



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Aprepitant 125mg y 80mg tableta
Institución que lo solicita	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur – Arequipa
Indicación específica:	Prevención de las náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados con quimioterapia altamente emetogénica basada en cisplatino para el cáncer en adultos. Prevención de las náuseas y vómitos asociados con quimioterapia moderadamente emetogénica para el cáncer en adultos.
Número de casos anuales:	50 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> No específica

Medicamento solicitado:	Aprepitant 125mg y 80mg tableta
Institución que lo solicita	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte – La Libertad
Indicación específica:	Prevención de las náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados con el tratamiento inicial y recurrente de quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica incluyendo las dosis altas de cisplatino. Prevención de náuseas y vómitos asociados con el tratamiento inicial y recurrente de quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica.
Número de casos anuales:	-----
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> Disponibilidad: Aprepitant está disponible en el mercado farmacológico ampliamente a nivel nacional.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Aprepitant
Formulación propuesta para inclusión	Aprepitant 125mg y 80mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario vigente

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2017.



Alternativas en el PNUME²:	Ondansetron (como clorhidrato) 2mg/mL inyectable x 4mL más Dexametasona 4mg tableta
--	--

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿El régimen de aprepitant será más efectivo y seguro que el régimen estándar en la prevención de las náuseas y vómitos en pacientes que utilizan quimioterapia altamente o medianamente emetógena?

P	Pacientes que utilizan quimioterapia altamente o medianamente emetógena
I	Régimen de aprepitant + antagonista 5HT3 + dexametasona
C	Régimen estándar (antagonista 5HT3 (ondansetrón) + dexametasona)
O	Respuesta completa (CR) en la fase general, aguda y tardía Proporción de pacientes sin presencia de vómitos y nauseas Seguridad

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú. Fecha de acceso noviembre 2017.

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, Best Practice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta diciembre del 2017.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>(((((("Neurokinin-1 Receptor Antagonist") OR "aprepitant" [Supplementary Concept])) AND ("Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting")))) OR ((((((("Neurokinin-1 Receptor Antagonist") OR "aprepitant" [Supplementary Concept])) AND ("emetogenic chemotherapy" AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh]))=122 estudios</p>	<p>Meta-análisis en red: Zhang et al 2017</p> <p>Revisión sistemática: Viera et al (2012)</p> <p>Ensayos clínicos Eu kim et al (2016)</p>

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (CINV – Chemotherapy induced nausea and vomiting), constituyen un evento adverso común en los pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico por cáncer⁴, que tiene un efecto perjudicial en la calidad de vida, y puede conducir a la reducción de las dosis o la interrupción de la quimioterapia⁵, lo que conllevaría a incrementar el uso innecesario de los escasos recursos sanitarios⁶.

El vómito resulta de la estimulación por múltiples procesos aferentes hacia el centro del vómito localizado en el bulbo raquídeo. Esta zona ubicada en el IV ventrículo recibe estímulos desde los quimiorreceptores ubicados en las zonas de activación como son la faringe, el tracto gastrointestinal y sustancias contenidas en la sangre. La zona de los quimiorreceptores gatillo del centro del vómito y el tracto GI tienen muchos receptores de neurotransmisores. La activación de estos receptores por agente quimioterapéuticos o de sus metabolitos son los responsables de la emesis inducida por la quimioterapia. Los principales neurotransmisores son la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT₃), la dopamina, la acetilcolina, corticosteroides, la histamina, cannabinoides, opiáceos y los receptores de neuroquinina-1 (NK-1) o sustancia P que es la vía confluyente final de todos ellos⁷.

La incidencia de la emesis inducida por quimioterapia en general, más del 35% de los pacientes presentan náuseas aguda y 13% presentan emesis aguda. En los pacientes que reciben quimioterapia altamente emética, 60% experimentaron náusea tardía y el

⁴ De Boer-Dennert M, De Wit R, Schmitz PI, et al. En: Gilberto Lopes et al. Aprepitant for Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: An Economic Analysis for Singapore. Value in Health Regional Issue 1 (2012) 66-74.

⁵ Navari, R. e Aapro, M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting. N Engl. J. Med 374; 14

⁶ Hesketh, P. Chemotherapy - induced nausea and vomiting. N Engl J Med 358; 23

⁷ INEN. Guía de Práctica Clínica para el Control de la emesis inducida por quimioterapia, 2014. Perú



50% presentaron emesis tardía. En los pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emética, el 52% presentaron náusea tardía y el 28% presentaron emesis tardía⁸.

En general, los episodios de las CINV pueden clasificarse en agudos, tardíos, progresivos, anticipados y refractarios. Un CINV agudo es el que ocurre durante las primeras 24 horas después de la administración de la quimioterapia con una intensidad máxima de 5 a 6 horas. Los que ocurren entre las 25 y 120 horas después de la administración de la quimioterapia, se les denomina CINV tardíos o retardados, con una intensidad máxima entre las 48 a 72 horas. El CINV progresivo, es el que ocurre a pesar de un adecuado tratamiento profiláctico. Asimismo, el CINV refractario, son las náuseas y vómitos inducidos por el uso de quimioterapia recurrentes en ciclos anteriores; finalmente, el CINV anticipatorio, es una respuesta condicionada a la ocurrencia de náuseas y vómitos administrados en el ciclo anterior, y se presenta antes de la administración de la quimioterapia.^{9,10,11}

Los agentes capaces de provocar emesis se clasifican¹² de acuerdo a su potencial emético en: altamente emetogénicos (90% o más de los pacientes experimentará emesis aguda); moderadamente emetogénicos (30% - 90% de la los pacientes experimentan emesis aguda); levemente emetogénicos (10% - 30% de los pacientes experimentará emesis aguda); y mínimamente emetogénicos (menos del 10% de los pacientes experimentará emesis aguda).

Los pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena (HEC) y quimioterapia moderadamente emetógena (MEC) son la mayoría de esta población que sufren náuseas y vómitos. El corticoide más comúnmente utilizado es la dexametasona y fue empleado por primera vez para el tratamiento de CINV a principios de la década de 1990. A partir de entonces, la adición de antagonistas del receptor de serotonina (AR 5HT3) mostró una mejoría adicional en el CINV agudo, que actúa a través de vías nerviosas periféricas de los tractos gastrointestinales. Además, estudios recientes encontraron que dexametasona más 5HT3RA y los antagonista de receptor de neurocinina-1 (NK-1RAs) lograron mayores avances en el control de la CINV; además esta asociación podría desempeñar un rol tanto en la fase aguda como tardía mediante el bloqueo de las acciones de la sustancia P (SP) en el centro de vómitos del cerebro¹³. A continuación se muestra la variación de los regímenes de tratamiento de CINV a través del tiempo:

⁸ INEN. Guía de Práctica Clínica para el Control de la emesis inducida por quimioterapia, 2014. Perú

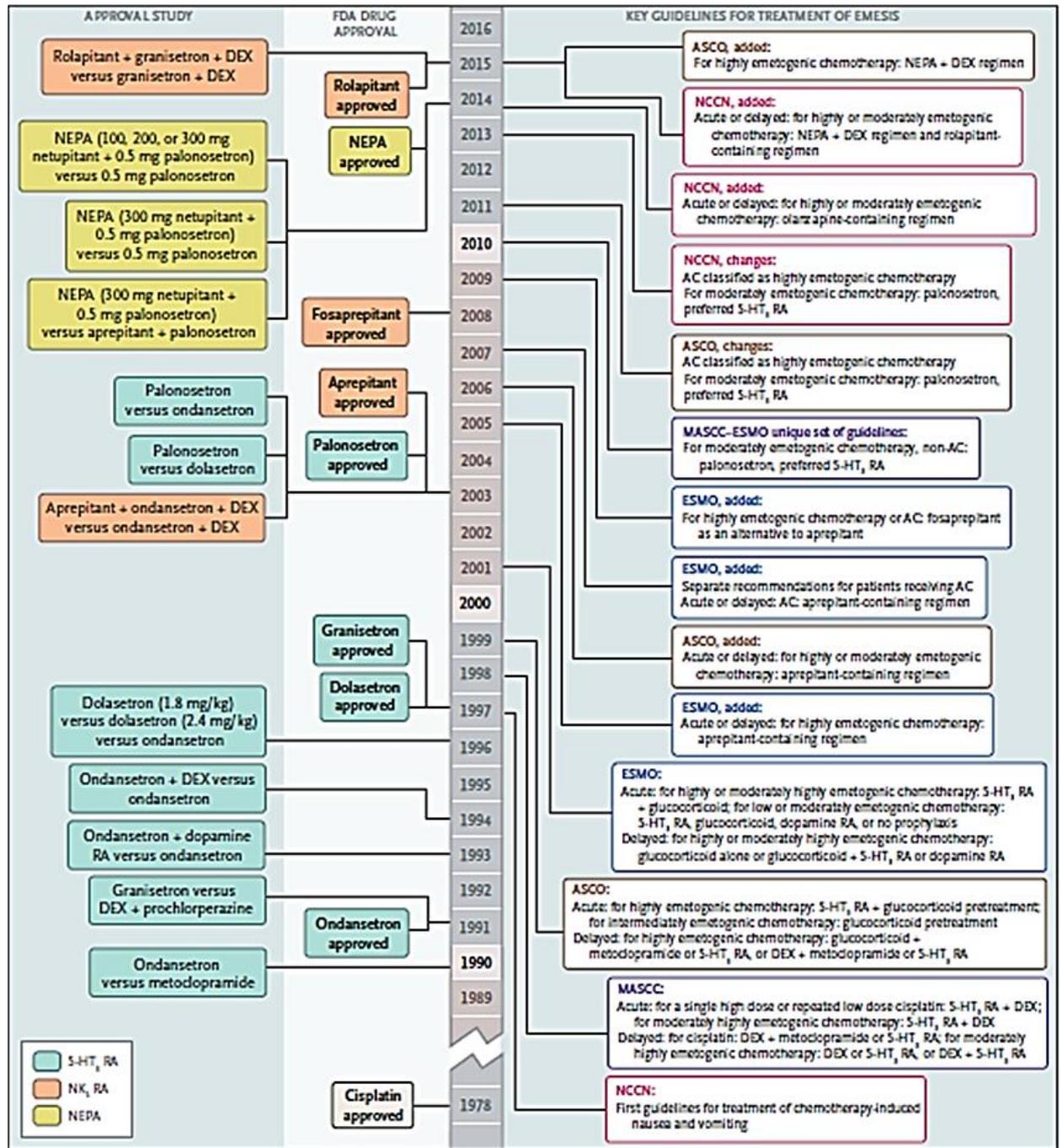
⁹ Faria C, Li X, Nagl N, McBride A. Outcomes Associated with 5-HT3-RA. Therapy selection in patients with Chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Retrospective Claims Analysis. *Am. Health. Drug Benefits.* 2014; 7(1):50-58.

¹⁰ Janelins M. et al. Current Pharmacotherapy for Chemotherapy - induced nausea and vomiting in Cancer Patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 April; 14(6): 757-766.

¹¹ Navari, R. e Aapro, M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016; 374:1356-67.

¹² Ettinger D, Armstrong D, Barbour S, et al. (2011) En: En: Gilberto Lopes et al. Aprepitant for Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: An Economic Analysis for Singapore. *Value in Health Regional Issue* 1 (2012) 66-74.

¹³ Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, Fang W, Kang S, Zhang L, et al. Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis. *Journal Of The National Cancer Institute [serial on the Internet].* (2016, Oct 30), [cited December 18, 2017]; 109(2): Available from: MEDLINE Complete.



V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO¹⁴

a. FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos. Código ATC: A04AD12
 Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana.

¹⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Emend (aprepitant). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; Diciembre del 2017. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>



b. FARMACOCINÉTICA

Aprepitant muestra una farmacocinética no lineal. Tanto el aclaramiento como la biodisponibilidad absoluta disminuyen al aumentar la dosis.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de 67% para la cápsula de 80mg y de 59% para la cápsula de 125mg. La concentración plasmática máxima media (C_{max}) de aprepitant se alcanzó aproximadamente a las 4 horas (t_{max}). La administración oral de la cápsula con un desayuno estándar de aproximadamente 800Kcal ocasionó un aumento de hasta el 40% en el AUC de aprepitant. Este aumento no se consideró clínicamente de interés.

La farmacocinética de aprepitant es no lineal en el intervalo de la dosis clínica. En adultos jóvenes sanos, el aumento en el AUC fue un 26% mayor que proporcional a la dosis entre las dosis únicas de 80mg y 125mg administradas en estado posprandial.

Distribución

Aprepitant se une fuertemente a proteínas, con una media del 97%. La media geométrica del volumen aparente de distribución en el estado equilibrio (V_{d_{ee}}) es aproximadamente de 66 litros en el ser humano.

Biotransformación

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 19% de la radiactividad plasmática durante 72 horas después de una dosis única intravenosa de 100mg de [C14]-fosaprepitant, un profármaco de aprepitant, lo que indica una importante presencia de metabolitos en el plasma. En el plasma humano se han identificado doce metabolitos de aprepitant. El metabolismo de aprepitant se produce en gran medida por oxidación en el anillo de morfolina y sus cadenas laterales y los metabolitos resultantes sólo fueron débilmente activos. Estudios in vitro en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indicaron que aprepitant se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través de CYP1A2 y CYP2C19.

Eliminación

Aprepitant no se elimina inalterado en la orina. Los metabolitos se eliminan en la orina y a través de excreción biliar en las heces. Después de una dosis única intravenosa de 100mg de [C14]-fosaprepitant, un profármaco de aprepitant a sujetos sanos, el 57% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 45% en las heces.

El aclaramiento plasmático de aprepitant es dependiente de la dosis, disminuyendo al aumentar la dosis y oscilando aproximadamente entre 60 a 72 ml/min en el intervalo de la dosis terapéutica. La semivida terminal osciló entre aproximadamente 9 a 13 horas.



VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UPTODATE¹⁵, para el “**Prevention and treatment of chemotherapy – induced nausea and vomiting in adults**”, recomiendan lo siguiente:

Para el manejo profiláctico de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia (CINV) en los pacientes que reciben esquemas que incluyen cisplatino u otros agentes antineoplásicos con alto riesgo emético, recomiendan la indicación de pautas de fármacos antieméticos combinados: un antagonista del receptor 5-HT₃, dexametasona y un antagonista del receptor NK1 y olanzapina. Cabe precisar, que si se utiliza aprepitant el día 1, la terapia de mantenimiento debe incluir aprepitant en los días 2 y 3 y dexametasona en los días 2 a 4 y olanzapina (2 – 4 días).

Para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente ematogénica en los pacientes que reciben regímenes basados en carboplatino, recomiendan un antagonista del receptor NK1 y un receptor antagonista del 5HT₃ y dexametasona el primer día .En pacientes que reciben regímenes basados en no carboplatinos se recomienda la combinación de palonosetron más dexametasona en el día 1 y en caso de no disponer de palonosetron, los médicos pueden sustituirlo por un fármaco de primera generación de antagonistas del receptor 5-HT₃ (ondansetron o granisetron). Para evitar la fase tardía, recomiendan el tratamiento con dexametasona en los días 2 y 3.

BESTPRACTICE¹⁶, para el “**Treating nausea and vomiting in cancer**”, menciona lo siguiente:

La adición de aprepitant a un régimen antiemético convencional de un antagonista de 5HT₃ más un corticosteroide reduce las náuseas y los vómitos relacionados con el tratamiento de las personas que reciben quimioterapia altamente emetógena (*evidencia de calidad moderada*).

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

EE.UU. (2016)

El *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹⁷, en su Guía de Práctica Clínica para el manejo de “**Antiemesis**” clasifica el régimen de tratamiento de acuerdo al riesgo emético de las quimioterapias:

¹⁵ Hesketh P. Prevention and treatment of chemotherapy – induced nausea and vomiting in adults. UpToDate® (version 77.0). [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre del 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁶ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Treating nausea and vomiting in cancer. [actualizada el /06/2009; consultado el 06/12/17]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/tr>

¹⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. Version 2.2017



Quimioterapia intravenosa de alto riesgo emético – prevención de emesis aguda y tardía

HIGH EMETIC RISK INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY - ACUTE AND DELAYED EMESIS PREVENTION ^{f,g,h,i,j}	
DAY 1: Select option A, B, C, D, E, F (order does not imply preference)	DAYS 2, 3, 4:
All are category 1, start before chemotherapy. ^h	
A: <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg PO once • 5-HT3 RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^{l,m} 	A: ^v <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 • Dexamethasone 8 mg^{l,m} PO/IV daily on days 2, 3, 4
B: <ul style="list-style-type: none"> • Fosaprepitant 150 mg IV once • 5-HT3 RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^{l,m} 	B: ^v <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone 8 mg^{l,m} PO/IV daily on day 2, then dexamethasone 8 mg^{l,m} PO/IV twice daily on days 3, 4

Quimioterapia intravenosa de riesgo emético moderado (MEC) – prevención de emesis aguda y tardía

Los antagonista de los receptores de NK1 deben agregarse a la dexametasona y a los antagonista de AR receptores 5-HT3 como medida de prevención de un alto riesgo emético en pacientes seleccionados con factores de riesgo adicionales o fracaso previo con tratamiento de esteroide + AR 5HT3. (Categoría 1)

DAY 1: Select option G, H, I, J, K, L (order does not imply preference)	DAYS 2, 3:
All are category 1, start before chemotherapy. ^h	
G: <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT3 RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once (preferred) ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k (preferred), or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^m 	G: <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3 OR • 5-HT3 RA monotherapy^z: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Granisetron 1-2 mg (total dose) PO daily or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV daily on days 2 and 3 ▶ Ondansetron 8 mg PO twice daily or 16 mg PO daily or 8-16 mg IV daily on days 2, 3 ▶ Dolasetron 100 mg PO on days 2, 3
H: <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg PO once^w • 5-HT3 RA (choose one)^x: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^m 	H: <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 • ± Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3
I: <ul style="list-style-type: none"> • Fosaprepitant 150 mg IV once^w • 5-HT3 RA (choose one)^x: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^m 	I: <ul style="list-style-type: none"> • ± Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3
J: <ul style="list-style-type: none"> • Rolapitant 180 mg PO once^{n,w,y} • 5-HT3 RA (choose one)^x: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^m 	J: <ul style="list-style-type: none"> • ± Dexamethasone 8 mg^m PO/IV daily on days 2, 3
K: <ul style="list-style-type: none"> • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once^{p,q} • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^m 	K: <ul style="list-style-type: none"> • ± Dexamethasone 8 mg^m PO/IV on days 2, 3
L: <ul style="list-style-type: none"> • Olanzapine 10 mg PO once^{r,s} • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg IV once^m 	L: <ul style="list-style-type: none"> • Olanzapine 10 mg PO daily on days 2, 3^s

EE.UU. (2016)

La *Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés)*¹⁸, en su Guía de Práctica Clínica de **"Antieméticos"**, recomienda para el tratamiento preventivo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetogénica, el uso de una combinación de fármacos antieméticos que incluye a un antagonista del receptor de NK1 y un antagonista del receptor 5-HT3.

