

Aprepitant

Prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

Fecha: Julio de 2006

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Aprepitant

Indicación clínica solicitada: Prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

Autores/revisores: Carmen Martínez Díaz, Olatz Olariaga Sarasola. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Oncólogo

Servicio: Oncología Médica

Justificación de la solicitud: (según alegación del solicitante).

Actualmente se utilizan los setrones (ondansetrón, granisetrón), antagonistas de la serotonina, que actúan a través de los receptores 5-HT₃, asociados a un corticoide. Los setrones son eficaces en la fase aguda (considerada como en las primeras 24h desde la administración de la quimioterapia), pero de dudosa utilidad en la fase retrasada (desde las 24h hasta 120h tras la administración de la QT), no habiendo evidencias clínicas ni consideraciones de coste efectividad para justificar el uso de los antagonistas 5-HT₃ más allá de las 24h post quimioterapia^a.

Considerando que las náuseas y los vómitos inducidos por QT son un problema aún por resolver^b, los estudios clínicos muestran que Aprepitant en la fase aguda aumenta la eficacia de los antagonistas 5-HT₃ y esteroides al conseguir un control óptimo de las náuseas/vómitos, con diferencias estadísticamente significativas^c. En la fase diferida sustituye a los antagonistas 5-HT₃ (utilizados frecuentemente durante 3-5 días) en QT muy emetógena^d y a los antagonistas 5-HT₃ y a los esteroides en QT moderadamente emetógena^e.

La evidencia de estos estudios clínicos son de grado IA: un régimen profiláctico que incluye Aprepitant, mejorando el control de las náuseas/vómitos por QT de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante (un 20% absoluto más de pacientes controlados, NNT=5) respecto al tratamiento estándar, mejorando la calidad de vida del paciente y con un perfil de tolerabilidad y seguridad favorable.

La eficacia de Aprepitant se extiende desde la fase aguda y es especialmente marcada en la fase diferida.

Indicaciones solicitadas:

- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y retrasados que se asocian con quimioterapia altamente emetógena basada en el cisplatino.
- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y retrasados que se asocian con quimioterapia moderadamente emetógena.”

^aGelling, J Clin Oncol 2005; 23:1289-1294. ^bAranda et al., Expert Rev Anticancer Ther 2005;5(6):963-972. ^cWarr et al. Eur J Cancer 2005;41:1278-1285. ^dAapro et al. J Clin Oncol 2005;23:16S:730s. ^eWarr et al. J Clin Oncol 2005;23(12):2822-2830.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Aprepitant

Nombre comercial: Emend®

Laboratorio: MSD

Grupo terapéutico. Denominación (aprobación EMEA): Antieméticos y antináusea. Código ATC: A04A. Denominación (B.O.T.): Otros antieméticos. Código ATC: A04AD.

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: EMEA

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA (*)
1 cápsula (125mg)+2 cápsulas (80mg)	3 cápsulas	784140	No impacto en atención primaria	60,56 €

(*) Consideramos que el coste por unidad corresponde en este caso al precio de la presentación completa (incluye 3 cápsulas para administrar los días 1, 2 y 3 del tratamiento).

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción

Aprepitant (AP), es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana. Actúa a nivel del SNC atravesando la barrera hematoencefálica e impidiendo la unión de la sustancia P a dichos receptores. En consecuencia, se produce un bloqueo de las señales de náuseas y vómitos transmitidas por este neurotransmisor a nivel cerebral.

El efecto antiemético del Aprepitant se manifiesta tanto en la fase aguda como sobre la fase tardía de la emesis inducida por quimioterapia, postulándose en la actualidad, que la fase aguda 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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA por procedimiento europeo centralizado (12-11-2003):

- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino.
- Prevención de náuseas y vómitos asociados con quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena.

AEMyPS (22-12-2003):

- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino.
- Prevención de náuseas y vómitos asociados con quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena.

FDA:

- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino (27/03/2003).
- Prevención de las náuseas y los vómitos asociados con quimioterapia moderadamente emetógena (28/10/2005).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Aprepitant se administra durante 3 días como parte de un tratamiento combinado que incluye un corticoesteroide y un antagonista 5-HT₃. La dosis recomendada de Aprepitant es 125mg v.o. el día 1 y 80mg al día los días 2 y 3.

1) Régimen tras QT altamente emetógena:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant	125 mg	80mg	80mg	-
Dexametasona	12 mg v.o	8 mg v.o	8 mg v.o	8 mg v.o
Ondansetrón	32 mg i.v	-	-	-

* Aprepitant: 1 hora antes de QT el día 1 y por la mañana los días 2 y 3.

* Dexametasona: 30 minutos antes de QT el día 1 y por la mañana los días 2 a 4 (dosis elegida en función de las interacciones medicamentosas).

* Ondansetrón: 30 - 60 minutos antes de QT el día 1.

2) Régimen tras QT moderadamente emetógena:

	Día 1	Día 2	Día 3
Aprepitant	125 mg	80 mg	80 mg
Dexametasona	12 mg v.o	-	-
Ondansetrón	2 x 8 mg v.o	-	-

* Aprepitant: 1 hora antes de QT el día 1 y por la mañana los días 2 y 3.

* Dexametasona: 30 minutos antes de QT el día 1 (dosis elegida en función de las interacciones).

* Ondansetrón: 30-60 minutos antes y 8 horas después de la primera dosis el día 1

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5-HT₃ son limitados.

Puede tomarse con o sin alimentos, debiéndose tragar las cápsulas enteras.

Uso en condiciones especiales:

- 1- No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos, con insuficiencia renal o nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, con insuficiencia hepática leve, (datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y sin datos en insuficiencia hepática grave).
- 2- No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

4.3 Farmacocinética.

Es un fármaco con una larga vida media que permite la administración una vez al día.

Absorción: La biodisponibilidad oral absoluta media es de 59% para la cápsula de 125 mg y del 67% para la de 80 mg. La concentración plasmática máxima media (C_{max}), se alcanza aproximadamente a las 4 horas (T_{max}).

Distribución: Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (media de 97%). El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio (V_{dee}) es de aproximadamente 66 litros en el ser humano. Atraviesa la BHE.

Metabolismo: Se metaboliza extensamente hasta metabolitos débilmente activos, principalmente a través de CYP3A4 y con menor contribución a través de CYP1A2 y CYP2C19.

Eliminación: Los metabolitos resultantes se eliminan a través de orina y de excreción biliar en heces. La semivida terminal oscila entre 9-13 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Existe un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que compara dexametasona con dexametasona + metoclopramida en profilaxis de emesis retardada por quimioterapia altamente emetógena (cisplatino). El 48% de los pacientes experimentaron vómitos retardados con la combinación, frente a un 65% de los que recibieron dexametasona sola (diferencia estadísticamente significativa). El estudio concluye que la combinación dexametasona + metoclopramida es bien tolerada y más efectiva que dexametasona sola en control de la emesis tardía por cisplatino.

Para obtener las pautas estándares de los medicamentos disponibles con misma indicación, se han revisado las guías de práctica clínica y directrices publicadas, seleccionando los tratamientos de referencia antes de la incorporación de AP, con vistas a la correspondiente comparación frente al nuevo esquema propuesto.

Estas tablas representan el tratamiento estándar, especificando fármacos y dosis, según riesgo emetógeno y tipo de emesis:

Características comparadas con otros medicamentos similares				
POSOLOGÍA				
Nombre		Ondansetrón	Dexametasona	Metoclopramida
Presentación		Yatrox®	Fortecortin®	Primperan®
Riesgo emetógeno alto (nivel 4-5 de escala Hesketh)	Fase aguda	-0,15 mg/kg ó 8mg (8-12mg), (máx 32mg) i.v. 30-60 min antes de QT. -24mg v.o.	-20mg v.o ó v.i 30 min antes de QT	-
	Fase retardada	-8mg c/12 h v.o (días 2-5).	-8mg v.o c/12h (días 2-5)	-0,5 mg/kg ó 20-40mg i.v./oral administrados 2-4 veces al día durante 3 o 4 días.
Riesgo emetógeno moderado (nivel 3 de escala Hesketh)	Fase aguda	-0,15 mg/kg o 8 mg i.v. (30min antes de QT) -16mg v.o. (8mg c/12h).	-8-10 mg v.o ó v.i (30min antes de QT)	-
	Fase retardada	- 8 mg c/12h v.o. (días 2-4) postquimioterapia.	-4-8 mg v.o. c/12h días 2-3	-
Características diferenciales	Cada fármaco tiene distinto mecanismo de acción. La nueva terapia se adiciona al tratamiento estándar para mejorar la respuesta antiemética.			

TERAPIA ANTIEMÉTICA ESTÁNDAR (sin incluir APREMITANT)		
Riesgo emetógeno alto (nivel 4-5 de escala Hesketh)	Fase aguda	ANTAGONISTA 5-HT3 + CORTICOIDE
	Fase retardada	CORTICOIDE + METOCLOPRAMIDA ó CORTICOIDE + ANTAGONISTA 5-HT3 (*)
Riesgo emetógeno moderado	Fase aguda	ANTAGONISTA 5-HT3 + CORTICOIDE

(nivel 3 de escala Hesketh)	Fase retardada	CORTICOIDE ó ANTAGONISTA 5-HT3 (**)
--------------------------------	---------------------------	---

El papel de los antagonistas 5-HT3 en la emesis retardada es cada vez más discutible:

^(*) Las guías de antiemesis publicadas por la MASCC en el 2004 y por la ASCO en el 2006, no recomiendan el uso de antagonistas 5-HT3 asociadas al corticoide en la fase retardada de QT altamente emetógena. Por ello consideraremos como esquema de referencia la asociación del corticoide a metoclopramida.

^(**) La recomendación de la MASCC en el 2004, considera el uso del corticoide como esquema de elección en la fase retardada de riesgo emetógeno moderado.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Los resultados de la búsqueda realizada por CADIME sobre Aprepitant, incluía un total de 18 documentos de los cuales 10 eran ensayos clínicos relacionados con la eficacia y/o seguridad del fármaco.

De estos 10 ensayos iniciales, tres de ellos no fueron incluidos para análisis de resultados, pues su diseño consistía en una valoración, discusión y conclusión de estudios ya publicados^{1,2,3}:

- En uno de ellos se evalúa eficacia-seguridad, recopilando y revisando todo lo publicado sobre el fármaco a través de búsqueda en MEDLINE desde 1966 hasta 2004. Las referencias comprenden la ficha técnica del producto, algunos ensayos preliminares farmacocinéticos -farmacodinámicos y los dos ensayos del informe EPAR que serán analizados posteriormente².

- En el segundo, se incluyen todos los ensayos (fase I, fase II y fase III) publicados hasta la fecha sobre Aprepitant. Los ensayos fase III referenciados vuelven a ser los ensayos pivotaes utilizados en el informe EPAR y un estudio de valoración de calidad de vida a través del cuestionario "Functional Living Index-Emesis" (FLIE)³.

- En el último estudio vuelven a analizarse los resultados de los dos ensayos del informe EPAR⁴.

Otro de los ensayos encontrados, consistía en un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado sobre pacientes naive que recibían Cisplatino, que valoraba la eficacia antiemética de 3 pautas de tratamiento, en función del control de la emesis y la necesidad de tratamiento rescate tanto en emesis aguda como en retardada de los pacientes asignados a cada grupo⁵:

- Aprepitant (100 mg i.v.) día 1 + Dexametasona (20 mg i.v.) día 1 + placebo días 2-5.
- Aprepitant (100 mg i.v.) día 1 + Dexametasona (20 mg i.v.) día 1 + Aprepitant (300mg oral) días 2-5.
- Ondansetron (32mg i.v.) día 1 + Dexametasona (20 mg i.v.) día 1+ placebo días 2-5.

Los autores concluyen que el control de la emesis aguda es superior con la asociación Ondansetron más Dexametasona. Dicho ensayo no merece realizar un análisis más profundo ya que las dosis, pautas y vías de administración seleccionadas no coinciden con las aprobadas según ficha técnica para Aprepitant (AP).

El siguiente ensayo no se incluye en el análisis, pues se trata de un estudio de búsqueda de eficacia de diferentes dosis-pautas de Aprepitant, en el control de la emesis (aguda y retardada), de pacientes naive en terapia con Cisplatino. Con diseño multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, randomiza a los pacientes según los siguientes 4 grupos de tratamiento⁶:

- Granisetron (10 mcg/Kg) + Dexametasona (20 mg) día 1 + placebo días 2-5.

- Granisetron (10 mcg/Kg) + Dexametasona (20 mg) + AP (400mg) día 1 + AP (300 mg) días 2-5.
- AP (400 mg) la tarde anterior + AP (400 mg) + Dexametasona (20 mg) el día 1+ AP (300 mg) días 2-5.
- AP (400 mg) + Dexametasona (20 mg) día 1 + AP (300 mg) días 2-5.

Se concluye que la administración de AP una sólo vez al día es la más eficaz en el control de la emesis, que la combinación de Granisetron + Dexametasona es superior en el control de la emesis aguda que la combinación de AP + Dexametasona y que el mejor control antiemético se debió a la asociación de Granisetron + Dexametasona + AP⁷.

El último ensayo no incluido es multicéntrico, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y estudia el control de la emesis en pacientes naive a Cisplatino en administración de múltiples ciclos de QT. Los pacientes reciben uno de los siguientes tratamientos⁷:

- Terapia estándar (Ondansetron 32 mg i.v. + Dexametasona 20 mg o.r. día 1 de cada ciclo + 8 mg de Dexametasona los días 2-5).
- Terapia estándar + AP (375 mg) día 1 seguido de AP (250 mg) días 2-5.
- Terapia estándar + AP (125 mg) día 1 seguido de AP (80 mg) días 2-5 de cada ciclo.

Durante el desarrollo del estudio se obtienen resultados farmacocinéticos referentes al AP que obligan a cerrar la rama con dosis más altas de AP, quedando tan sólo 167 pacientes para analizar. El número tan bajo de sujetos, junto a que las diferencias de resultados en el control de emesis a lo largo de 6 ciclos estudiados para ambas ramas, no siempre son estadísticamente significativa, hace que no consideramos relevante un análisis más profundo.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Se han seleccionado para análisis de resultados un total de cuatro ensayos clínicos, entre los cuales se encuentran los dos estudios pivotaes del fármaco (informe EPAR)^{8,9}:

Tabla 1: Hesketh et al. J Clin Onco 2003;21(22): 4112-4119.⁸

- Nº pacientes: pacientes incluidos n= 530; pacientes para análisis de eficacia n= 520
 - Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. La randomización fue estratificada por sexo y según el uso concomitante de QT emetógena categorizada por la clasificación de Hesketh. QT altamente emetógena.
 - Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 Grupo activo: Día 1: AP 125 mg vo + DXM 12 mg vo + OND 32 mg iv PRE QT.
 Días 2 y 3: AP 80mg/d vo + DXM 8mg/d vo.
 Día 4: DXM 8 mg/d vo.
 Grupo control: Día 1: DXM 20 mg vo + OND 32 mg iv + PLACEBO or PRE QT.
 Días 2 - 4: DXM 8 mg bid vo
 - Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de algún tumor sólido con un índice de Karnofsky \geq 60 que van a recibir su primer ciclo de QT con dosis de cisplatino \geq 70 mg/m². Test confirmado negativo de embarazo en mujeres en edad fértil. Expectativa de vida \geq 3 meses.
 - Criterios de exclusión: QT con dosis múltiples de cisplatino en un ciclo. Haber recibido radioterapia en pelvis o abdomen 1 semana antes del estudio o entre los días 1 a 6. Valores anormales del laboratorio (incluyen neutrófilos, plaquetas, AST, ALT, bilirrubina y creatinina). QT moderada o altamente emetógena en los 6 días previos o 6 días después de la infusión del cisplatino. Se permitieron agentes quimioterápicos de alta emetogenicidad (nivel Hesketh \geq 3) solo el día 1. Los pacientes no podían recibir antieméticos adicionales en los dos días anteriores al día 1 o entre los días 1 y 6 del estudio, a menos que se dieran como rescate para las náuseas o vómitos establecidos.
 - Pérdidas: Falta de eficacia (7 en grupo activo y 9 en grupo control); retirada del consentimiento del paciente (20 grupo activo y 13 en grupo control); Efectos adversos (23 grupo activo y 15 en grupo control); QT completada (12 grupo activo y 9 grupo control); evento adverso laboratorio (1 grupo activo y 3 grupo control) ; otros (6 grupo activo y 11 en grupo control)
 - Tipo de análisis: ITT modificado (mITT): Se incluyeron todos los pacientes que reciben cisplatino, han tomado el fármaco de estudio y tienen al menos una valoración postratamiento.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N= 260 ^(*)	Trat control N =260 ^(*)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
- % de pacientes con respuesta completa global (días 1-5)	72,7% (189/260)	52,3% (136/260)	20,4 % (12,25% a 28,52%)	<0,001	4,9 (3,5 a 8,2)
- % de pacientes con respuesta completa fase aguda (día 1)	89,2% (231/259)	78,1% (203/260)	11,1% (4,82% a 17,40%)	<0,001	9 (5,7 a 20,7)
- % de pacientes con respuesta fase retardada (días 2-5)	75,4% (196/260)	55,8% (145/260)	19,6% (11,62% a 27,61%)	<0,001	5,1 (3,6 a 8,6)
Resultados secundarios⁽¹⁾					
-% de pacientes que no tienen emesis	77,7% (202/260)	55,0% (143/260)	22,7% (14,81% a 30,58%)	<0,01	4,4 (3,3 a 6,8)
-% de pacientes que no necesitan rescate	80,8% (210/260)	70,8% (184/260)	10,0% (2,68%-17,32%)	<0,01	10,0 (5,8% a 37,2%)
-% de pacientes con protección completa	63,4% (165/260)	49,2% (128/260)	14,2% (5,89% a 23,03%)	<0,01	7,0 (4,3% a 17%)
-% de pacientes con control total	45,5% (118/260)	40,0% (104/260)	5,5% (-3,17% a 14,18%)	NS	
-% de pacientes sin náuseas	47,5% (123/260)	44,2% (115/260)	3,3% (-5,52% a 11,72%)	NS	
-% de pacientes sin náuseas significativas	73,2% (190/260)	66,0% (172/260)	7,2% (-1,12% a 17,48%)	NS	

(*) En el período global; (1) resultados globales (días 1-5)

Tabla 2: Poli-Bigelli et al. Cancer. 2003 (12):3090-3098.⁹

- Nº pacientes: n= 569; evaluados para eficacia n=523.
 - Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. La randomización fue estratificada por sexo y el uso concomitante de QT emetógena categorizada por la clasificación de Hesketh. QT altamente emetógena.
 - Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 Grupo activo: Día 1: AP 125 mg vo + DXM 12 mg vo + OND 32 mg iv PRE QT.
 Días 2 y 3: AP 80mg/d vo + DXM 8mg/d vo.
 Día 4: DXM 8 mg/d vo.
 Grupo control: Día 1: DXM 20 mg vo + OND 32 mg iv + PLACEBO or PRE QT.
 Días 2 - 4: DXM 8 mg bid vo
 - Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de algún tumor sólido con un índice de Karnofsky ≥ 60 que van a recibir su primer ciclo de QT con dosis de cisplatino ≥ 70 mg/m².
 - Criterios de exclusión: QT con dosis múltiples de cisplatino en un ciclo. Reciben radioterapia en pelvis o abdomen 1 semana antes del estudio o entre los días 1 a 6. Valores anormales del laboratorio (incluyen neutrófilos, plaquetas, AST, ALT, bilirrubina y creatinina). QT moderada o altamente emetógena en los 6 días previos o 6 días después de la infusión del cisplatino. Se permitieron agentes quimioterápicos de alta emetogenicidad (nivel Hesketh ≥ 3) solo el día 1. Los pacientes no podían recibir antieméticos adicionales en los dos días anteriores al día 1 o entre los días 1 y 6 del estudio, a menos que se dieran como rescate a las náuseas o vómitos establecidos.
 - Pérdidas: Falta de eficacia (1 en grupo activo y 2 en grupo control); retirada del consentimiento del paciente (5 grupo activo y 5 en grupo control); Efectos adversos (21 grupo activo y 16 en grupo control); QT completada (5 grupo activo y 7 grupo control); evento adverso laboratorio (1 grupo activo y 1 grupo control); no respuesta a la QT (7 grupo activo y 3 grupo control); otros (7 grupo activo y 4 en grupo control)
 - Tipo de análisis: ITT modificado (mITT): Se incluyeron todos los pacientes que reciben cisplatino, han tomado el fármaco de estudio y tienen al menos una valoración postratamiento

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N= 260^(*)	Trat control N =263^(*)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
- % de pacientes con respuesta completa global (días 1-5)	62,7% (163/260)	43,3% (114/263)	19,4 % (10,9% a 27,7%)	<0,001	5,2 (3,6 a 9,1)
- % de pacientes con respuesta completa fase aguda (día 1)	82,8% (216/261)	68,4% (180/263)	14,3% (7,1% a 21,6%)	<0,001	7,0 (4,6 a 14,1)
- % de pacientes con respuesta fase retardada (días 2-5)	67,7% (176/260)	46,8% (123/263)	20,9% (12,6% a 29,2%)	<0,001	4,8 (3,4 a 7,9)
Resultados secundarios⁽¹⁾					
-% de pacientes que no tienen emesis	66% (172/260)	44% (116/263)	22,0% (13.74% a 30.36%)	<0,01	4,5 (3,3 a 7,3)
-% de pacientes que no necesitan rescate	82% (213/260)	73% (192/263)	9% (1.80% a 16.04%)	<0,01	11,1 (6.2 a 55.5)
-% de pacientes con protección completa	56% (145/260)	41% (108/263)	15% (6,24% a 23,20%)	<0,01	6,7 (4,3 a 16,0)
-% de pacientes con control total	44% (114/260)	32% (84/263)	12% (3.65% a 20.16%)	<0,01	8,3 (5,0 a 27,4)
-% de pacientes sin náuseas	49% (127/260)	39% (102/263)	10% (1.60% a 18.52%)	<0,05	10 (5,4 a 62,4)
-% de pacientes sin náuseas significativas	71% (185/260)	64% (168/263)	7% (-0.73% a 15.28%)	NS	

(*) En el período global; ⁽¹⁾ resultados globales (días 1-5)

Tabla 3: Herrstedt et al. Cancer 2005. Oct 1;104(7):1548-55.¹⁰

-Nº de pacientes: 744; cuatro ciclos completos n=650.
-Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, e grupos paralelos y doble simulación. QT moderadamente emetógena.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
Grupo activo: Día 1: AP 125 mg + DXM 12 mg + OND 8 mg vo PRE QT + OND 8mg vo a las 8 horas de QT.
Día 2 y 3: AP 80mg/d
Grupo control: Día 1: DXM 20 mg + OND 8 mg vo + PLACEBO PRE QT + OND 8mg vo a las 8 horas de la QT
Día 2 y 3: OND 8 mg/d vo c/12h.
-Criterios de inclusión: > 18 años, diagnosticada de cáncer de mama y que hubieran recibido un ciclo único de QT moderadamente emetógena (nivel Hesketh≥3). Se administraron los siguientes ciclos: ciclofosfamida i.v. 750-1500 mg / m² (±5%) en monoterapia o ciclofosfamida i.v. 750-1500 mg / m² (±5%) + doxorubicina ≤ 60 mg/m² (±5%) o ciclofosfamida i.v. 750-1500 mg / m² (±5%) + epirrubicina ≤ 100 mg/m² (±5%). Se permitieron otros ciclos menos emetógenos (nivel Hesketh≥2). La Esperanza de vida ≥ 4 meses y una puntuación Karnofsky ≥ 60. Los pacientes tenían que completar de forma satisfactoria cada ciclo previo para continuar con el mismo régimen terapéutico.
-Criterios de exclusión: no indica
-Pérdidas: Falta de eficacia (33 pacientes-7.5%- en grupo activo y 47 pacientes -11%- en grupo control); retirada del consentimiento del paciente (20 pacientes-4,6%- en grupo activo y 22 pacientes -5,1%- en grupo control)
-Tipo de análisis: ITT modificado: el paciente tiene que haber entrado en régimen de ciclos múltiples, haber recibido QT y tener al menos una valoración post QT para ser incluido en el análisis de eficacia.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	GA (n=141 en el ciclo 4*)	GC (n=95 en el ciclo 4*)	RAR	p	NNT
<i>Resultado principal</i> % de pacientes con respuesta completa** en el ciclo 1 y sostenida en los ciclos 2-4. Kaplan Meier	34,5 % (49/141)	23,9% (23/95)	10,54% (-1,12% a 22,20)	NS	--
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
% de pacientes con respuesta completa en el ciclo 1. (n GA=433; n GC=424)	50,8%	42,5%	8,36% (1,70% a 15,01%)	PS	12 (6,7 a 58)
% de pacientes con respuesta completa en el ciclo 2. (n GA=207; n GC=169)	40,9%	30,7%	10,29% (0,63% a 19,5%)	PS	9,7 (5 a 158)
% de pacientes con respuesta completa en el ciclo 3. (n GA=156; n GC=115)	37,9%	26,3%	11,73% (0,67% a 22,79%)	PS	8,5 (4,4 a 148,4)
% de pacientes sin vómitos a los 4ciclos (sostenido). (n GA=234; n GC=139)	62,9%	38,8%	23,97% (13,77% a 34,17%)	PS	4,2 (2,9 a 7,3)
% de pacientes sin terapia de rescate a los 4 ciclos (sostenido) (n GA=178; n GC=144)	44,6%	37,3%	6,88% (3,88% a 17,64%)	NS	--

*Se toma el número de pacientes totales para la respuesta sostenida en cuatro ciclos, considerada variable principal. En las variables secundarias se dan los datos de n según la variable. **remisión completa: no emesis ni terapia de rescate tras el primer ciclo (y sucesivos) de quimioterapia tanto en la fase aguda como en la retardada (120 h). GAG; grupo activo global; GCG; grupo control global GA1: Grupo activo ciclo 1; GC1: Grupo control ciclo 1; GA2: Grupo activo ciclo 2; GC2: Grupo control ciclo 2; GA3: Grupo activo ciclo 3; GC3: Grupo control ciclo 3; GA4: Grupo activo ciclo 4 GC4: Grupo control ciclo 4; PS: p<0,05; NS: No significativo.

Tabla 4: Warr DG et al. J Clin Oncol 2005. Apr 20;23(12):2822-30. ¹¹

-Nº de pacientes: n=857
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y doble simulación. QT moderadamente emetógena.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 Grupo activo: Día 1: AP 125 mg + DXM 12 mg + OND 8 mg vo PRE QT + OND 8mg vo a las 8 horas de la QT.
 Día 2 y 3: AP 80mg/d
 Grupo control: Día 1: DXM 20 mg + OND 8 mg vo + PLACEBO PRE QT + OND 8mg vo a las 8 horas de QT.
 Días 2 y 3 OND 8 mg vo c/12h
 -Criterios de inclusión: Ca de mama, mayores de 18 años, naive a QT emetógena (Hesteketh≥3), esperanza de vida≥4 meses, Karnofski ≥ 60. Se administraron los siguientes ciclos: ciclofosfamida i.v. 750-1500 mg / m² (±5%) en monoterapia o ciclofosfamida i.v. 750-1500 mg / m² (±5%) + doxorubicina ≤ 60 mg/m² (±5%) o ciclofosfamida i.v. 750-1500 mg / m² (±5%) + epirubicina ≤ 100 mg/m² (±5%). Se permitieron otros ciclos menos emetógenos (nivel Hesteketh≥3).
 -Criterios de exclusión: Patología maligna en SNC. Reciben radioterapia antes del tto. Han vomitado 24 h antes del tto día1. Infección bacteriana, vírica o fúngica activa. Cualquier valor anormal de laboratorio (incluyen neutrófilos, plaquetas, AST, ALT, bilirrubina y creatinina). Administración de corticoides sistémicos a cualquier dosis. Administración de antieméticos en las 48 h antes, excepto dosis diarias únicas de lorazepam.
 -Pérdidas: Falta de eficacia (20 en grupo activo y 33 en grupo control); retirada del consentimiento del paciente (17 grupo activo y 18 en grupo control); Efectos adversos (9 grupo activo y 7 en grupo control); No elegibles (3 grupo activo y 7 grupo control); Desviación del protocolo (3 grupo activo y 2 grupo control) ; otros (1 grupo activo y 2 en grupo control)
 -Tipo de análisis: ITT modificado (mITT): Un paciente debe haber recibido QT, haber administrado una dosis del fármaco a estudio, y tener al menos una valoración pos tratamiento el día 1(fase aguda) y día 2 (fase retardada y valoración global). Si el paciente se considera como "fracaso", en fase retardada o global, independientemente del día de la fase en la que se encuentra, se incluye en el mITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo activo N (433)	Grupo control N (428)	RAR	P	NNT
<i>Resultado principal</i> -% de pacientes con respuesta completa* entre 0h y 120h tras el ciclo 1 de QT	51%	42%	8.98% (2.35% a 15.62%)	PS	11.1 (6.4 a 42.6)
<i>Resultados secundarios de interés</i> -% de pacientes con respuesta total de 0 a 24 h (fase aguda)	76%	69%	7.06%[1.11%, 13.01%]	PS	14.2 [7.7, 90.5]
- % de pacientes con respuesta total de 24 a 120 h (fase retardada)	55%	49%	5.90%[-0.76%, 12.56%]	NS	--
- No náuseas (global)	33%	33%	-	NS	-
- No impacto o mínimo impacto en la calidad de vida					
Global	63.5%	55.6%	7.9%	PS	13
Vómitos	85.7%	71.8%	13.8%	<0.001	7
Náuseas	53.5%	50.5%	3%	NS	-

*No vómitos ni uso de medicación de rescate tras el primer ciclo de QT.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los cuatro estudios seleccionados reciben una puntuación 5 en la escala Jadad (son aleatorizados, doble ciego, se describen abandonos y exclusiones), por lo que podemos decir que la validez interna de los mismos es correcta.

La única limitación del diseño es el comparador utilizado a nivel de terapia antiemética en emesis retardada (principalmente en quimioterapia de alto riesgo), pues no es un tratamiento estándar. No existe ningún ensayo que compare AP+ dexametasona frente a metoclopramida + dexametasona en quimioterapia altamente emetógena, ni AP frente a dexametasona en quimioterapia moderadamente emetógena.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

En cuanto a control de la emesis aguda en QT de alto y moderado riesgo, serían aplicables los resultados a la práctica clínica en pacientes de iguales características a los estudiados. En emesis retardada de quimioterapia altamente emetógena, los resultados no podrían aplicarse, pues se recomienda utilizar una combinación de tratamiento que no ha sido comparada con el nuevo régimen. Igualmente, en quimioterapia moderadamente emetógena,

los resultados de control de emesis retardada, serían cuestionables pues se recomienda utilizar dexametasona en monoterapia que no ha sido comparada con Aprepitant.

-Relevancia clínica de los resultados:

Se trata de una nueva opción terapéutica, con mecanismo de acción diferente que se sumaría a la terapia de referencia y que por lo expuesto anteriormente es difícil de valorar la relevancia clínica real. Al menos, en emesis aguda de QT de alto riesgo, demuestra un control superior al de la terapia estándar, lo que podría ser útil en aumentar el porcentaje de pacientes controlados completamente.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentarán en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No procede.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica:

Prácticamente todas las últimas recomendaciones y/o guías antieméticas publicadas por organismos relacionados (**NCCN 2006**¹²: National Comprehensive Cancer Network; **MASCC 2004**¹³: Multinational Association of Supportive Care in Cancer; **ASCO 2006**¹⁴: American Society of Clinical Oncology), introducen la nueva pauta con Aprepitant.

Tanto ASCO¹⁴, MASCC¹³ como NCCN¹², seleccionan en QT altamente emetógena (Cisplatino y otros agentes), la asociación de AP + DXM + antag 5-HT3 en emesis aguda y AP + DXM en emesis retardada.

ASCO¹⁴ y MASCC¹³ no recomiendan el uso de DXM + antag 5-HT3 en emesis retardada (sin mención acerca de la opción DXM + MTCL).

ASCO¹⁴ en QT moderadamente emetógena, recomienda para pacientes con adriamicina-ciclofosfamida el esquema terapéutico con AP (AP + antagonista 5HT3 + DXM en emesis aguda y AP + DXM en emesis retardada). Para cualquier otro esquema moderadamente emetógeno, recomienda en emesis aguda la asociación de antagonista 5HT3 + DXM, y para emesis retardada antagonista 5-HT3 en monoterapia o DXM en monoterapia. MASCC¹³ en este último caso considera de elección el tratamiento con DXM (en vez el antagonista 5HT3).

El problema que encontramos con las guías actuales, es que sus autores no han tenido en cuenta que en las anteriores recomendaciones incluían MTCL y/o antagonistas 5HT3 como eficaces en cuanto a prevención de náuseas y vómitos en fase retardada en QT altamente emetógena (asociados a DXM), así como en moderadamente emetógena (DXM, DXM + MTCL, DXM + antag 5HT3 o antag 5-HT3)^{15,16,17,18}.

Las guías nuevas se han publicado sin tener en cuenta que AP no ha sido comparado con las opciones que los autores daban como válidas en pasadas recomendaciones.

-Evaluaciones previas por organismos independientes:

A nivel nacional:

En la Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud¹⁹ cabe resaltar el comentario reiterado de no disponer de estudios comparativos frente a DXM + MTCL.

Otros países:

Los canadienses²⁰ (CCOHTA), inciden en la idea de que en los grandes ensayos realizados con AP, este no mostró diferencias significativas con respecto al tratamiento control cuando se evaluaban las náuseas. Cuestiona la eficacia del fármaco a dosis más elevadas de cisplatino (100-120 mg/m²).

La Revue Prescrire²¹, habla del balance beneficio/riesgo del fármaco, considerando que presenta un modesto beneficio en cuanto al control de vómitos, beneficio incierto en control de náuseas y numerosas interacciones farmacológicas. Vuelve a indicar que no se disponen de estudios comparativos frente a DXM + MTCL.

El NHS²¹ realiza una revisión en la que afirma que AP reduce la incidencia de emesis retardada principalmente y sus efectos en emesis aguda son menos pronunciados. En este sentido expone que existen más alternativas para tratar la emesis retardada frente a las que no se ha comparado. Considera que la dosis de ondansetron establecida como estándar y utilizada asociada al AP, es más elevada de lo habitual (32 mg vs 8 mg normalmente), así como, que se desconoce la eficacia antiemética de AP en esquemas con dosis de cisplatino superiores y sus efectos en esquemas con dosis inferiores de este.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios utilizados en el informe EPAR¹² de la EMEA^{8,9}, los efectos adversos más frecuentes fueron anorexia, astenia/fatiga, constipación, diarrea, dolor de cabeza, hipo y náuseas y/o vómitos (a partir del 5º día).

En el estudio de Hesketh⁸, los efectos adversos más graves ocurridos tanto en terapia con AP, como con terapia estándar, fueron respectivamente: deshidratación (1.9% vs 1.1%), neutropenia febril (2.3% vs 1.9%), neutropenia (2.7% vs 0%) y trombocitopenia (1.5% vs 0%). El perfil de efectos adversos graves en el ensayo de Poli-Bigelli⁸ fue similar (terapia con AP y estándar respectivamente): neutropenia (1.8% vs 2.1%), deshidratación (1.8% vs 0.7%), shock séptico (1.1% vs 0.7%), disnea (1.1% vs 0.7%) e insuficiencia respiratoria (1.8% vs 0.4%).

En ficha técnica¹³ se recoge el perfil de seguridad del fármaco tras evaluación de aproximadamente 3.800 sujetos. Entre los pacientes que recibieron QT altamente emetógena, un 17% de los tratados con Aprepitant presentó algún evento adverso (EA) relacionado con el fármaco, en comparación con el 13% del grupo comparador. Suspendieron tratamiento antiemético debido a reacciones adversas un 0.6% de los pacientes tratados con AP frente al 0.4% de los pacientes que recibieron régimen estándar.

En QT moderadamente emetógena, los porcentajes de EA relacionados con el tratamiento antiemético fueron de un 21% vs 20% para el grupo de AP y de comparador respectivamente, suspendiendo el tratamiento el 1.1% vs 0.5%.

Las reacciones adversas más comunes en la QT altamente emetógena, que comunicaron con mayor incidencia en pacientes en régimen con AP fueron¹³: hipo (4.6%), astenia/cansancio (2.9%), aumento de ALT (2.8%), estreñimiento (2.2%), cefaleas (2.2%) y anorexia (2%).

La más frecuente en la QT moderadamente emetógena fue fatiga (2.5%).

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han comunicado en mayor medida en el ensayo pivotal de Hesketh⁸, (hemos seleccionado uno de los ensayos del informe EPAR para mostrar en la tabla, dada la frecuencia y perfil de reacciones adversas similar encontrado en todos los estudios).

