



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento (DCI/Concentración/Forma Farmacéutica)	: Aprepitant
Indicación/Condición Clínica	: Antiemético en quimioterapia altamente emetógena

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Las náuseas y los vómitos que sufren los pacientes oncológicos son una de las consecuencias más desagradables del tratamiento con quimioterapia. Uno de los antineoplásicos altamente emetógeno (QAE) es el Cisplatino cuando se administra en dosis superiores a $50\text{mg}/\text{m}^2$ ¹.

Más del 90% de los pacientes tratados con QAE basada en cisplatino presentan náuseas y vómitos, y los tratados con quimioterapia moderadamente emetógena (QME) basada con antraciclinas y ciclofosfamida los presentan entre un 30 y un 90%²

La emesis inducida por quimioterapia en función a la relación temporal se clasifica en tres clases: Anticipatoria (antes de la quimioterapia), aguda (en las 24 horas posteriores) y diferida (pasadas 24 horas)³.

Aprepitant es una antagonista del receptor neurokinina 1(NK1). El ligando natural del dominio de este receptor es la sustancia P(SP), un neuropeptido de la familia de taquikininas, que se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central de los mamíferos e induce la emesis. Los receptores NK1 se encuentran en los núcleos del tronco cerebral del complejo vagal dorsal, y están implicados en la regulación de la emesis⁴.

Aprepitant está aprobado por las Agencias de Alta vigilancia Sanitaria de la FDA y EMA para la siguiente indicación:

- Prevención de las náuseas y vómitos agudos o diferidos que se asocian a la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en Cisplatino en adultos.

¹ Aprepitant. Ficha de Evaluación de nuevos medicamentos. Área de evaluación de medicamentos - Servicio de Farmacia Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias Consejería de salud y Servicios Sanitarios

² Aprepitant para la prevención de las náuseas y vómitos agudos y diferidos que se asocian a la quimioterapia altamente emetógena (QAE) basada en cisplatino y a la moderadamente emetógena (QME) basada en antraciclinas y ciclofosfamida. Servicio de Farmacología del Van D' Hebron. Fundación Catalana de Farmcología. 2006.

³ Paul J Hesketh, Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Uptodate 2012

⁴ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant. 2004



- Prevención de las náuseas y vómitos que se asocian a la quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena basada en Cisplatino en adultos.

Aprepitant se administra como parte de un régimen que incluye los siguientes medicamentos

Régimen para una quimioterapia altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	-----
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral
Ondansetrón	32 mg vía intravenosa	-----	-----	-----

Aprepitant se administra por vía oral 1 hora antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 y 3.

Dexametasona se administra 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 a 4. La dosis de dexametasona se tiene que tener en cuenta para las interacciones.

Ondansetrón se administra por vía intravenosa 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1.

2.1 EFICACIA

Los estudios que sustentaron la eficacia de Aprepitant como parte del régimen para prevenir náusea y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetógena fueron dos P052 y P054⁵

Los estudios fueron de fase III, siguiendo el mismo diseño se realizaron principalmente en los Estados Unidos, Europa (Protocolo 052) y en América Latina (Protocolo 054) Ambos fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados, el objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de Aprepitant en la prevención de NVIQ en pacientes no tratados previamente con cisplatino y que presentaron confirmación histológica de tumores sólidos los cuales son tratados con regímenes de quimioterapia que incluye cisplatino en dosis superiores a 70 mg/m² administrada en un solo día.

En ambos estudios, la proporción de pacientes con una respuesta global completa (sin emesis y sin uso de la medicación de rescate debido a las náuseas) durante el ciclo de la quimioterapia inicial (variable principal) fue estadística y significativamente mayor en el grupo de Aprepitant en comparación con el grupo de terapia estándar (p <0,001).

⁵ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant 2004

**Modified Intention-to-Treat Analysis, pooled analyses, first cycle of therapy**

		P052 and P054 combined					
		Aprepitant Regimen		Standard Therapy		Differences*	
Endpoint	Phase	x/n	%	x/n	%	%	(95% CI)
Complete Response:	Overall	352/520	67.7	250/523	47.8	19.9	(14.0-25.8)
	Acute	447/520	86.0	383/523	73.2	12.7	(7.9-17.6)
	Delayed	372/520	71.5	268/523	51.2	20.3	(14.5-26.1)
No Emesis:	Overall	374/520	71.9	260/523	49.7	22.2	(16.4-28.0)
	Acute	452/521	86.8	388/524	74.0	12.7	(8.0-17.5)
	Delayed	396/520	76.2	280/523	53.5	22.6	(17.0-28.2)
No Sign. Nausea:	Overall	373/517	72.1	339/522	64.9	7.2	(1.6-12.8)
	Delayed	384/519	74.0	350/523	66.9	7.1	(1.5-12.6)
FLIE Total Score	Overall	377/507	74.4	324/507	63.9	10.5	(4.8-16.1)

*calculated on raw data; the primary analysis according to protocol used a logistic model and odds ratios
x/n=number of patients with desired response/number of patients included in the analysis
FLIE Total Score: patients completed the questionnaire 5 days after receiving chemotherapy (Day 6)

El impacto de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en la vida diaria en cada grupo pacientes fue nulo o de menor importancia.

