

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI APREPITANT A04AD12 (EMEND®)

Presentata da Dott. Emanuele Angelucci – Dir. SC Ematologia e Centro Trapianti P.O. Businco ASL 8

In data Marzo 2010

Per le seguenti motivazioni:

“Prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetogena in ambito oncologico a base di cisplatino negli adulti.

Prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia moderatamente emetogena in ambito oncologico negli adulti. Aprepitant 125 mg/80mg viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il vomito e la nausea indotti da chemioterapia (CINV) influiscono notevolmente sulla qualità della vita dei pazienti sottoposti a terapia antitumorale, e possono ridurre la compliance ai successivi trattamenti.

L'incidenza e la severità della CINV dipendono da diversi fattori: il farmaco utilizzato, il dosaggio, la via e lo schema di somministrazione, fattori legati al singolo paziente (età, sesso, precedente chemioterapia, uso di alcool). Il 70-80% dei pazienti che ricevono la chemioterapia soffre di nausea e/o vomito, mentre il 10-44% dei pazienti soffre di CINV anticipatoria.

Spesso i pazienti sono affetti più da nausea che da vomito.

Il vomito è scatenato da impulsi afferenti al centro del vomito dalla chemoreceptor trigger zone (CTZ), dal tratto gastrointestinale e dalla corteccia cerebrale, che sono provvisti di recettori per vari neurotrasmettitori. I recettori principalmente coinvolti sono quelli per la serotonina e per la dopamina; sono coinvolti anche i recettori per la acetilcolina, corticosteroidi, istamina, cannabinoidi e neurochinina-1 (NK-1). Poiché ogni agente antiemetico blocca uno specifico recettore non ci si può aspettare che un solo farmaco sia in grado di prevenire completamente la CINV.

La CINV è comunemente classificata:

- Acuta, insorge da alcuni minuti ad alcune ore dopo la somministrazione della chemioterapia e si risolve entro 24 ore
- Ritardata, insorge dopo 24 ore dalla chemioterapia ed è molto comune con farmaci quali ciclofosfamide, cisplatino, carboplatino e doxorubicina; con il cisplatino raggiunge il picco tra le 48 e le 72 ore successive e può durare sino a 6-7 giorni.
- Anticipatoria, insorge prima della successiva somministrazione di chemioterapici ed è legata ad una precedente esperienza negativa.
- Breakthrough: vomito che si presenta nonostante la profilassi e richiede l'uso di un altro antiemetico (rescue therapy).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- Refrattaria, emesi che si verifica nei cicli successivi quando la profilassi o la terapia di salvaggio non hanno fatto effetto.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento standard per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino è costituito da desametasone + un'antagonista del recettore HT3 (efficacia in circa l'80% dei pazienti).

Per la prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino, si usa l'associazione di desametasone più metoclopramide o un 5HT3 antagonista. Una recente metanalisi ha evidenziato come l'aggiunta di un anti-5TH3 non migliori l'effetto del desametasone sull'emesi ritardata: sembra invece che il palonosetron (un 5HT3-antagonista con una lunga emivita) abbia effetto anche sull'emesi ritardata.

Per la prevenzione dell'emesi indotta da farmaci a medio potere ematogeno la terapia standard è costituita da desametasone + un'antagonista del recettore HT3 .

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetogena in ambito oncologico a base di cisplatino negli adulti.

Prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia moderatamente emetogena in ambito oncologico negli adulti.

Aprepitant 125 mg/80mg viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione

Somministrazione

Aprepitant viene somministrato per 3 giorni nel contesto di un regime terapeutico che comprende un corticosteroide ed un 5-HT3 antagonista.

La posologia raccomandata di Aprepitant è di 125 mg per os (PO) in monosomministrazione giornaliera un'ora prima di iniziare la chemioterapia al giorno 1 e di 80 mg PO in monosomministrazione giornaliera nei giorni 2 e 3.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Aprepitant è un'antagonista del recettore per la neurochinina-1 (NK-1), il cui ligando principale è la sostanza P e quindi agisce con un meccanismo d'azione diverso rispetto a quello degli altri antiemetici.