EUROPA (2016)

La *Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés)*¹⁹, en su Guía de Práctica Clínica para la **"Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients"**, indican lo siguiente:

- En pacientes tratados con cisplatino, la adición de una AR de NK1 aumentó la respuesta completa en el primer día en un 4% - 14%, en el segundo al quinto día en un 8% - 21% y del primer al quinto día de 8% - 20%. Este aumento lo consideraron que no es solo estadísticamente significativo sino también clínicamente relevante debido al potencial impacto positivo de las tasas de respuesta completa alcanzadas en el primer ciclo de los posteriores ciclos de la quimioterapia. Además, parte del efecto antiemético en los días 2-5 también podría deberse a un efecto de dependencia desde el día 1 (cuanto mejor son los resultados obtenidos el día 1, mayor será la posibilidad de las respuesta completas en el segundo al quinto día). Por lo tanto, para la prevención de quimioterapia altamente emetógena sin antraciclina-ciclofosfamida (AC), incluyen un régimen de tres medicamentos que incluye dosis únicas de un antagonista de receptores (AR) de 5-HT3, dexametasona y un AR de NK1 (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant), administrado antes de la quimioterapia [*nivel de confianza MASCC: alto; nivel de consenso MASCC: alto; nivel ESMO de evidencia I; grado de recomendación de la ESMO: A*].
- En mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia de AC, indican un régimen de tres medicamentos antes de la quimioterapia que incluye dosis únicas de AR de 5-HT3, dexametasona y un AR NK1 RA (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) [*nivel de confianza MASCC: alto; nivel MASCC de consenso: alto; nivel de evidencia ESMO I; grado ESMO de recomendación: A*].
- En pacientes que reciben algunos agentes de quimioterapia de mediano riesgo emético (MEC) como oxaliplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, con conocido potencial de emesis tardía consideran el uso de dexametasona durante los días 2-3 [*nivel de confianza MASCC: baja; nivel de consenso MASCC: moderado; ESMO nivel de evidencia III; grado de recomendación de ESMO: C*]. En pacientes que reciben MEC con potencial emesis tardía no lo recomiendan como profilaxis de rutina [*nivel de confianza MASCC: no hay posible confianza; nivel de consenso MASCC: alto; ESMO nivel de evidencia IV; grado de recomendación de la ESMO: D*].
- En pacientes que utilizan MEC como carboplatino que inducen náusea y vómitos agudos indican una combinación de un AR de NK1, dexametasona y AR 5-HT3 [*nivel*

¹⁸ Hesketh P, E et al. Antiemetics. American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. Downloaded from jco.ascopubs.org on. Febrero, 2016

¹⁹ Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla R, Bruera E. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v119-v133, 2016



de confianza MASCC: moderado; nivel de consenso MASCC: moderado; nivel ESMO de evidencia II; grado de recomendación de la ESMO: B]. Si los pacientes reciben aprepitant el día 1, se recomienda aprepitant los días 2 y 3 [nivel de confianza MASCC: moderado; nivel MASCC de consenso: moderado; nivel de evidencia de la ESMO II; ESMO grado de recomendación: B].

COLOMBIA (2016)

La *Guía Colombiana de Cuidados paliativos*²⁰, en relación al **Manejo preventivo de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia**, recomienda lo siguiente:

- En los vómitos inducidos por quimioterapia con moderado o bajo riesgo de emesis, se recomienda la asociación de antagonistas de 5HT3 (como ondansetrón) y corticoides. (*Recomendación B*)
- En los vómitos inducidos por quimioterapia con alto riesgo de emesis se recomienda la asociación de antagonistas de 5HT3, corticoides y aprepitant. (*Recomendación B*)

PERÚ (2016-2014)

Las Guías de Práctica Clínica del *Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN-Norte)*²¹ y del *Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (2014)*²² para el **“Control de la emesis inducida por quimioterapia”** dividen su esquema de tratamiento de acuerdo al riesgo emético de la quimioterapia:

Quimioterapia Altamente Emetogénica

Esquemas recomendados	
Esquema-1 Nivel de evidencia: 1	Esquema-2 Nivel de evidencia: 1
<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista de serotonina (5-HT3) (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Granisetron 2mg PO - Ondansetron 16-24mg PO o 8-16mg IV día 1 - Palonosetron 0.25mg IV día 1 • Corticoides (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona 12mg PO o IV día 1, luego 8mg PO días 2-4 • Antagonista de Neurokinina (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Aprepitant 125mg PO día 1, 80mg PO días 2-3 o puede utilizar - Fosaprepitant 150mg IV día • Puede adicionarse adyuvantes (lorazepam o ranitidina o omeprazol) 	<ul style="list-style-type: none"> - Olanzapina - Palonosetron - Dexametasona - Adyuvantes (lorazepam y ranitidina u omeprazol)

²⁰ MINSALUD. Guía de Práctica Clínica Cuidados Paliativos 2016. Colombia.

²¹ Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN-Norte). Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia. 2016. Perú. Disponible en: http://www.irennorte.gob.pe/pdf/normatividad/documentos_normativos/IREN/GPC/2016%20RD%20075%20GPC%20para%20el%20Control%20de%20la%20Emesis%20Inducida%20por%20Quimioterapia.pdf

²² Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia. 2014. Perú. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2015/05062015_RJ%20044%202015%20J%20INEN%20Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20para%20el%20Control%20de%20la%20Emesis%20Inducida%20por%20Quimioterapia.pdf

Quimioterapia Moderadamente emetogénica

Esquema recomendados	
Esquema-1 Nivel de evidencia:1	Esquema-2 Nivel evidencia: 1
<p>Día 1 de tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonista de serotonina (5-HT3) (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Granisetron 2mg PO x día - Ondasetron - Palonosetron • Corticoides (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona 12mg PO o IV día 1 • Antagonista de neurokinina 1 (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Aprepitant 125mg PO día 1, 80mg PO días 2 -3 • Puede adicionarse como adyuvantes como lorazepam, ranitidina u omeprazol <p>Día 2 y 3 tratamiento Nivel evidencia:1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antagonista de Serotonina (5HT3) (uno de su elección) Ondasetron 8mg 	<p>Día 1: olanzapina, palonosetron y dexametasona</p> <p>Día 2: olanzapina 10mg</p>

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Al realizar la búsqueda de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) se encontró una evaluación realizada por el *Centro Terapéutico y Droga Regional (NHS) de Newcastle (2009)*²³, quienes evaluaron la eficacia y seguridad de aprepitant en combinación con ondansetron y dexametasona para la prevención de CINV en pacientes que reciben HEC basado en cisplatino.