Referencia: Tabla 1: Hesketh et al. J Clin Onco 2003;21(22): 4112-4119.⁸

- Nº pacientes: pacientes incluidos n= 530; pacientes para análisis de eficacia n= 520
- Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. La randomización fue estratificada por sexo y según el uso concomitante de QT emetógena categorizada por la clasificación de Hesketh. QT altamente emetógena.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 - Grupo activo: Día 1: AP 125 mg vo + DXM 12 mg vo + OND 32 mg iv PRE QT; Días 2 y 3: AP 80mg/d vo + DXM 8mg/d vo y Día 4: DXM 8 mg/d vo.
 - Grupo control: Día 1: DXM 20 mg vo + OND 32 mg iv + PLACEBO or PRE QT; Días 2 - 4: DXM 8 mg bid vo
- Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de algún tumor sólido con un índice de Karnofsky ≥ 60 que van a recibir su primer ciclo de QT con dosis de cisplatino ≥ 70 mg/m². Test confirmado negativo de embarazo en mujeres en edad fértil. Expectativa de vida ≥ 3 meses.
- Criterios de exclusión: QT con dosis múltiples de cisplatino en un ciclo. Haber recibido radioterapia en pelvis o abdomen 1 semana antes del estudio o entre los días 1 a 6. Valores anormales del laboratorio (incluyen neutrófilos, plaquetas, AST, ALT, bilirrubina y creatinina). QT moderada o altamente emetógena en los 6 días previos o 6 días después de la infusión del cisplatino. Se permitieron agentes quimioterápicos de alta emetogenicidad (nivel Hesketh ≥ 3) solo el día 1. Los pacientes no podían recibir antieméticos adicionales en los dos días anteriores al día 1 o entre los días 1 y 6 del estudio, a menos que se dieran como rescate para las náuseas o vómitos establecidos.
- Pérdidas: Falta de eficacia (7 en grupo activo y 9 en grupo control); retirada del consentimiento del paciente (20 grupo activo y 13 en grupo control); Efectos adversos (23 grupo activo y 15 en grupo control); QT completada (12 grupo activo y 9 grupo control); evento adverso laboratorio (1 grupo activo y 3 grupo control) ; otros (6 grupo activo y 11 en grupo control)
- Tipo de análisis: ITT modificado (mITT): Se incluyeron todos los pacientes que reciben cisplatino, han tomado el fármaco de estudio y tienen al menos una valoración postratamiento.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado (N= 261)	Trat control (N= 264)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
-Astenia/fatiga	17.2%	9.5%	-	NS	-
-Constipación	8%	12.1%	-	NS	-
-Hipo	13.8%	6.8%	-	NS	-
-Nauseas**	10.7%	8.7%	-	NS	-

* Eventos adversos considerados por el investigador como posibles, probables o relacionados con el fármaco en estudio

** Nauseas y vómitos se consideraron efectos adversos si ocurrían a partir del día 5, o en cualquier otro momento y se consideraba por el investigador como serio, relacionado con la droga o suponía discontinuidad

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No encontrada ninguna información específica.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO (PEDIATRÍA, EMBARAZO, ANCIANOS, INSUFICIENCIA RENAL, ETC).

- No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes, por lo que no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.
- No es necesario ajustar la dosis en ancianos, ni en pacientes con insuficiencia renal o nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, tampoco en insuficiencia hepática leve, (datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y sin datos en insuficiencia hepática grave por lo que debe usarse con precaución).
- No debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se desconocen los posibles efectos nocivos sobre la reproducción.
- Se desconoce si se libera a través de la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con AP.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante medicamentos metabolizados principalmente a través de CYP3A4. La administración conjunta de inductores o inhibidores de la actividad CYP3A4 debe evitarse o abordarse con precaución, pues provocará reducciones o aumentos de las concentraciones de Aprepitant.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, absorción insuficiente de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

-CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- AP no debe administrarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por AP podría dar lugar a una elevación de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que podría provocar reacciones graves o potencialmente mortales.

-INTERACCIONES:

Aprepitant es un sustrato, un inhibidor moderado, y un inductor de CYP3A4 (es también un inductor de CYP2C9) por lo que va a producir diferentes efectos sobre la farmacocinética de otros fármacos:

- **Como inhibidor moderado de CYP3A4**, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 cuando se administran conjuntamente. El AUC de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral puede aumentar hasta aproximadamente tres veces; se estima que el efecto de AP sobre las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía intravenosa sea menor. Se aconseja precaución durante la administración concomitante con sustratos de CYP3A4.

- **Como inductor de CYP3A4**, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa en el transcurso de las 2 semanas siguientes al inicio de la administración de AP. Este efecto puede hacerse evidente únicamente después de finalizar el tratamiento con AP. No se ha estudiado el efecto inductor de AP sobre los sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral, aunque se estima que sea mayor. Se aconseja precaución al administrar medicamentos orales metabolizados por CYP3A4 durante este periodo de tiempo.

-Asociaciones obligadas de AP:

Puesto que el uso de AP se ha aprobado para la administración conjunta con corticoides y antagonistas de receptores de serotonina, en tratamiento de náuseas y vómitos asociados a QT, la repercusión más significativa de interacciones farmacológicas se dará cuando se asocia a este tipo de fármacos:

Corticoesteroides

- Dexametasona:

La dosis habitual de DXM oral debe reducirse aproximadamente en un 50% cuando se administra conjuntamente con AP.

- Metilprednisolona:

La dosis habitual de metilprednisolona intravenosa debe reducirse aproximadamente un 25%, y la dosis habitual oral debe reducirse aproximadamente un 50% al administrarse conjuntamente con AP.

Antineoplásicos:

Los antineoplásicos metabolizados a través de CYP3A4 deberán usarse con precaución (etopósido, vinorelbina, docetaxel y paclitaxel). Especial prudencia con irinotecan ya que la combinación puede provocar aumento de la toxicidad.

-Otros fármacos:

- Midazolam: Los posibles efectos de aumentos en las concentraciones plasmáticas de midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas a través de CYP3A4 (alprazolam, triazolam) deben tenerse en cuenta.

- Warfarina: la asociación da lugar a una disminución del tiempo de protrombina. En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el INR debe vigilarse estrechamente durante 2 semanas después del inicio de cada ciclo de 3 días de AP.

- Tolbutamida: disminución de las concentraciones de tolbutamida (un sustrato de CYP2C9).

- Anticonceptivos orales:

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante el tratamiento y 28 días después de la administración de AP por lo que deberán usarse métodos anticonceptivos alternativos o de refuerzo mientras dure este y en los 2 meses siguientes a la última dosis de AP.

- Cornezuelo del centeno: puede dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos con el consecuente riesgo potencial de toxicidad relacionada.

Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de AP:

- **La administración concomitante con medicamentos inductores de la actividad CYP3A4** (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital): reducirá las concentraciones plasmáticas de AP. Debe evitarse la asociación.

No se recomienda la administración concomitante de AP con hipérico (*Hypericum perforatum*).

- **La administración concomitante con medicamentos inhibidores de la actividad de CYP3A4** (ritonavir, ketoconazol, claritromicina, telitromicina): provocará aumentos de las concentraciones plasmáticas de AP. Precaución en la asociación.

