització en situació d'insuficiència hepàtica, degut a la no existència d'estudis en aquesta situació, també requereix precaució

Costos

- El cost del tractament és elevat, sobre tot si es considera un fàrmac no principal sinó adjuvant al tractament quimioteràpic
- L'estudi de cost-efectivitat incremental mostra que en QT altament emetògena és raonable, i inclús molt favorable en grups de risc com les dones, però en canvi en moderadament emetògena ja es més qüestionable

La proposta dels autors de l' informe es:

Aprovació amb restriccions:

- Prevenció de nàusees i vòmits associats a quimioteràpia d'alt poder emetògen, definida com CDDP > 70mg/m²
- Aprovació pendent de:
 - Avaluar en la pròxima reunió de la Comissió Farmacoterapèutica el fàrmac palonosetró
 - Constitució un Grup de Treball per desenvolupar una Guia Clínica de l'emesis d'aplicació en tot l'ICO

No aprovació en prevenció de nàusees i vòmits associats a quimioteràpia de moderat poder emetògen.

L'aprovació en emesis refractària quedaria pendent de la definició de la GPC.

9.- BIBLIOGRAFIA.

- Ficha Técnica Aprepitant.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2004.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F; 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 Jun 15;97(12):3090-8.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ; 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 Nov 15;21(22):4112-9
- de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4105-11. Epub 2003 Oct 14.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, 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 Apr 20;23(12):2822-30.
- M. S. Aapro, H. J. Schmoll, S. Poli-Bigelli, K. Jordan, J. von Pawel, H. Giezek, T. Ahmed, C. Y. Chan. Comparison of aprepitant combination regimen with 4-day ondansetron + 4-day dexamethasone for prevention of acute and delayed nausea/vomiting after cisplatin chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 8007.
- M.S. Aapro, SM Grunberg, GM Manikhas, G Olivares, T Suarez, SA Tjulandin, LF Bertoli, F Yunus, B Morrica, F Lordick, A Macciocchi. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* en prensa
- P. J. Hesketh, J. Younger, R. Sanjay, B. Trainor, P. Sanz-Altamira, M. Krentzin, M. Hayden, A. M. Hesketh. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide (AC). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 8618
- C. Bokemeyer, K. Oechsle, M. R. Mueller, J. T. Hartmann, L. Kanz. Aprepitant as salvage therapy in patients (pts) with chemotherapy (ctx)- induced nausea and emesis (n/v) refractory to prophylaxis with 5-HT₃-antagonists and dexamethasone (dexa). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 8166.
- S. G. Moore, J. W. Tumeo, S. Wojtanowski, C. R. Flowers. Assessing the cost-effectiveness of adding aprepitant to the ASCO standard for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 6009
- Cancer Care Ontario: use of 5-HT₃ receptor antagonist in patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy. http://www.cancercare.on.ca/df/pebc12_3f.pdf
- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2006 Jan;17(1):20-8. Epub 2005 Nov 28.
- American Society of Clinical Oncology; Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2932-47. Epub 2006 May 22.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in oncology. Antiemesis v.2.2006. (www.nccn.org)
- Ficha Tècnica Aloxi

AVALUACIÓ: Conclusions finals

[Nota: complimentar després de finalitzar l' informe d' avaluació](#)

Data d' avaluació per la CFT: xx/xx/xx

Data de notificació: xx/ xx/xx

“Decisió adoptada per la CFT” :

En cas de condicions d' ús o restriccions, indicar:

