

FOSAPREPITANT

Prevenció de nàusees i vòmits aguts i retardats associats a QT altament emètica basada en cisplatí.

(Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 21/11/2011

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

Fàrmac: Fosaprepitant

Indicació clínica sol·licitada: Prevenció d'emesis aguda i retardada per quimioteràpia altament emètica basada en cisplatí en adults.

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

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Fosaprepitant

Nom comercial: Ivemend

Laboratori: Merck Sharp Dohme

Grup terapèutic: Denominació: Altres antiemètics; Codi ATC: A04AD12

Via d' administració: Intravenosa.

Tipus de dispensació: H (Hospitalari).

Via de registre: EMEA (centralitzat) 2008

| Presentacions i preu | | | |
|---------------------------|--------------------|---------------|-------------------|
| Forma farmacèutica i dosi | Envàs de x unitats | Codi nacional | Cost per unitat * |
| Vial iv | 150 mg | 665878 | 56,02 euros |

* preu de facturació segons Nomenclator CatSalut

4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Fosaprepitant és un profàrmac d'aprepitant que s'administra per via endovenosa el primer dia del cicle de quimioteràpia. Es transforma ràpidament al fàrmac actiu: aprepitant. Aprepitant és un antagonista selectiu dels receptors NK-1 de la substància P, que té un poder altament emètic. Aquests receptors es troben en el centre del vòmit a nivell del sistema nerviós central.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

AEMPS, EMEA ((2008 presentació 115 mg i 2010 presentació 150mg) i FDA

Prevenció de nàusees i vòmits associats a quimioteràpia d'alt i moderat poder emètic basada en cisplatí, en adults.

***Fosaprepitant no té la indicació en prevenió de nàusees i vòmits post quirúrgics*

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

IVEMEND 150 mg s'administra com una perfusió durant 20-30 minuts només el dia 1, iniciada aproximadament 30 minuts abans de la quimioteràpia IVEMEND s'ha d'administrar amb un corticosteroide i un antagonista 5-HT₃ d'acord a les següents taules:

Pauta d'administració amb QT altament emètica:

| | 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 |

Dexametasona s'administra 30 minuts abans de la quimioteràpia el dia 1 i pel matí dels dies 2 a 4. També s'administrarà per la nit els dies 3 i 4.

Ondansetrón s'administra per via intravenosa 30 minuts abans de la quimioteràpia el dia 1.

Pauta d'administració amb QT moderadament emètica:

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

Dexametasona s'administra 30 minuts abans de la quimioteràpia el dia 1
S'administrarà **una capsula de 8 mg d'ondansetrón** de 30 a 60 minuts abans de la quimioteràpia i 8 hores després de la primera dosi el dia 1.

Ús en poblacions especials:

- No hi ha dades sobre l'eficàcia i seguretat en pacients < 18 anys
- Els pacients de >65 anys no requereixen ajustament de dosi
- No cal ajustament de dosi en pacients amb insuficiència renal ni amb nefropatia sotmesos a hemodiàlisis.
- No cal ajustament de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. Existeixen dades limitades en pacients amb insuficiència hepàtica moderada i no existeixen dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu.

4.4 Farmacocinètica.

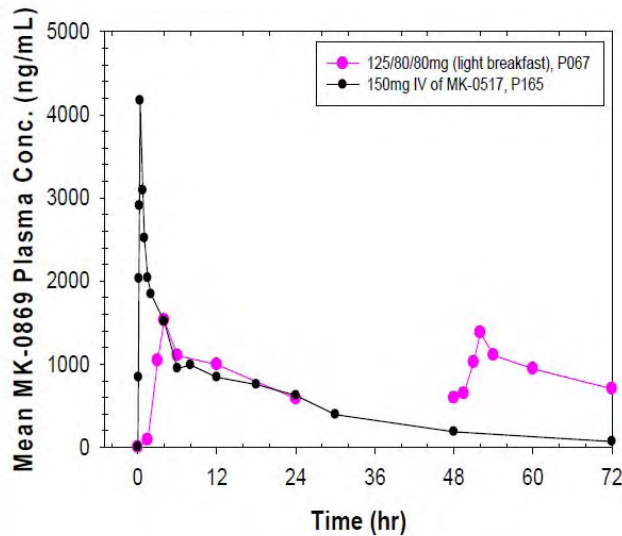
La conversió de fosaprepitant a aprepitant es pot produir en múltiples teixits. Després de la seva administració endovenosa, el fosaprepitant es metabolitza ràpidament a aprepitant. Les concentracions plasmàtiques de fosaprepitant estan per sota dels nivells quantificables als 30 minuts de completar la perfusió.