7. AREA ECONÓMICA

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

Se calcula teniendo en cuenta que Aprepitant forma parte de una terapia combinada junto a corticoesteroides y antagonistas 5HT-3, comparandose con el control utilizado en los ensayos clínicos pivotaes. (Tabla 1)

Tabla 1: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a control de ensayos pivotaes: QT altamente emetógena						
		Medicamento				
		Aprepitant (AP)	Ondansetron (OND)		Dexametasona (DXM)	
		Emend® (3 comp.) 125mg+80mg+80mg	Yatrox®		Fortecortin®1mg comp c/500	
Precio unitario (PVL+IVA) *		19,41€	8,69 €	5,42 €	0,059 €	
		1) Regimen en estudio			2) Regimen Control	
		Día 1	Días 2-3	Día 4	Día 1	Días 2-4
Posología		125mg v.o. AP + 12mg v.o. DXM + 32mg i.v. OND	80mg v.o. AP + 8mg v.o. DXM	8mg v.o. DXM	20mg v.o.DXM + 32mg i.v. OND	8mg v.o. c/12h DXM
Coste tratamiento por ciclo		95,114 €			38,772 €	
Coste tratamiento completo (5 ciclos)		475,57 €			193,86 €	

Coste incremental diferencial respecto a la terapia de control: 56,34 € (por ciclo)

Así mismo, y teniendo en cuenta que en nuestro hospital no existe ningún protocolo para la profilaxis de las náuseas y vómitos inducidos por QT, se compara el coste del tratamiento ensayado con el de las pautas antieméticas de referencia. (Tabla 2)

Tabla 2: Coste del tratamiento antiemético según pauta de referencia en quimioterapia altamente emetógena (nivel 4-5 Hesketh)

	Medicamento				
	Metoclopramida (MTCL)	Dexametasona	Dexametasona	Ondansetron	
	Primperan® 10 mg comp. c/30	Fortecortin® 1mg comp c/500	Fortecortin® 40 mg/5mL amp c/25	Yatrox® 8mg amp. c/ 50	
Precio unitario (PVL+IVA)	0,051 €	0,059 €	2,63 €	8,69 €	
	Día 1	Día2	Día 3	Día 4	Días 5
Posología	OND 32 mg iv + DXM 20 mg v.o	DXM vo 8 mg/12h vo + MTCL 0,5 mg/Kg vo ó 20-40mg/6h	Igual al día 2	Igual al día 2	Igual al día 2
Coste tratamiento/ciclo	41,34 € - 42,98 € (según dosis de MTCL)				
Coste tratamiento completo (5 ciclos)	206,7 € - 214,9 € (según dosis de MTCL)				
Coste del tratamiento antiemético según pauta de referencia en QT moderadamente emetógena (nivel 3 Hesketh)					
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	
Posología	OND 32 mg iv + DXM 8-10 mg v.o/i.v	DXM 8mg/c24h	Igual al día 2	Igual al día 3	
Coste tratamiento/ciclo	36,65 € (si 8mg v.o. DXM día 1)				
Coste tratamiento completo (5 ciclos)	183,24 €				

Coste incremental diferencial respecto al tratamiento estándar: 53,77- 52,13€ (por ciclo según dosis de MTCL).

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Al no existir ensayos clínicos que comparen directamente el régimen MTCL+DXM (tratamiento de referencia) frente a AP+ DXM en emesis retardada de QT altamente emetógena, no disponemos del valor NNT real, por lo que calcularemos el CEI utilizando el NNT de emesis aguda (comparador considerado de referencia) según ensayos de Hesketh y Poli-Belli (ref. 8 y 9, respectivamente)

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Ref	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (1-2)	CEI (IC95%)
7	Principal	Remisión completa de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en fase aguda (día 1)	1) Régimen en estudio vs 2) Régimen control	9 (6-21)	56,34 €	507.06 (338.04-1183.14 €)
8	Principal	Remisión completa de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en fase aguda (día 1)	1) Régimen en estudio vs 2) Régimen control	7 (5-14)	56,34 €	394.38 (281.7-788.76 €)

Cada paciente adicional que obtuviese una remisión completa en fase aguda tras recibir quimioterapia altamente emetógena basada en altas dosis de cisplatino, supondría un coste adicional estimado por ciclo de 450.72 € (281.7 € y 1183.14 €).

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de estudios farmacoeconómicos publicados.

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

Al no disponer de datos comparativos de eficacia entre la terapia de referencia seleccionada y la pauta propuesta para aprepitant, no es posible conocer las unidades de eficacia anuales pues carecemos del NNT.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes (Año 2005)	Coste incremental por paciente x 5 ciclos	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
39	281.7 € *	8	10986.3 €	4.8

(*) Media del coste incremental diferencial calculado.

Se estima que durante un año podrían ser tratados en nuestro hospital al menos un total de 39 pacientes con el nuevo fármaco (correspondiente al número de pacientes que durante el año 2005 recibieron terapia con cisplatino a dosis ≥ 70 mg/m²). El coste anual adicional para el hospital sería de **10986.3 euros**.

El impacto estimado sería mucho mayor si considerásemos tratar con aprepitant a pacientes que recibiesen cualquier QT altamente emetógena (no sólo cisplatino) y QT moderadamente emetógena (situaciones hasta ahora no planteadas desde el punto de vista económico en este análisis).

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste.

Aprepitant es un nuevo fármaco antiemético con mecanismo de acción diferente a los actualmente utilizados, aprobado en la prevención de náuseas y vómitos tanto agudos como retrasados asociados tanto a esquemas de quimioterapia altamente emetógena que incluyen cisplatino, como a esquemas de quimioterapia moderadamente emetógena.

Las indicaciones aprobadas del fármaco se basan en los resultados de los estudios^{8,9,10,11} de eficacia y/o seguridad realizados con Aprepitant:

1- A nivel de quimioterapia altamente emetógena con cisplatino^{8,9}, el régimen asociado a aprepitant muestra un mayor porcentaje de pacientes con respuesta completa global frente al régimen control, siendo esta diferencia significativa más patente en el control de la emesis retardada.

El problema que encontramos es que precisamente el comparador utilizado en el brazo control de los ensayos para emesis retardada no se puede considerar adecuado (DXM monoterapia), pues no es el tratamiento de referencia (DXM + MTCL), recomendado según las guías antieméticas publicadas.

En el análisis de resultados secundarios se pone de manifiesto que la efectividad del régimen propuesto se refiere al control de vómitos, apareciendo

diferencias no estadísticamente significativas entre ambos grupos para el control de las náuseas.

2- A nivel de quimioterapia moderadamente emetógena^{10,11}, el régimen asociado a aprepitant presenta en uno de los ensayos¹¹ un mayor porcentaje de pacientes con respuesta completa frente al régimen control, siendo esta diferencia significativa tan sólo a nivel de emesis aguda.

No existen diferencias entre los tratamientos comparados a nivel de control de emesis retardada, ni de náuseas. Nuevamente el impacto sobre calidad de vida presenta diferencias tan sólo a nivel de control de vómitos entre ambos tratamientos.

En el otro estudio realizado¹⁰, no se observó diferencia significativa en la variable principal entre ambos tratamientos (porcentaje de pacientes con respuesta completa en el ciclo 1 y sostenida en los ciclos 2-4), ni en el uso de terapia de rescate a los 4 ciclos (sostenido), si bien en ciclos sucesivos se mantiene la respuesta superior para el grupo con Aprepitant

En cuanto a la seguridad del fármaco, se describen una serie de efectos adversos leves en mayor proporción que en el grupo control: astenia, fatiga, reacciones gastrointestinales (diarrea e hipo).

Cabe destacar la potencialidad de sus interacciones, incluyendo fármacos antineoplásicos y corticoides empleados en la misma indicación.

Al no existir ensayos clínicos que comparen directamente el régimen MTCL+DXM (tratamiento de referencia) frente a AP+ DXM en emesis retardada de QT altamente emetógena, no disponemos del valor NNT, por lo que calculamos el CEI para emesis aguda: cada paciente adicional que obtuviese una remisión completa en fase aguda tras recibir quimioterapia altamente emetógena basada en altas dosis de cisplatino, supondría un coste adicional estimado por ciclo de 450.72 € (281.7 € y 1183.14 €).