Seleccionaron tres estudios paralelos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: protocolo 052 (n = 530), 054 (n = 569) y 801 (n = 489). En los tres estudios se incluyeron pacientes naives a cisplatino. Los regímenes establecidos en los tres estudios fueron los siguientes:

Study	Day one		Days two to three		Day four	
	APR	Standard regimen	APR	Standard regimen	APR	Standard regimen
052 054	APR 125mg Ond 32mg Dex 12mg	Ond 32mg Dex 20mg	APR 80mg Dex 8mg both OD	Dex 8mg BD	Dex 8mg OD	Dex 8mg BD
801	APR 125mg Ond 32mg Dex 12mg	Ond 32mg Dex 20mg	APR 80mg Dex 8mg both OD	Ond 8mg Dex 8mg both BD	Dex 8mg OD	Ond 8mg Dex 8mg both BD

El *resultado primario* en los tres estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC), definida como la no presencia de vómitos o el no uso de la terapia de rescate en la fase aguda (AP) y fase tardía (DP). Para el análisis primario agruparon los estudios 052 y 054 que fueron analizados x ITT (n = 1043) (aprepitant n = 520, control n = 523)).

²³ Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle). The Use of Aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting.2009

En la siguiente Tabla se puede observar que el grupo de aprepitant al final del quinto día alcanzó una respuesta completa (RC) superior al grupo control (diferencia absoluta 19.9%) con un NNT = 6, es decir de cada seis pacientes que se tratan con aprepitant solo uno experimentaría una RC; en la fase aguda se obtuvo un NNT de 8, y en la tardía el NNT fue de 5:

Phase	Aprepitant (n = 520)	Control (n = 523)	Difference (95% CI*)	p- value
Overall (primary endpoint)	67.7%	47.8%	19.9% (14.0 to 25.8%)	< 0.001
Acute	86.0%	73.2%	12.7% (7.9 to 17.6%)	< 0.001
Delayed	71.5%	51.2%	20.3% (14.5 to 26.1%)	< 0.001

*CI: confidence interval

En los *resultados secundarios*, la evaluación “sin emesis” en el grupo de aprepitant fue significativamente mayor que en el grupo de control, en las tres fases ($p < 0,0001$). Para el resultado de ausencia de náuseas, el régimen de aprepitant fue significativamente superior al régimen de control en las fases generales ($p < 0,05$) y tardía ($p < 0,01$), pero no en la fase aguda. En la siguiente Tabla se detalla los resultados:

Endpoint	Phase	Aprepitant (n = 520)	Control (n = 523)	p-value
No emesis	Overall	72%	50%	< 0.01
	Acute	87%	74%	< 0.01
	Delayed	76%	54%	< 0.01
Complete protection	Overall	60%	45%	< 0.01
	Acute	82%	70%	< 0.01
	Delayed	64%	48%	< 0.01
No nausea	Overall	48%	42%	< 0.05
	Acute	70%	68%	NS*
	Delayed	52%	44%	< 0.01
No significant nausea	Overall	72%	65%	< 0.05
	Acute	91%	85%	< 0.01
	Delayed	74%	67%	< 0.05
FLIE total score	Overall	74%	64%	< 0.01

*NS: not statistically significant

El estudio 801 se evaluó por separado en el cual compararon un régimen de aprepitant (n=244) con un régimen de control (n=245) que incluía al ondansetrón administrado durante cuatro días. En este grupo se obtuvo en la fase general un NNT de 9, en la fase aguda se obtuvo un NNT de 12 y en la fase tardía un NNT de 10. A continuación se muestra los siguientes resultados:

Resultado primario:

Primary endpoint	Phase	Aprepitant (n = 243)	Control (n = 241)	p-value
Complete response	Overall	72.0%	60.6%	0.003
	Acute	87.7%	79.3%	0.005
	Delayed	74.1%	63.1%	0.004

Resultado secundario:

Primary endpoint	Phase	Aprepitant (n = 243)	Control (n = 241)	p-value
No emesis	Overall	76.5%	62.2%	≤0.001
	Acute	88.9%	80.5%	0.004
	Delayed	79.0%	64.3%	≤0.001
No rescue therapy	Overall	82.3%	79.9%	NS*
	Acute	94.2%	92.9%	NS
	Delayed	83.5%	81.7%	NS
No significant nausea	Overall	73.1%	69.7%	NS
	Acute	92.1%	89.5%	NS
	Delayed	75.9%	72.1%	NS

*NS: not statistically significant

El efecto de aprepitant en ciclos múltiples de HEC fue evaluado en una extensión de los estudios 052 y 054. Los pacientes que completaron el primer ciclo de estos dos estudios recibieron el mismo régimen de estudio ciego al que se asignaron originalmente para un máximo de cinco ciclos de quimioterapia adicionales. Analizaron los resultados de la respuesta completa (RC), definida como “sin emesis” y “sin náuseas significativas”. En el primer ciclo hallaron una RC de 61% para aprepitant y 46% para el grupo control. A partir de entonces, las tasas de RC para el grupo de aprepitant fueron de 59% y 40% para el control por los 6 ciclos.

En la quimioterapia medianamente emetógenas (MEC), revisaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos que evaluaron la eficacia y la seguridad de aprepitant para la prevención de CINV en pacientes con cáncer de mama que incluyó en su tratamiento ciclofosfamida con o sin doxorubicina o epirrubicina. El régimen fue establecido de acuerdo a la siguiente Tabla:

Study	Day one		Days two to three		Day four	
	APR	Standard regimen	APR	Standard regimen	APR	Standard regimen
071	APR 125mg Ond 8mg BD Dex 12mg	Ond 8mg BD Dex 20mg	APR 80mg	Ond 8mg BD	-----	-----

El punto final primario fue la proporción de pacientes que lograron una RC (definida como no vómitos y la no utilización de la terapia de rescate en las 120 horas posteriores al primer ciclo). El grupo de aprepitant fue significativamente más efectivo que el régimen estándar, con 8.3% más pacientes que logran una RC en la fase general, lo que equivale a un NNT de 13. En la fase aguda, el NNT fue de 15; sin embargo en la fase tardía no alcanzó diferencia significativa.