Els nivells plasmàtics d'aprepitant assolits després d'una sola infusió de 30 min de 150 mg de fosaprepitant, permeten que el 90% dels receptors NK1 romanguin bloquejats el tercer dia post infusió.

Es disposa de les dades de bioequivalència entre la dosi endovenosa de 150 mg amb la pauta oral de 125/80/80 mg.

L'exposició durant les 4 hores després de l'administració de fosaprepitant 150 mg és major que després de l'administració de 125 mg oral, amb aproximadament una C_{max} entre 2,5-3 vegades superior. Posteriorment els perfils de concentració temps són similars entre fins a l'administració de la segona dosi de fosaprepitant iv.

Figura 1: concentracions (ng/ml) promig d'aprepitant en plasma respecte el temps amb una dosi única endovenosa de 150 mg de fosaprepitant i l'esquema 125/80/80 mg d'aprepitant.



*El Gràfic de l'esquema oral de 125/80/80 mg aprepitant no mostra el dia 2 ja que no es va mesurar els nivells d'aprepitant d'aquell dia.

5.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

A banda dels assaigs de bioequivalència, s'ha realitzat un assaig clínic de fase III de no inferioritat, en el què es compara la eficàcia i seguretat d'una dosi única de 150 mg de fosaprepitant+ corticoide+ anti 5HT3, envers al règim de tres dies d'aprepitant oral: estudi P017L1

ESTUDI EASE (Grunberg et al)

Característiques: EC fase III de no inferioritat. Randomitzat, Doble cec, grup control actiu, grups paral·lels.

Pacients: Es van aleatoritzar 2.322 pacients (1147 fosaprepitant/ondansetron i dexametasona i 1175 aprepitant, ondansetron i dexametasona)

Criteris d'inclusió: pacients > de 18 anys amb algun tumor sòlid maligne, programats para rebre el primer cicle de QT amb cisplatí a dosis ≥ 70 mg/m².

Criteris d'exclusió: esquemes amb més d'un dia de cisplatí en un mateix cicle, haver rebut QT alta o moderadament emètica durant els 6 dies previs o durant els 6 dies posteriors a la infusió de cisplatí.

Esquemes emprats:

- **grup actiu:** fosaprepitant (150 mg IV dia 1) + ondansetron (32 mg IV dia1) + dexametasona (12 mg el dia 1, 8 mg el dia 2, i 16 mg els dies 3 i 4).

- **grup control:** aprepitant (125 mg via oral el dia 1 i 80 mg dies 2 i 3) + ondansetron (32 mg IV dia1) + dexametasona (12 mg el dia 1, 8 mg el dia 2, i 16 mg els dies 3 i 4).

Variables principals:

Resposta completa Global: absència de vòmits i no necessitat de teràpia de rescat en les 120 hores posteriors a l'inici del cisplatí

Reaccions adverses relacionades amb la infusió: flebitis, dolor, eritema o induració severes.

Variables secundàries:

Resposta completa a la fase retardada: no aparició de vòmits i no necessitat de teràpia de rescat en les 25-120 hores posteriors a l' inici del cisplatí

Resposta completa a la fase aguda: no aparició de vòmits i no necessitat de teràpia de rescat en les 24 hores posteriors a l' inici del cisplatí.

Absència de vòmits global: en les 120 hores posteriors a l' inici del cisplatí

Mètodes estadístics:

El marge de no inferioritat predefinit va ser del 7%. Es van realitzar dos tipus d'anàlisi:

FAS (Full Analysis Set): va incloure pacients que van rebre almenys una dosi del tractament en estudi, van rebre cisplatí i van tenir almenys una avaluació de la eficàcia post-tractament.