Al comparar los resultados en los dos grupos de tratamiento se observó que fueron menos favorables para el estudio realizado en América del Sur (P054) esta diferencia podría explicarse en parte por el mayor porcentaje de mujeres, aproximadamente 48% frente a 37%.

Modified-Intention-to-Treat Analysis, Complete Response (P052 and P054)

	P052		P054	
	Aprepitant	Standard	Aprepitant	Standard
Female	76/98 (78%)	38/98 (39%)	67/118 (57%)	51/121 (42%)
Male	113/162 (70%)	98/162 (61%)	96/142 (68%)	63/142 (44%)

En cuanto a la respuesta "Sin náuseas significativas", los resultados fueron similares, mientras que para "no nausea" una clara diferencia significativa entre los grupos de tratamiento se observó en el P054, pero no en P052. Esta "contradicción" puede ser considerada como menor importancia, pero normalmente "sin náuseas" parece más fácil definir con una consecuente menor variabilidad.

Los estudios de fase III ofrecen una opcional extensión de múltiples ciclos hasta 5 ciclos adicionales de tratamiento cegados. El número de pacientes que entraron en el ciclo 2 varió de 97 (grupo de tratamiento estándar, P054) a 132 (grupo aprepitant, P052). Pocos pacientes se mantuvieron en el ciclo 6 y el número varió de 12 (grupo de terapia estándar, P052) a 31 (grupo de aprepitant, P052).



En general, el patrón de retiro fue similar al comparar los grupos experimentales y los grupos control, pero después del primer ciclo, los pacientes fueron numéricamente más retirados en el brazo experimental debido a los eventos adversos. Esto puede ser informativo, pero difícilmente puede explicar la diferencia aparentemente de la actividad sostenida.

Sería necesario un estudio randomizado diseñado específicamente para mostrar la actividad sostenida durante ciclos de tratamiento después del primer ciclo de tratamiento.

Limitaciones de los estudios

Los estudios sólo fueron con pacientes naive y se administró para quimioterapia altamente emetógena de un solo ciclo^{6,7}.

Eficacia comparativa

En los estudios se ha observado que Aprepitant reduce los vómitos tardíos cuando se administra con dexametasona durante el segundo y tercer día después de la QT, pero para su prevención no ha sido evaluado junto con metoclopramida ni se ha comparado con la combinación de dexametasona y metoclopramida^{8,9}.

En los estudios se ha mostrado que la magnitud del efecto eficacia en la prevención de NV relacionados con la quimioterapia altamente emetógena mayor del 10%(RAR>10%), observándose mayor eficacia en la emesis diferida¹⁰.

El consenso de las sociedades científicas MASCC, ESMO, lo recomienda prevención de NV relacionados con la quimioterapia altamente emetógena¹¹.

En la base de datos de Cochrane no se han encontrado revisiones sistemáticas¹².

2.2 SEGURIDAD

- *Reacciones adversa*¹³

En pacientes tratados con el régimen de Aprepitant en comparación al estándar las reacciones adversas más frecuentes que se han notificado en los ensayos clínicos son:

⁶ Aprepitant 80mg, 125mg hard capsules. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Assessment of the above product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in NHS Scotland. SMC No. (242/06). 2011

⁷ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant. 2004

⁸ Aprepitant para la prevención de las náuseas y vómitos agudos y diferidos que se asocian a la quimioterapia altamente emetógena (QAE) basada en cisplatino y a la moderadamente emetógena (QME) basada en antraciclinas y ciclofosfamida. Servicio de Farmacología del Van D' Hebron. Fundación Catalana de Farmcología. 2006

⁹ Aprepitant. Ficha de Evaluación de nuevos medicamentos. Área de evaluación de medicamentos - Servicio de Farmacia Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias Consejería de salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. 2005

¹⁰ Torello J, Santos B. Aprepitant. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. 2008

¹¹ Mark G. Kris, Maurizio Tonato, Emilio Briá, Enzo Ballatori, Birgitte Espersen, Jørn Herrstedt, Cynthia Rittenberg, Lawrence H. Einhorn, Steven Grunberg, Mitsue Saito, Gary Morrow, Paul Hesketh. Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. Support Care Cancer (2011) 19 (Suppl 1):S25–S32

¹² Base de datos Cochrane

¹³ Aprepitant. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto. EMA Fecha de la última renovación: 11 de noviembre de 2008



hipo (4,6 % versus 2,9 %), elevación de alanina aminotransferasa (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) y apetito disminuido (2,0 % versus 0,5 %).