Phase	Aprepitant (n = 433)	Standard regimen (n = 424)	p-value
Overall	50.8%	42.5%	0.015
Acute (0 - 24h)	75.7%	69.0%	0.034
Delayed (24 - 120h)	55.4%	49.1%	NS*

*NS: not statistically significant



Los autores concluyeron que en aquellos pacientes que recibieron HEC la adición de aprepitant a un régimen antiemético de ondansetron más dexametasona en comparación con la administración solo de ondansetron y dexametasona mejoró estadísticamente las respuestas completas durante la fase aguda, tardía y general. Los tres estudios informaron una reducción significativa a favor de aprepitant en el número de pacientes con emesis, pero no redujo las náuseas de forma constante. En pacientes con cáncer de mama que recibían MEC, el número de pacientes con respuesta completa fue estadísticamente significativo más alto en el grupo de aprepitant en la fase aguda y general, pero no en la fase tardía.

En general los pacientes que recibieron aprepitant experimentaron menos episodios de emesis, pero no hubo diferencia en el número de pacientes sin náuseas.

Además los autores indicaron que se necesitan estudios que utilicen regímenes comparadores más relevantes que reflejen los que se usan comúnmente en la práctica del Reino Unido para establecer el lugar exacto de aprepitant en la terapia. Sin embargo, se espera que aprepitant se reserve para su uso en combinación con un antagonista de 5-HT₃ y dexametasona para la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados debido a HEC en pacientes considerados de alto riesgo (p. ej., bajo estado funcional y tratamientos farmacológicos concomitantes), y en aquellos que han experimentado emesis a pesar del tratamiento con una combinación de un antagonista de 5-HT₃ y dexametasona en un ciclo previo de HEC.

Actualmente, los medicamentos más costosos para CINV son los antagonistas de 5-HT₃ y la adición de aprepitant a este régimen duplicará con creces el costo de la terapia antiemética, aunque esto puede ser parcialmente compensado por una reducción en la necesidad de terapia de rescate. El aprepitant en pacientes que reciben MEC no ha demostrado ser rentable.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

ZHANG Y ET AL (2017)²⁴, realizaron un meta-análisis en red a fin de evaluar la eficacia y toxicidad de los antagonistas NK-1RAs (aprepitant, casopitant, fosaprepitant y rolapitant) para prevención del CINV.

Realizaron la búsqueda en la base de datos PubMed, Embase y Cochrane hasta febrero del 2016. Se incluyeron un total de 36 estudios, de los cuales 18 estudios responden a nuestra pregunta clínica, en los que utilizaron en sus regímenes aprepitant + antagonista del receptor 5-HT₃ (12 ondansetron, 5 granisetron y uno con palonosetron) + dexametasona versus antagonista del receptor 5-HT₃ + dexametasona. Un total de 10

²⁴ Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, Fang W, Kang S, Zhang L, et al. Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis. Journal Of The National Cancer Institute [serial on the Internet]. (2016, Oct 30), [cited December 18, 2017]; 109(2): Available from: MEDLINE Complete.

estudios correspondieron a quimioterapias altamente ematogenas (HEC) y 8 estudios a moderadamente ematogenas (MEC).

Los resultados fueron reportados como la medida de odds ratios (OR). El resultado a analizar fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) global durante todo el período de evaluación que comprende la fase aguda (0-24 h después de la quimioterapia), la fase tardía (24 horas después de varios días de la quimioterapia) y la fase general (0- 120 horas). Los regímenes triples basados en aprepitant mostraron ser superior en el efecto antiemético en la fase general, fase aguda, y tardía así como en pacientes con HEC y MEC. A continuación se muestra la evaluación de la RC en las diferentes fases:

RC en la fase general	A (aprepitant) + 5-HT3RA + D (n = 4461) versus 5-HT3RA + D (n= 6838)	0.58 (0.51 -0.65)
RC en la fase aguda	A + 5-HT3RA + D (n = 4212) versus 5-HT3RA + D (n= 6687)	0.64 (0.53 -0.76)
RC en la fase tardía	A + 5-HT3RA + D (n = 4212) versus 5-HT3RA + D (n= 6422)	0.57 (0.50 -0.65)
RC (HEC) en la fase general	A + 5-HT3RA + D (n = 3249) versus 5-HT3RA + D (n= 4095)	0.60 (0.51 -0.70)
RC (HEC) en la fase aguda	A + 5-HT3RA + D (n = 3169) versus 5-HT3RA + D (n= 4011)	0.71(0.56 -0.88)
RC (HEC) en la fase tardía	A + 5-HT3RA + D (n = 3169) versus 5-HT3RA + D (n= 3746)	0.57 (0.46 -0.68)
RC (MEC) en la fase general	A + 5-HT3RA + D (n = 651) versus 5-HT3RA + D (n= 1641)	0.52 (0.34- 0.68)
RC (MEC) en la fase aguda	A + 5-HT3RA + D (n = 585) versus 5-HT3RA + D (n= 1574)	0.39(0.14 -0.77)
RC (MEC) en la fase tardía	A + 5-HT3RA + D (n = 585) versus 5-HT3RA + D (n= 1574)	0.54(0.35 a 0.80)

VIEIRA, L ET AL (2012)²⁵, realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de los antieméticos antagonistas de los receptores NK1 en la prevención del CINV.

