



Aprepitant

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Emend®
Presentaciones: E/3 cap, 125mg-80mg
Laboratorio: MSD
Precio adquisición: PVL+IVA: 60.56 €
Grupo Terapéutico: A04A Antieméticos y antináuseas

2.- Solicitud:

Dr. Aranda Aguilar. Jefe Sº Oncología Médica. Fecha solicitud: 7 Marzo 2006.

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

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

Mecanismo de acción:

Es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana. Impide que la sustancia P se una a estos receptores. Esta sustancia parece ser el principal mediador de los vómitos de la fase diferida post-QT (16-72h)

Posología:

La dosis recomendada es de 125mg por vía oral y 80mg una vez al día los días 2 y 3. Su administración es conjunta a un régimen que incluye corticoide y antagonistas 5-HT3:

Régimen tras QT altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant	125mg	80mg	80mg	80mg
Dexametasona	12mg vo	8mg vo	8mg vo	8mg vo
Ondansetrón	32mg IV	Nada	Nada	Nada

Régimen tras QT moderadamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3
Aprepitant	125mg	80mg	80mg
Dexametasona	12mg vo	Nada	Nada
Ondansetrón	2x8mg vo	Nada	Nada

No es necesario ajuste de dosis de en ancianos, insuficiencia hepática o renal.

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

Farmacocinética:

Es un fármaco con una larga vida media que permite la administración una vez al día. Alcanza la concentración máxima a las 4h y atraviesa la BHE. Se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, con una contribución menor a través de CYP1A2 y CYP2C19. Sus metabolitos se eliminan a través de la orina y a través de excreción biliar en las heces.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Actualmente el tratamiento de la émesis en QT está basada en esteroides y setrones, aunque no se logra un control adecuado, especialmente en el caso de N/V diferidos.

El mecanismo de acción de aprepitant aumenta la eficacia de los anti 5-HT3 y estoriodes en la fase aguda y sustituye a los setrones en la fase diferida.

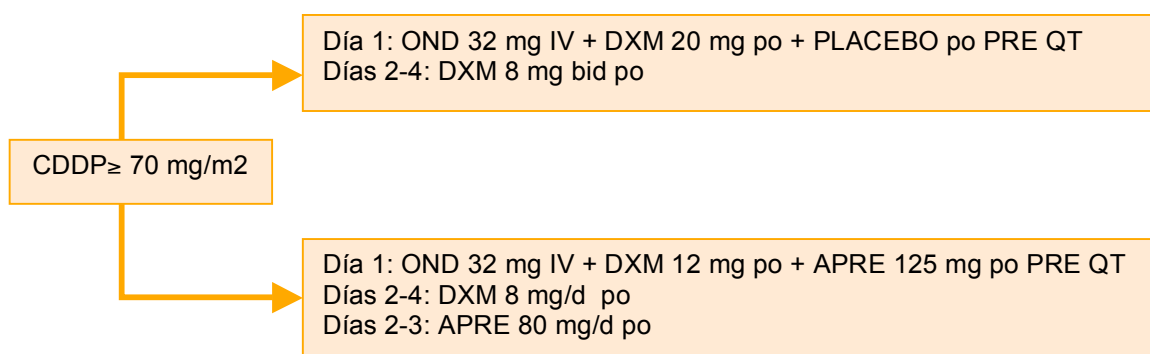
4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

ESTUDIOS 052 y 054

Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose Cisplatin- The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4112-4119

Diseño: Se trata de 2 ensayos idénticos, randomizados, doble ciego, multicéntricos, paralelos y controlados con placebo.

Población: Pacientes que reciben por primera vez quimioterapia que incluye CisPt a ≥ 70 mg/m².



Variable principal: Respuesta completa en los 5 días de estudio (definida como ausencia de émesis y terapia de rescate)

Resultados: Se incluyeron en total 1099 pacientes, de los que 1043 llegaron a poder ser evaluados para la eficacia. También se evaluó la fase aguda (0-24h) y la diferida (días 2-5), no náuseas significativas, no náuseas y también el impacto en la calidad de vida, a través de un cuestionario.

ESTUDIOS P052 y P054							
Variable	Fase	Aprepitant %	Placebo %	Diferencias			
				RA (%)	IC (95%)	p	NNT
Respuesta Completa	Global	67.7	47.8	19.9	14.0-25.8	<0.001	5
	Aguda	86.0	73.2	12.7	7.9-17.6	<0.001	8
	Diferida	71.5	51.2	20.3	14.5-26.1	<0.001	5
No émesis	Global	71.9	49.7	22.2	16.4-28.0	<0.05	5
	Aguda	86.8	74.0	12.7	8.0-17.5	Ns	-
	Diferida	76.2	53.5	22.6	17.0-28.2	<0.01	5
No náuseas	Global	48	42	6		<0.05	17
	Aguda	70	68	2		Ns	-
	Diferida	52	44	8	1.5-12.6	<0.01	12
No náuseas significativas	Global	72.1	64.9	7.2	1.6-12.8	<0.05	14
	Aguda	91	85	6		<0.01	17
	Diferida	74.0	66.9%	7.1	1.5-12.6	<0.05	14

La proporción de pacientes respondedores o con no émesis fue superior en el grupo de Aprepitant en ambos estudios, lo mismo que el no impacto en la calidad de vida por el tratamiento.

Respecto a las náuseas diferidas, en el global de los 2 estudios, el resultado es favorable al grupo de Aprepitant, mientras en las de fase aguda no hay diferencias significativas.

Si se analizan los 2 estudios, en el 052, no hay diferencias en cuanto a las náuseas en general ni diferidas, pero sí en 054.

Cuando se consideran náuseas no significativas (<25mm en la EVA), en global existen diferencias favorables a Aprepitant tanto si se considera la fase aguda, como la diferida o en global. Sin embargo, por estudios, ni en el 052 ni el 054 se encuentran tales diferencias.

Conclusión: Aprepitant mejora las vómitos, pero es más cuestionable su efecto sobre las náuseas, en el caso de la quimioterapia altamente emetógena basada en CisPlatino. Estos resultados no deberían ser extrapolados a otros regímenes de quimioterapia altamente emetógena, ya que el patrón emetógeno del CisPt es diferente al de otros fármacos.

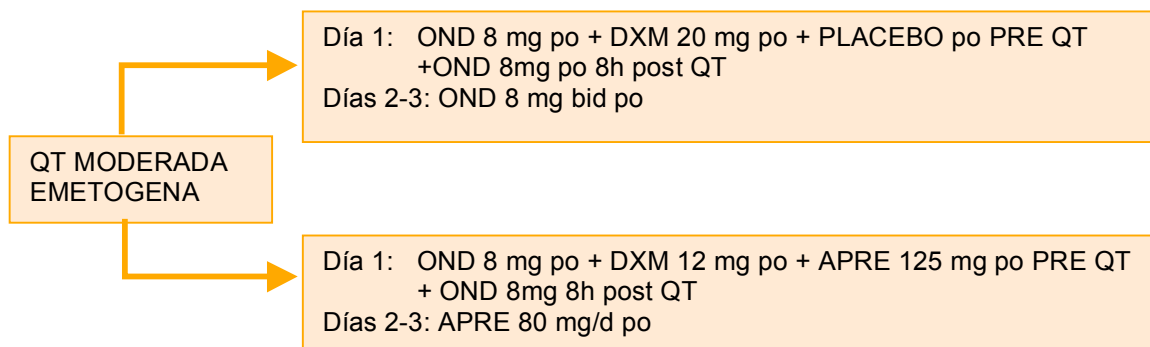
ESTUDIO EN QUIIMIOTERAPIA MODERADAMENTE EMETÓGENA

Warr D, Hesketh PJ, Gralla RJ 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): 2822-2830

Diseño: Se trata de 1 estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo y controlado con placebo.

Población: Pacientes con cáncer de mama que reciben por primera vez quimioterapia que incluía: Ciclofosfamida 750-1500mg/m²; o Ciclofosfamida 500-1500mg/m² + Doxorubicina (<60mg/m²)/ Epirubicina (<100mg/m²)



Variable principal: Respuesta completa en los 5 días de estudio (definida como ausencia de émesis y terapia de rescate, principalmente durante el ciclo I)

Resultados: Se incluyeron en total 866 pacientes. La mayor parte fueron de raza blanca (78.6%) y mujeres (99.8%). El 95% recibieron una combinación de Ciclofosfamida+antraciclina

APREPITANT MEC STUDY							
Variable	Fase	Aprepitant %	Placebo %	Diferencias			
				RA (%)	IC (95%)	p	NNT
Respuesta Completa	Global	50.8	42.5	8.3	1.6-15	0.015	11
	Aguda	75.7	69	6.7	0.7-12.7	0.034	15
	Diferida	55.4	49.1	6.3	-0.4-13.0	Ns	-
No émesis	Global	75.7	58.7	17.0	10.8-23.2	<0.001	6
	Aguda	87.5	77.3	10.2	5.1-15.3		10
	Diferida	80.8	69.1	11.7	5.9-17.5		9
No náuseas	Global	33%	33%	0		Ns	-
No náuseas significativas	Global	60.9	55.7	5.3	-1.3-11.9	Ns	-
	Aguda	79.5	78.3	1.3	-4.2-6.8	Ns	-
	Diferida	65.3	61.5	3.9	-2.6-10.3	Ns	-
No impacto o mínimo impacto de N/V en la calidad de vida	Global	63.5	55.6	7.9		0.019	13
	Vómitos	85.7	71.8	13.9		<0.001	7
	Náuseas	53.565.3	50.5	3		Ns	-

La proporción de pacientes respondedores o con no émesis fue superior en el grupo de Aprepitant, pero después no hubo diferencias en el uso de terapia de rescate ni en la incidencia de náuseas en ambos estudios. En lo que respecta al impacto en la calidad de vida, mayor porcentaje de pacientes con aprepitant, si bien se debió la diferencia la marcaron los vómitos. En náuseas no hubo diferencia en la calidad de vida.