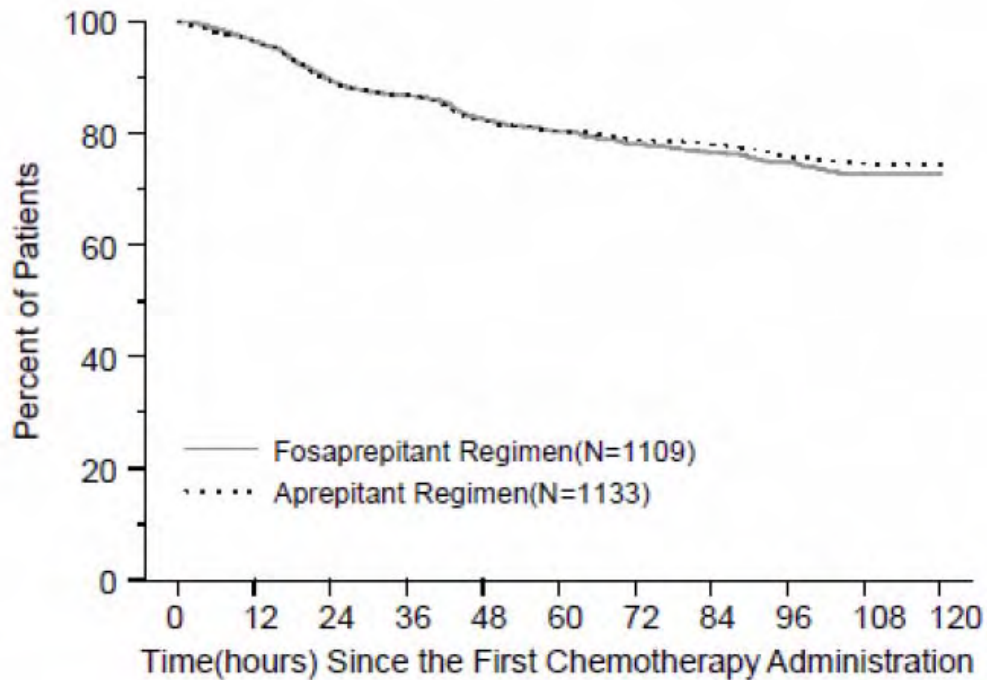
PP (Per Protocol): excloent als pacients amb importants desviacions del protocol que podien afectar substancialment els resultats d'eficàcia.

Població: Es van incloure a l'anàlisi FAS a 2.247. D'aquests, 2.203 es van incloure a l'anàlisi PP.

Els resultats de l'estudi s'indiquen a la següent taula:

| | Fosaprepitant | Aprepitant | RAR |
|---------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Resposta Completa Global | 71,9 (69,1-74,5) | 72,3 (69,6-74,9) | -0,4% (-4,1-3,3) |
| RC en fase aguda | 89,0 (87-90,8) | 88 (85,9-89,8) | 1,1 (-1,6-3,8) |
| RC en fase retardada | 74,3 (71,6-76,9) | 74,2 (71,6- 76,8) | 0,1 (-3,5-3,7) |
| Absència de vòmits global | 72,9 (70,2-75,5) | 74,6 (71,9-77,1) | -1,7 (-5,3-2,0) |

Figura 2. Temps fins al primer episodi de vòmit des de l'inici de la quimioteràpia



Amb aquests resultats es demostra la no inferioritat del regim antiemètic de fosaprepitant 150 mg i.v respecte aprepitant oral.

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

- El disseny de l'estudi P017L1 és de no inferioritat i es considera adequat.
- Els dos braços de tractament es consideren ben balancejats.
- L'estudi pivotal de fosaprepitant es va dur a terme en una població d'estudi similar a la sol·licitud d'aprepitant i que havien rebut tractaments amb esquemes basats en platí.
- Val a dir que com en l'estudi d'aprepitant no es permetien esquemes de quimioteràpia moderada o altament emètics durant els 6 dies posteriors a la infusió de cisplatí.
- Es considera que en l'anàlisi per ITT i per PP s'assoleix l'objectiu de no-inferioritat de fosaprepitant respecte aprepitant i es considera que la possible diferència del 4% es considera clínicament insignificant. També es consideren assolides les variables secundàries d'eficàcia.
- Es va predefinir el marge de no inferioritat en base al qüestionari específic per a emesi i nàusees, autoadministrat i validat FLIE (Functional Living Index-Emesis). No es van observar diferències globals en l'impacte en les activitats de la vida diària de les nàusees i vòmits induïts per la quimioteràpia. Malgrat això, es va observar tendència cap a un empitjorament dels episodis de vòmits amb fosaprepitant.
- Es disposa d'estudis de bioequivalència entre ambdós fàrmacs.