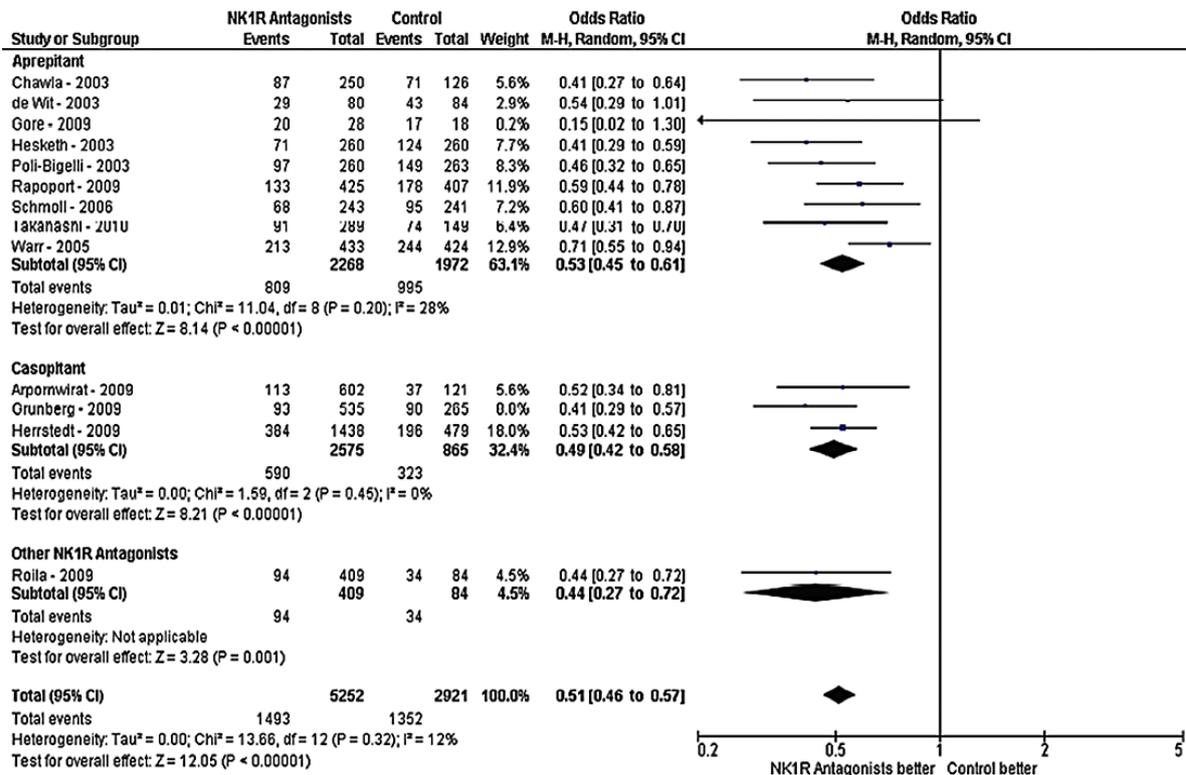
Realizaron búsqueda en la base de datos de Medline, EMBASE y en bases de datos centrales de estudios aleatorizados controlados que comparen la adición de NK1-RAs a los regímenes antieméticos estándar en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

El *resultado primario* a analizar fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) en la fase general que comprende la fase aguda (0-24 h después de la quimioterapia) y la fase tardía (24 horas a varios días después de la quimioterapia). También evaluaron la toxicidad de los NK1-Ras.

En el estudio se identificaron 17 ensayos clínicos de los cuales 11 estudios responden a nuestra pregunta clínica (9 estudios de HEC y 2 estudios de MEC). En el siguiente

²⁵ Vieira, L et al. Neurokinin-1 Receptor Antagonists for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1280–1292.

Gráfico se muestra que en la fase general los pacientes que recibieron aprepitant obtuvieron un OR = 0.53 (0.45 a 0.61):



Prevención de quimioterapia altamente emetogena (HEC)

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron meta-análisis ni revisiones sistemáticas que respondan la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Solo se encontraron los estudios pivotaes de [Hesketh P, et al (2003)²⁶] y [Poli-Bigelli et al (2003)²⁷], los mismos que fueron evaluados en el marco de la ETS del Centro Terapéutico y Droga Regional (NHS) de Newcastle (2009)²⁸.

²⁶ 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).

²⁷ 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)

²⁸ Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle). The Use of Aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting.2009



Prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia moderadamente emetogena (MEC)

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron meta-análisis ni revisiones sistemáticas que respondan la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

EUN KIM ET AL (2016)²⁹, realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego por modificación e intención a tratar (MITT) en un periodo de tratamiento de tres días. El régimen se basa en el siguiente esquema:

Table. 1 Treatment regimens

Regimen	Study medication	Day 1 dose	Day 2 dose	Day 3 dose
Aprepitant	Aprepitant	125-mg capsule orally, 60 min before MEC	80-mg capsule	80-mg capsule
	Ondansetron	16 mg, IV, 30–60 min before MEC	1 placebo capsule q12h	1 placebo capsule q12h
	Dexamethasone 12 mg ^a	3 capsules of 4 mg + 2 placebo capsules, 30 min before MEC	None	None
Control	Placebo	125-mg capsule	80-mg capsule	80-mg capsule
	Ondansetron	16 mg, IV, 30–60 min before MEC	8-mg capsule, q12h	8-mg capsule, q12h
	Dexamethasone 20 mg ^a	5 capsules of 4 mg, 30 min before MEC	None	None

IV intravenous, MEC moderately emetogenic chemotherapy, q12h every 12 h

^a Premedication procedures were different for patients receiving paclitaxel or docetaxel (followed each institutional protocol, based on investigator’s decision); these patients did not receive dexamethasone on day 1; however, after day 1, the dosing regimen for patients treated with paclitaxel and docetaxel was the same

Los resultados evaluados fueron la proporción de pacientes que no presentaron vómitos ó náuseas. El resultado completo (RC) se define como proporción de pacientes que no presenta vómitos o el uso de terapia de rescate. El RC se estudió en la fase general que comprende la fase aguda y tardía. La fase aguda comprende 0-24 h después de la quimioterapia y la fase tardía: 25 a 120 horas a varios días después de la quimioterapia.

²⁹ Kim J, Jang J, Kim J, Sung Y, Cho C, Min K, et al. Efficacy and safety of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during the first cycle of moderately emetogenic chemotherapy in Korean patients with a broad range of tumor types. Supportive Care In Cancer: Official Journal Of The Multinational Association Of Supportive Care In Cancer [serial on the Internet]. (2017, Mar), [cited December 26, 2017]; 25(3): 801-809. Available from: MEDLINE Complete.



En la evaluación de la RC el aprepitant no mostro diferencia significativa en la respuesta completa y en la presencia de no vómitos en la fase general, aguda y tardía

Regímenes de quimioterapia	N	Regímenes	RC (%)		
			Fase General	Fase aguda	Fase tardía
Oxaliplatin o Irinotecan	237	A + D + O	73.4	95.8	74.3
	243	P + D + O	70.4	97.9	71.2
			(p = 0.458)		

N	Regímenes.	No vómitos (%)		
		Fase general	Fase aguda	Fase tardía
237	A+ D + O	77.2	95.8	78.5
243	P + D + O	72.0	98.8	72.4
		P= 0.191		

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

EUN KIM ET AL (2016)³⁰, realizaron un estudio a fin de evaluar la eficacia y seguridad de un régimen de 3 días de aprepitant para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (*CINV, por sus siglas en inglés*) durante el primer ciclo de quimioterapia moderadamente emetogénica (MEC) sin antraciclina más ciclofosfamida (AC) basada en las directrices del gobierno coreano.