Con respecto a la seguridad, las diferencias estuvieron en una mayor constipación en el grupo control (18% vs 12.3%), y ligeramente mayor dispepsia en el grupo de aprepitant (8.4% vs 4.9%)

Conclusión: Aprepitant mejora las vómitos, pero no es significativo su efecto sobre las náuseas (ni en la incidencia, terapia de rescate o calidad de vida) en el caso de la quimioterapia moderadamente emetógena.

5. Evaluación de la seguridad

Tras la evaluación de la documentación disponible, el perfil de seguridad del fármaco se evaluó aproximadamente en 3.800 sujetos. Aproximadamente un 17% de los pacientes tratados con aprepitant tuvo EA relacionados con el fármaco, en comparación con un 13% en el grupo comparador, dentro de los que recibieron QT altamente emetógena.. En el régimen de QT moderadamente emetógena, estos porcentajes fueron de un 21% vs 20%.

Las reacciones adversas más comunes en la QT altamente emetógena fueron:

Hipo: 4.6%

Astenia/cansancio: 2.9%

Aumento de ALT: 2.8%

Estreñimiento: 2.2%

Cefaleas: 2.2%

Anorexia: 2%

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

Contraindicaciones

Es de destacar que aprepitant inhibe la isoenzima 3A4 del cit P450, por lo que no puede administrarse de forma simultánea a pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida, ya que podría dar lugar a una elevación de las concentraciones de estos fármacos que pueden ser potencialmente mortales.

Advertencias

Este mecanismo comentado le confiere una alta capacidad de interaccionar con otros medicamentos, entre los que destacamos:

-Alcaloides del cornezuolo de centeno (aumentarían su conc).

-Warfarina: Disminuiría el tiempo de protrombina.

-Inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina o fenobarbital, entre otros) disminuirían las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

-Inhibidores del CYP3A4 (ritonavir, ketoconazol, claritromicina, telitromicina, etc) provocarían aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

-Corticoides: La dexametasona oral debe reducirse en un 50% aprox al utilizarse de forma conjunta a aprepitant. Igualmente con la metilprednisolona oral, pudiendo mantenerse este efecto en las dos semanas posteriores a la administración de aprepitant

-Antineoplásicos: Se recomienda vigilancia en los pacientes que reciban etopósido, vinorelbina, docetaxel y paclitaxel. Especial prudencia en el caso de Irinotecan.

6.- Area económica

Considerando la respuesta completa en QT altamente emetógena

Fármaco	Posología	Coste adquisición	Coste Incremental	NNT	CEI
Aprepitant	125mg (d1) +80mg (d2-3)	60.56 €	58.36 €	5 (4-7)	293.68 (234.9-411.15)
Grupo control	Coste dexametasona	1.824 €			

Si consideramos la respuesta completa en QT moderadamente emetógena:

Fármaco	Posología	Coste adquisición	Coste Incremental	NNT	CEI
Aprepitant	125mg (d1) +80mg (d2-3)	60.56 €	48.15 €	11 (1.5-15)	529.65 € (72.22-722.25)
Grupo control	Coste Dex+Ond	12.41€			

El número de pacientes y ciclos a tratar sería muy elevado, especialmente si incluimos la QT moderadamente emetógena, lo que tendría un gran impacto para el hospital, beneficiándose un 20% de los pacientes tratados con QT altamente emetógena y sólo un 8.3% de los tratados con la moderadamente emetógena .

7.- Conclusiones

- Aprepitant es un nuevo fármaco antiemético con un mecanismo de acción diferente a los actuales aprobado en la prevención de náuseas y vómitos agudos y retrasados que se asocian con quimioterapia altamente emetógena basada en el cisplatino, y en moderadamente emetógena
- Su mayor eficacia se encuentra en la prevención de vómitos con QT altamente emetógena. El efecto en náuseas es discutible, y no se encuentra en el caso de la QT moderadamente emetógena.
- Es de destacar la potencialidad de sus interacciones, incluyendo fármacos antineoplásicos y corticoides empleados también en la émesis.
- El Sº Farmacia propone su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Reina Sofía, en la prevención de N/V de la QT altamente emetógena (platino a altas dosis o regímenes de poli-quimioterapia) y/o pacientes con factores de riesgo. Tanto los esquemas altamente emetógenos como los factores de riesgo serán fijados en una Guía de Antieméticos en QT. Dicha Guía será elaborada conjuntamente por el Sº Farmacia y el Sº Oncología Médica, y avalada por la CFT.

8.- Bibliografía

1. Informe EPAR EMEA. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/emend/emend.htm>
2. Emend. Ficha Técnica
3. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose Cisplatin- The Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21 (22): 4112-4119
4. Warr D, Hesketh PJ, Gralla RJ 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): 2822-2830
5. Warr D, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. European Journal of Cancer 2005; 41:1278-1285
6. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Guoguang JM et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2003;97:3090-3098