5.3 Avaluació de fonts secundàries.

- **Guies NCCN 2011** : Recomanen (categoria 1 i 2A) l'ús de fosaprepitant 150 mg i.v en combinació amb un antagonista serotoninèrgic i un corticoide, en la prevenció de la emesi aguda i retardada induïda per quimioteràpia altament emètica i pels esquemes que continguin antraciclina i ciclofosfamida. Per a la resta d'esquemes classificats com moderadament emètics, plantegen com a opció (categoria 2A) l'addició de fosaprepitant a un anti 5HT3 i un corticoide.
- **GUIA CLÍNICA DE LA PREVENCIÓ I TRACTAMENT DE LES NÀUSEES I VÒMITS ASSOCIATS A LA QUIMIOTERÀPIA**: Segons el document de consens a nivell de l'ICO, l'ús d'aprepitant està indicat en els següents casos:

PREVENCIÓ DE NÀUSEES I VÒMITS INDUÏTS PER QT ALTAMENT EMÈTIQUES-QT QUE INCLOU CISPLATÍ DOSI ÚNICA (>70mg/m²) AMB FACTORS DE RISC.

Es poden beneficiar de la incorporació d'aprepitant dins l'esquema antiemètic, per presentar algun dels següents factors de risc:

- Dona
- No història d'alcoholisme
- Edat < 50 anys
- Radioteràpia abdomino-pèlvica concomitant

Dia 1: Aprepitant 125mg oral + ondansetrón 32mg iv + dexametasona 12mg oral

Dia 2 i 3: Aprepitant 80 mg oral + dexametasona 8 mg oral

Dia 4: Dexametasona 8mg oral

PREVENCIÓ DE NÀUSEES I VÒMITS INDUÏTS PER QT MODERADAMENT EMÈTIQUES- TRACTAMENT REFRACTARI AMB QT QUE INCLOU ANTRACICLINES + CICLOFOSFAMIDA

Els pacients que malgrat el tractament antiemètic corresponent experimentin nàusees i/o vòmits es pot modificar el tractament en els successius cicles de QT per intentar disminuir la incidència d'aquestes:

Dia 1: Aprepitant 125mg oral + dexametasona 12 mg oral + ondansetrón 8mg (x 2 dosis)

Dia 2 i 3: Aprepitant 80 mg oral

- **Scottish Medicines Consortium**: El SMC recomana l'ús de fosaprepitant per a la prevenció de nàusees i vòmits aguts i retardats associats a l'ús de quimioteràpia altament emètica basada en cisplatí en adults. No recomana en canvi el seu ús amb l'ús de quimioteràpia moderadament emètica.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

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

Donat que fosaprepitant es converteix en aprepitant, s'espera que amb fosaprepitant es produeixin les reaccions adverses associades a aprepitant. Les reaccions adverses descrites com a freqüents amb aprepitant són anorèxia, cefalea, mareig, singlot, restrenyiment, diarrea, dispèpsia, astènia/cansament, augment de ALT i AST. En l'estudi P017L1 la incidència d'astènia, singlot, cefalea i diarrea va ser menor amb Fosaprepitant, mentre que la incidència de constipació i de molèsties en el punt d'injecció va ser més elevada

Les reaccions adverses notificades en pacients que estaven rebent fosaprepitant en estudis clínics o després de la comercialització i que no es van notificar amb aprepitant, bàsicament són degudes a reaccions locals en el punt d'injecció: rubor, tromboflebitis (predominantment,

tromboflebitis en el lloc de la perfusió), eritema, dolor, pruit, enduriment en el punt de la perfusió. També es van notificar reaccions d'hipersensibilitat immediata que inclouen rubor, eritema i dispnea (freqüència no establerta)

Globalment es considera que el perfil de seguretat de fosaprepitant és adequat.