- *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción¹⁴*

Aprepitant es un inhibidor moderado e inductor del sistema enzimático CYP3A4 y también inductor del CYP2C9.

Aprepitant cuando se administran conjuntamente con medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas aproximadamente hasta tres veces, durante el tratamiento de 3 días, en el caso de medicamentos que se administran por vía oral. Se cree que por la vía parenteral es menor la elevación de la concentración plasmática. Estas concentraciones plasmáticas de los medicamentos pueden provocar reacciones graves o potencialmente mortales.

La dosis habitual de dexametasona oral cuando se administra con dexametasona se debe reducir aproximadamente en un 50%.

2.3 COSTO

Dosificación del régimen

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	-----
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral
Ondansetrón	32 mg vía intravenosa	-----	-----	-----

Costo por ciclo de tratamiento

Medicamentos	R. Aprepitant	R. Estándar	Costo incremental
Aprepitant 125/80 mg vía oral	264.76 ¹⁵		264.76
Dexametasona 12 mg vía oral	3.6 ¹⁶	3.60	
Ondansetrón 32 mg via intravenosa	2.20 ¹⁷	2.20	
Total	270.56	5.80	

¹⁴ Aprepitant. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto. EMA Fecha de la última renovación: 11 de noviembre de 2008

¹⁵ SEACE. Setiembre 2012

¹⁶ DIGEMID-MINSA Observatorio Nacional de Precios. Diciembre 2012

¹⁷ SEACE. Octubre 2012



Precios

APREPITANT + APREPITANT 125 MG + 80 MG TAB	A511718	600.00	unidad	158,856.00	30	BUENA PRO CONSENTIDA informado el 14/09/2012 por 1019410592947			
(20260344341) MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.						NO	NO	600	158,856.00

ONDANSETRON, 8 MG X 4 ML, INYECTABLE	A511718	223,100.00	unidad	1.2	267,720.00	45	03/12/2012	Almacenes	12	5354	BUENA PRO CONSENTIDA informado el 16/10/2012 por 00254315353904		
(20100018625) MEDIFARMA S.A										NO	NO	223100	121,821.00

2.4 REGISTROS

En la base de datos de SIDIGEMID, para el medicamento Aprepitant 125mg/80mg se ha encontrado 01 Registro Sanitario¹⁸.

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos una ventaja de hasta 20% en disminución en emesis aguda en regímenes altamente emetogénicos.

Respecto a la seguridad es similar a la terapia estándar aunque reportes muestran una cierta ventaja respecto a la prolongación del intervalo QT, sin embargo las múltiples interacciones medicamentosas por el CYP3A4 y CYP2C9 compensan las desventajas de la terapia estándar.

El análisis de costo incremental respecto a la terapia estándar muestra que para cada evento de emesis aguda evitada por Aprepitant hay que gastar S/. 1787 nuevos soles por ciclo por paciente. Estos recursos al año representan dejar de dar terapia antiemética convencional a 245 pacientes o dejar sin Quimioterapia a 7 pacientes al año con régimen altamente emetogénico (Ver Cuadro).

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Aprepitant en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

¹⁸ DIGEMID.MINSA.SIDIGEMID. Diciembre del 2012



Medicamentos	R. Aprepitant	R. Palonosetrón	R. Granisetron	R. Estándar
Aprepitant 125mg /80mg VO	360			
Dexametasona EV	1	2.28	2.28	2.28
Ondansetrón 32 mg EV + 6 tab 8mg	3.6			5.02
Palonosetrón		325		
Granisetron			73	
Total¹⁹	364.6	327.28	75.28	7.3
Costo Incremental	357.3	319.98	67.98	
Variación Eficacia	0.2 ²⁰	0.19 ²¹	0.05 ²²	
Seguridad	Se compensa con las interacciones en el CP450 ²³	Similar ²⁴	Similar ²⁵	
Dinero/paciente complicado/ciclo	1786.5	1684.1	1359.6	
Dinero/paciente complicado/año	16078.5	15156.9	12236.4	
Pacientes desprotegidos con estándar	245	231	186	
Pacientes desprotegidos con estándar/año	2203	2076	1676	
Días de Quimioterapia que dejo de administrar	34	32	26	
Pacientes que dejo de tratar con Quimioterapia/año	7	6	5	

¹⁹ Anexo de Convenio FISSAL-INEN para el costo del régimen de Quimioterapia con Cisplatino-Fluorouracilo

²⁰ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant 2004

²¹ Gralla R. et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol 2003;14(10): 1570-7

²² Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al: Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. Oncology 1994; 51:113-118

²³ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant 2004

²⁴ Apro MS et al. A phase II, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann oncol 2006; 17(9): 1441-9

²⁵ Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al: Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 1994; 74:1945-1952