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

B1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

- Lugar en terapéutica y condiciones de uso:

Del análisis de eficacia de los ensayos antes realizado, se puede deducir que la aportación real del fármaco se produce a nivel de control de la emesis aguda (concretamente en el control de los vómitos), en pacientes con QT altamente emetógena que incluya cisplatino, siendo pues este el único supuesto planteable a nivel terapéutico.

Hasta que se publiquen nuevas evidencias consideramos insuficiente la aportación del fármaco a nivel del control antiemético de esquemas de QT moderadamente emetógenos.

- Condicionalidad a un protocolo:

Sería necesario elaborar un protocolo de antiemesis en base a las recomendaciones publicadas, en el que pusiéramos especial atención en la emesis retardada de QT altamente emetógena asociada a cisplatino, utilizando la pauta DXM + MTCL, que permitiese realizar una valoración real.

Tan sólo en estas circunstancias sería posible introducir el fármaco posiblemente como terapia de segunda línea en pacientes que presentasen vómitos a nivel de emesis aguda y/o retardada en cualquier ciclo de tratamiento, con quimioterapia altamente emetógena que contenga cisplatino.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

No procede

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirrincione G, Groshen S. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7(1):108-14.
2. Massaro AM et al. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005; 39(1): 77-85. (534.319)
3. Olver IN. Aprepitant in antiemetic combinations to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Int J Clin Pract* 2004; 58(2): 201-6. (513.320)
4. Gralla RJ et al. antiemetic efficacy neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus 5ht3 antagonist and corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis combined data from two phase III randomized clinical trial. *Cancer* 2005; 104(4): 864-8. (540.865)
5. Van Belle S et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869: a randomized controlled trial. *Cancer* 2002; 94(11): 3032-41. (481.552)
6. Campos D et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1759-67. (462128)
7. De Wit R et al. 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; 21(22): 4105-11 (509.757)
8. Hesketh J et al. Oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea & vomiting: multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—The aprepitant protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4112-9 (509.758)
9. Poli-Bigelli S et al. Addition of neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97(12): 3090-8. (499.556)
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. (543216).
11. Warr DG et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2822-30. (531.995)
12. NCCN 2006. Antiemesis. Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.2.2006. Disponible en Internet (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?). Consultado el 5/7/2006.
13. MASCC 2006: Richard J. Et al. The 2004 Perugia Antiemetic Consensus Guideline process: methods, procedures, and participants. *Support Care Cancer* (2005) 13: 77-79.

14. Mark G. Et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. Journal of clinical Oncology Vol. 24 (18): 1-16.
15. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. Am J Health Syst Pharm. 1999 Apr 15; 56(8): 729-64.
16. ASCO 1999: Gralla R, Osoba D, Kris M, et al. Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-based, Clinical Practice Guidelines. Journal of Clinical Oncology 1999; 17(9):2971-2994.
17. MASCC 2002: koeller M. et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. Support Care Cancer 2002; (10):519-522
18. NCCN 2003: Antiemesis. Clinical Practice Guidelines in Oncology.
19. Aprepitant. Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29(1): 20.
20. Aprepitant for nausea from chemotherapy. Emerg Drug List 2003; (50).
21. Aprepitant (Emend®). Rev Prescr 2004; 24(254): 648-52.
22. Aprepitant. New Med Profile 2004; 04(04).
23. Aprepitant. Horizon Future Med 2004; (1).
24. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Emend. DCI: aprepitant. EMEA H/C/0527; 2005.
25. Aprepitant, Emend®. FDA Approval Package: Medical Review. FDA Summary Basis of Approval 2003. NDA Number 21 549.
26. Aprepitant (Emend) for prevention of nausea and vomiting due to cancer chemotherapy. Med Lett Drug Ther 2003; 45(1162): 62-3.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 29.11.2006

Decisión adoptada por la CFyT : B1. **NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe declaran:

- No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
 - No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
 - No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento
-

“Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales**
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**

ANEXO
APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

a) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN			
	(8)	(9)	(10)	(11)
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	Si	Si	Si	Si
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	Si	Si	Si	Si
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	Si	Si	Si	Si
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	Si	Si	Si	Si
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	Si	Si	Si	Si
TOTAL	5	5	5	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3				

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO: Quimioterapia altamente emetógena ^(8,9)		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si/No	- El comparador utilizado en valoración de <u>emesis aguda</u> si se puede considerar adecuado (antagonista 5-HT3 + dexametasona). - El comparador utilizado en valoración de la <u>emesis retardada</u> no es adecuado (dexametasona en monoterapia), pues se requiere la asociación de dos fármacos (dexametasona + metoclopramida ó dexametasona + antagonista 5-HT3). Según recomendaciones últimas de las dos opciones el grupo control adecuado sería dexametasona + metoclopramida.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si/No	-Consideramos que al menos en emesis aguda demuestra un control superior al de la terapia estándar, lo que podría ser útil en aumentar el porcentaje de pacientes controlados completamente. -Se trata de una nueva opción terapéutica, con mecanismo de acción diferente que se sumaría a la terapia de referencia. -En cuanto a emesis retardada carecemos de elementos de juicio para valorar la importancia clínica de resultados. - Tener en cuenta que sólo se valora la respuesta en un ciclo, sería necesario ver si se mantiene en ciclos sucesivos.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	- Porcentaje de pacientes con repuesta completa global, repuesta completa en fase aguda y en fase retardada.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	(Ver criterios en tablas 1y 2 de análisis de eficacia).
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	¿?	-En emesis aguda serían aplicables los resultados a la práctica clínica en pacientes de igual características. -En emesis retardada los resultados no serían aplicables a la práctica clínica, pues se utiliza una combinación de tratamiento que no ha sido comparada con el nuevo régimen.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No procede

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO: Quimioterapia moderadamente emetógena ^(10,11)		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si/No	- El comparador utilizado en valoración de <u>emesis aguda</u> si se puede considerar adecuado (antagonista 5-HT3 + dexametasona). - El comparador utilizado en valoración de la <u>emesis retardada</u> ha sido utilizado durante mucho tiempo (antagonista 5-HT3), pero sabemos que en la actualidad, el papel de los antagonistas 5-HT3 en emesis retardada está cuestionado, por lo que pensamos que el mejor comparador hubiese sido dexametasona en monoterapia.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si/No	-La variable principal en el ensayo de Herrstedt ¹⁰ (% de pacientes con respuesta completa en el ciclo 1 y sostenida en ciclos 2-4), no presenta diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento. Tampoco existen diferencias en la necesidad de terapia rescate, si bien en ciclos sucesivos se mantiene la respuesta superior para el grupo con Aprepitant. -En el ensayo de Warr ¹¹ existe diferencia significativa entre el % de pacientes con respuesta completa entre 0h y 120 h tras el ciclo 1 para ambos grupos. En cuanto a resultados secundarios, existe significación estadística en el control de la fase aguda pero no en el de la fase retardada, ni en el de las náuseas. En valoración de impacto en calidad de vida la diferencia entre tratamientos se debe al control de vómitos.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	Si
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	(Ver criterios en tablas 3y 4 de análisis de eficacia). El ensayo de Herrstedt ¹⁰ no indica criterios de exclusión.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	¿?	-En emesis aguda serían aplicables los resultados a la práctica clínica en pacientes de igual características. -En emesis retardada no existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados, a pesar de utilizar como comparador un antagonista 5-HT3 en vez de dexametasona en monoterapia (tratamiento recomendado).
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No procede