Viene somministrato per via orale al dosaggio di 125 mg il giorno 1 prima della chemioterapia e 80 mg ai giorni 2 e 3, in associazione al desametasone e a un 5HT3- antagonista.

In 2 studi controllati, randomizzati, in doppio cieco (uno condotto in Europa e negli USA e l'altro in Sud America) su di un totale di 1.094 pazienti trattati con chemioterapia che includeva il cisplatino ≥ 70 mg/m², aprepitant in associazione con un trattamento con ondansetron/desametasone è stato paragonato ad una terapia standard (placebo più ondansetron 32 mg endovena somministrato al giorno 1 più desametasone 20 mg per via orale al giorno 1 ed 8 mg due volte al giorno ai giorni 2 e 4).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'efficacia è stata basata sulla valutazione della seguente misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e nessun uso di terapia di salvataggio) principalmente nel corso del ciclo 1 entro 120 h dall'inizio del trattamento. I risultati sono stati valutati per ciascuno studio individuale e per i due studi combinati. Inoltre è stata prevista un'estensione del trattamento ai cicli successivi sino a 6 cicli. Veniva valutata anche la tollerabilità e la sicurezza del trattamento, mediante visita tra i giorni 6 e 9, e 19 e 29 successivi alla chemioterapia con cisplatino. Inoltre veniva valutato anche l'impatto della nausea e del vomito sulla qualità della vita.

In entrambi gli studi la percentuale di pazienti con risposta globale completa (nessun episodio di vomito e nessun trattamento di salvataggio) è stata maggiore nel gruppo aprepitant (67,8% vs 47,8%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, su un totale di 866 pazienti (864 donne e 2 uomini) che ricevevano un trattamento chemioterapico con ciclofosfamide 750-1500 mg/m², o ciclofosfamide 500-1500 mg/m² e doxorubicina (≤ 60 mg/m²) o epirubicina (≤ 100 mg/m²), l'aprepitant in associazione con ondansetron/desametasone è stato confrontato con la terapia standard –placebo più ondansetron 8 mg per os (2 volte il giorno 1 e ogni 12 ore nei giorni 2 e 3) più desametasone 20 mg per os il giorno 1.

L'efficacia è stata valutata sulla base di una misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e non utilizzo di terapia di salvataggio) principalmente durante il ciclo 1.

Nello stesso studio clinico, 744 pazienti hanno continuato l'estensione a ciclo multiplo fino a 3 ulteriori cicli di chemioterapia. L'efficacia della terapia con aprepitant è stata apparentemente mantenuta durante tutti i cicli. La risposta completa è stata del 50,8% nei pazienti del gruppo aprepitant e del 42,5% nel gruppo di controllo.

In un secondo studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, il trattamento con aprepitant, è stato confrontato con la terapia standard in 848 pazienti (652 donne, 196 uomini) che ricevevano un trattamento chemioterapico con qualsiasi dosaggio endovenoso di oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamide, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamide E.V. (<1.500 mg/m²); o citarabina E.V. (>1 g/m²). I pazienti in trattamento con aprepitant ricevevano un trattamento chemioterapico per vari tipi di tumore comprendendo il 52 % dei pazienti con cancro della mammella, il 21% con vari tipi di cancro gastrointestinale compreso il cancro coloretale, il 13% con cancro polmonare e il 6% con vari tipi di cancro ginecologico. L'aprepitant in associazione con ondansetron/desametasone è stato confrontato con la terapia standard (placebo con ondansetron 8 mg per os, 2 volte il giorno 1, e ogni 12 ore nei giorni 2 e 3, più desametasone 20 mg per os il giorno 1).