En la evaluación de *Seguridad y tolerabilidad* en todos los pacientes tratados, informaron al menos 1 AE en 56.2 y 53.2% de los participantes en los grupos de régimen de aprepitant y control, respectivamente. Sin embargo, los efectos adversos relacionados con el fármaco fueron raros y se presentaron en el 3,7 y el 3,6% de los pacientes en los grupos de régimen de aprepitant y control, respectivamente. Los EA de todos los grados

³⁰ Kim J, Jang J, Kim J, Sung Y, Cho C, Min K, et al. Efficacy and safety of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during the first cycle of moderately emetogenic chemotherapy in Korean patients with a broad range of tumor types. Supportive Care In Cancer: Official Journal Of The Multinational Association Of Supportive Care In Cancer [serial on the Internet]. (2017, Mar), [cited December 26, 2017]; 25(3): 801-809. Available from: MEDLINE Complete.



informados con mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, que incluyen náuseas (9,1 y 8,1%, respectivamente), diarrea (6,6 y 7,3%) y estreñimiento (0 y 8,9%) en el grupo de aprepitant y placebo respectivamente, con la mayoría de los AE de grado 1 o 2 en gravedad en los grupos aprepitant (66.9%) y control (66.1%).

Table. 3 Summary of adverse events (all-patients-as-treated population)

n (%)	Aprepitant regimen (n = 242)	Control regimen (n = 248)	95% CI
≥1 AE	136 (56.2)	132 (53.2)	-5.8, 11.8
Drug-related AEs ^a	9 (3.7)	9 (3.6)	-3.2, 3.4
Serious AEs	22 (9.1)	15 (6.0)	-1.6, 7.7
Serious drug-related AEs ^a	1 (0.4)	0	-0.4, 1.2
Death	1 (0.4)	2 (0.8)	-1.8, 1.0
Discontinuation due to AE	1 (0.4)	0	-0.4, 1.2
Commonly reported AEs (>5% of patients)			
Nausea	22 (9.1)	20 (8.1)	-
Constipation	0	22 (8.9)	-
Diarrhea	16 (6.6)	18 (7.3)	-
Myalgia	0	18 (7.3)	-
Alopecia	0	17 (6.9)	-
Hiccups	15 (6.2)	0	-
Decreased appetite	14 (5.8)	15 (6.1)	-

AE adverse event, CI confidence interval
^aDetermined by the investigator to be possibly, probably, or definitely study drug related

FDA

Las reacciones adversas más comunes reportadas por la FDA de aprepitant fueron en los adultos (≥3%): fatiga, diarrea, astenia, dispepsia, dolor abdominal, hipo, disminución de los globulos blancos, deshidratación y aumento de la alanina transferasa. En pediatría se reportaron (≥3%): neutropenia, cefalea, diarrea, disminución del apetito, tos, fatiga, disminución de la hemoglobina, mareos e hipo.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Régimen para la CINV altamente emetogénica con aprepitant

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant 125mg y 80mg tableta	125mg VO 1 hora antes QT	80mg VO (por la mañana)	80mg VO (por la mañana)	
Dexametasona 4mg tableta	12mg VO 30min antes QT	8mg VO (por la mañana)	8mg VO (por la mañana)	8mg VO (por la mañana)
Ondansentron 2mg/mL inyectable x 4mL	32mg IV 30min antes QT			

Régimen para la CINV altamente emetogénica sin aprepitant

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Dexametasona 4mg tableta	20mg VO 30min antes QT	8mg VO (por la mañana) 8mg VO (por la tarde)	8mg VO (por la mañana) 8mg VO (por la tarde)	8mg VO (por la mañana) 8mg VO (por la tarde)
Ondansentron 2mg/mL inyectable x 4mL	32mg IV 30min antes QT			



Costo de dexametasona, ondansetron y aprepitant por dosis

Medicamentos	Precio Unitario (S/.)	Dosis con aprepitant (mg)	Dosis sin aprepitant (mg)
Dexametasona 4mg tableta	0.07 ³¹	36mg	68mg
Ondansetron 2mg/mL inyectable x 4mL	0.52 ³²	32mg	32mg
Aprepitant 125mg y 80mg tableta	264.76 ³³	285mg	-----

Diferencia de costos por ciclo de tratamiento

Medicamentos	Costo por tratamiento (S/.)	Costo incremental
Regimen de ondansetron + dexametasona	S/. 3.27	S/. 264.20
Régimen de tratamiento aprepitant + ondansetron + dexametasona	S/. 267.47	

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Food and Drug Administration (FDA) ³⁴	EMA ³⁵
Aprepitant en combinación con otros agentes antieméticos, está indicado para la prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados con cursos iniciales y retardados asociados con ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer altamente emetógeno, incluyendo dosis altas de cisplatino.	Prevención de las náuseas y los vómitos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica moderada y altamente emetógena en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos³⁶, no se encuentra incluido el medicamento aprepitant tableta.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁷ no se encuentra incluido el medicamento aprepitant tableta.

³¹ MINSA. Precio de operación reportado por los UUEE en CATPREC. setiembre 2017

³² MINSA. Precio de operación reportado por los UUEE en CATPREC. setiembre 2017

³³ SEACE. Reporte de otorgamiento de buena PRO. Adquisición del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: Diciembre 2017

³⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Aprepitant (Emend). [En línea]. [enero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁵ European Medicines Agency [Internet]. Aprepitant (Emend). Enero de 2018]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

³⁶ WHO - World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. April 2017.

³⁷ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015.



XI. CONCLUSIONES

En la revisión de la evidencia respecto al medicamento aprepitant 125 mg y 80 mg para la prevención de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia moderadamente y altamente emetógena, se encontró para la prevención de quimioterapia medianamente emetógena (MEC) se puede tratar con antagonista del receptor 5-HT3 (ondansetron) y dexametasona y en la prevención de quimioterapia altamente emetógena (HEC) los sumarios y las guías de practica clínica señalan la administración de aprepitant durante tres días conjuntamente con la dexametasona y un antagonista del receptor 5-HT3.

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento aprepitant tableta en la prevención de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que se utiliza en un entorno altamente especializado y la indicación es poco frecuente que amerita ser evaluado bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.