6.3 Fonts secundàries de seguretat

Les dades disponibles post comercialització indiquen que la infusió de fosaprepitant s'associa a reaccions d'hipersensibilitat, majoritàriament lleus (FDA Safety warnings, març 2010).

6.4 Precaucions d'ús

Utilitzar amb precaució en pacients que estiguin rebent de forma concomitant principis actius metabolitzats principalment a través del CYP3A4 i amb un rang terapèutic estret, tals com ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil i quinidina.

A més, cal actuar amb especial precaució quan s'administri de forma conjunta amb irinotecà donat que la combinació pot provocar un augment de la toxicitat.

Cal evitar l'administració concomitant de fosaprepitant amb principis actius que siguin potents inductors de l'activitat del CYP3A4 (per exemple, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital), donat que la combinació pot provocar un descens en les concentracions plasmàtiques d'aprepitant.

Tanmateix cal tenir especial precaució quan s'administri fosaprepitant de forma concomitant amb principis actius que siguin inhibidors de l'activitat del CYP3A4 (per exemple, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona i inhibidores de la proteasa), donat que la combinació s'espera que provoqui un augment de les concentracions plasmàtiques d'aprepitant.

L'administració conjunta d'aprepitant oral amb warfarina dona lloc a una disminució del temps de protrombina. En pacients en tractament crònic amb warfarina, cal vigilar estretament l'INR 2 setmanes després de l'ús de fosaprepitant.

Preparació:

Instruccions de reconstitució i dilució d'IVEMEND 150 mg:

1. Injectar 5 ml de solució per injecció de clorur sòdic 9 mg/ml (SF0,9 %) dins del vial. Assegurar que la solució per injecció SF 0,9 % s'afegeix al vial al llarg de la paret del mateix per evitar que es formi espuma. Moure el vial amb cura. Evitar afegir i agitar la solució per injecció de clorur sòdic 0,9 % dins del vial.
2. Preparar una bossa de perfusió que contingui 145 ml de solució per injecció de SF 0,9 % (per exemple, traient 105 ml de solució per injecció de clorur sòdic 9 mg/ml (0,9 %) d'una bossa de perfusió de 250 ml de per injecció de clorur sòdic 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Retirar el volum complet del vial i transferir-lo dins de la bossa de perfusió que conté 145 ml de solució per injecció de clorur sòdic 0,9 % per obtenir un volum total de 150 ml. Invertir delicadament la bossa 2-3 vegades. La solució final reconstituïda i diluïda és estable durant 24 hores a 25°C. Cal realitzar una inspecció visual dels medicaments parenterals abans de ser administrats per comprovar si hi ha presència de partícules o decoloració. L'aspecte de la solució reconstituïda és el mateix que l'aspecte del diluent empleat.

7. AREA ECONÓMICA

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

Actualment l'ús d'aprepitant es fa d'acord als criteris descrits al Guia Clínica de la Prevenció i Tractament de les Nàusees i Vòmits associats a la Quimioteràpia de l' Institut Català d'Oncologia (Agost 2007). El cost de fosaprepitant és el mateix que d'aprepitant i per tant no suposa cap cost incremental.

7.2.b-Cost-efectivitat: estudis publicats

No es disposa d'estudis econòmics de fosaprepitant

7.4.- Cost incremental

| Indicació | Cost/ cicle fosaprepitant | Cost/ cicle aprepitant | Cost incremental |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------|
| Altament emetitzant/ Refractaris | 56,02€ | 56,02€ | 0€ |

9. BIBLIOGRAFIA

- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
- Informe de Evaluación GENESIS de la CFT Hospital Universitario de Guadalajara (6/2011)
- Fitxa tècnica d'IVEMEND®. Disponible a www.agemed.es.
- Assessment report IVEMEND® (EPAR) EMA/559664/2010 de IVEMEND®. www.ema.europa.eu
- Medical review NDA 22-023Emend™ www.fda.gov
- 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.
- Colon-Gonzalez F, Kraft WK. Pharmacokinetic evaluation of fosaprepitant dimeglumine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 Oct;6(10):1277-86.
- Langford P, Chrisp P. Fosaprepitant and aprepitant: an update of the evidence for their place in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Core Evid*. 2010 Oct 21;5:77-90.
- NCCN Guidelines Version 3.2011. Antiemesis. <http://www.nccn.org/index.asp>.