L'efficacia è stata basata sulla valutazione dei seguenti endpoint primari e secondari chiave: assenza di vomito nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia), valutazione della sicurezza e della tollerabilità del trattamento della CINV con aprepitant, e risposta completa (definita come assenza di vomito e di terapia di salvataggio) nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia). Inoltre, l'assenza di nausea significativa nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia) è stata valutata come un endpoint esploratorio, sia nella fase acuta che in quella ritardata come analisi post-hoc.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il beneficio della terapia di associazione con aprepitant nell'intera popolazione in studio è stato principalmente guidato dai risultati osservati in pazienti con scarso controllo con terapia standard come nelle donne, anche se i risultati sono stati numericamente superiori indipendentemente da età, tipo di tumore o sesso. La risposta completa al trattamento con aprepitant e con terapia standard è stata raggiunta rispettivamente in 209 su 324 (65 %) e 161 su 320 (50 %) donne ed in 83 su 101 (82 %) e 68 su 87 (78 %) uomini.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi effettuati hanno dimostrato una maggior efficacia della terapia di associazione con aprepitant rispetto alla terapia standard, in particolar modo per quanto riguarda l'emesi ritardata.

L'uso dell'aprepitant è raccomandato dalle linee guida NCCN per la prevenzione dell'emesi da chemioterapia altamente emetogena e in pazienti selezionati sottoposti a terapia moderatamente emetogena con ifosfamide, doxorubicina, epirubicina, MTX.

Anche le Linee Guida AIOM 2009 consigliano l'uso dell'aprepitant per la prevenzione dell'emesi acuta e ritardata da cisplatino, per l'emesi acuta in pazienti affetti da tumore alla mammella in trattamento con ciclofosfamide più antracicline.

Le linee guida MASCC/ESMO 2010 consigliano l'uso dell'aprepitant per la prevenzione dell'emesi acuta e ritardata in caso di terapie a elevato rischio ematogeno e in caso di terapie a rischio moderato a base di ciclofosfamide e antracicline.

Sono in corso due studi clinici in doppio cieco: uno (CISAPREP) ha come obiettivo principale il confronto di efficacia e tossicità nella fase ritardata di desametasone più metoclopramide rispetto a desametasone (a dosi dimezzate) più aprepitant, in pazienti trattati con cisplatino in dose non inferiore a 50 mg/mq, sottoposti a profilassi dell'emesi acuta con palonosetron, desametasone e aprepitant. L'altro (MECAPREP) ha come obiettivo il confronto di efficacia e tossicità nella fase ritardata di aprepitant rispetto al desametasone, in pazienti affette da carcinoma della mammella trattate con chemioterapia contenente ciclofosfamide + antracicline, sottoposte a profilassi dell'emesi acuta con palonosetron, desametasone e aprepitant.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'aprepitant costituisce un farmaco efficace per il trattamento della CINV, soprattutto di quella ritardata in pazienti trattati con terapia altamente emetogena e in pazienti selezionati sottoposti a terapia moderatamente emetogena a base di ciclofosfamide e antracicline.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Emend® 1 cps 125 mg + 2 cps 80 mg: € 53,79/ciclo (prezzo ex-factory) .

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Gli studi effettuati hanno dimostrato una maggior efficacia della terapia di associazione con aprepitant rispetto alla terapia standard, in particolar modo per quanto riguarda l'emesi ritardata.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. EMEA Scientific discussion for Emend.
3. Poli-Bigelli, S., Rodrigues-Pereira, J., Carides, A.D., Julie, M.G., Eldridge, K., Hipple, A., Evans, J.K., Horgan, K.J., Lawson, F., Aprepitant, P.054 S.G. (2003) Addition of the 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*, 97(12): 3090-8
4. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Iannus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ; Aprepitant Protocol 052 Study Group. 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 Nov 15;21(22):4112-9. Epub 2003 Oct 14
5. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skobieranda F. 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 Apr 20;23(12):2822-30.
6. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll HJ. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*. 2009 Jul 1.
7. Linee guida dell'oncologia Italiana AIOM 2009.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology Antiemesis version 2.2010.
9. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2010.