SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Aprepitant
nella prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n.15
Settembre 2011

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Regione Emilia-Romagna

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)
Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az.Osp. di Parma*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori CRF (non votanti)
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Tassinari Davide - Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini – CRF

Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)
Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna
Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Carati Daniela – *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester – *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria – *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

© Regione Emilia-Romagna 2011
Tutti i diritti riservati.
La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Aprepitant nella prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2011*

Premessa

Con l'introduzione degli inibitori dei recettori 5HT3 (dolasetron, ondansetron, granisetron, palonosetron), associati al desametasone, è stato possibile un buon controllo dell'emesi acuta e ritardata indotte da chemioterapia e radioterapia. Lo sviluppo di una ulteriore molecola, l'inibitore del recettore per le neurochinine-1 (aprepitant) ha migliorato ulteriormente il controllo della sintomatologia gastrica.

Le Linee Guida (LG) più aggiornate sull'uso degli antiemetici sono quelle MASCC-ESMO (Roila F. et al. Annals of Oncology 2010), NCCN (v. 3.2011) ed AIOM (dicembre 2010).
Relativamente ad aprepitant la LG MASCC/ESMO 2010 (Consensus Conference Perugia) ne raccomanda l'utilizzo in associazione a un inibitore 5-HT3 e desametasone per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia altamente emetizzante e in associazione a desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata (I/A) (la classificazione del rischio emetogeno comprende sostanziamente una serie di singoli farmaci antineoplastici fra cui il cisplatino, e non sono considerati i potenziali emetogeni dei diversi regimi chemioterapici). Per la sola associazione chemioterapica AC (antracicline e ciclofosfamide), seppure i farmaci singolarmente siano considerati moderatamente emetizzanti, viene raccomandato l'utilizzo di aprepitant in associazione a un inibitore 5-HT3 e desametasone per la prevenzione dell'emesi acuta (I/A) e in monoterapia per la prevenzione dell'emesi ritardata (II/B).
Anche la Linea Guida AIOM 2010 raccomanda l'uso di aprepitant nella prevenzione dell'emesi acuta (I/A) e ritardata (II/B) da chemioterapia a base di AC/EC.
Le recenti LG, la canadese NCCN 2011 e ASCO 2011 includono la chemioterapia a base di antracicline e ciclofosfamide (AC) fra gli agenti ad alto rischio emetogeno pertanto la raccomandazione sull'utilizzo dell'aprepitant è rivolta anche alla combinazione dei due agenti antineoplastici.
Sulla prevenzione dell'emesi anticipatoria tutte le LG considerate sono concordi che tale tipo di emesi insorge in pazienti (principalmente donne giovani) con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata post-chemioterapia, pertanto la prevenzione migliore dell'emesi anticipatoria è il migliore controllo dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia (II/B).

Indicazione registrata EMA/AIFA

- 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

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

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante è raccomandabile l'utilizzo di aprepitant, in aggiunta ad un inibitore 5HT3 e desametasone, per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi?

Raccomandazione

Positiva forte

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose$\geq$70 mg/m^2) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide, aprepitant dovrebbe essere utilizzato (nella maggior parte dei pazienti) in aggiunta ad un inibitore 5HT3 e desametasone per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi.

Raccomandazione formulata sulla base di:
- qualità delle evidenze ***moderata*** ★★★☆
- rapporto benefici/rischi ***favorevole*** ☺

L'utilizzo di aprepitant nella prevenzione della nausea e vomito indotta da regimi altamente emetizanti (studi con cisplatino) ha mostrato un miglioramento della risposta completa sia nell'intero periodo che nelle fasi acuta e ritardata (range di miglioramento assoluto ottenuti negli studi rispettivamente nei tre periodi di osservazione: 11-20%, 8-14%, 11-21%). Nonostante la non omogeneità dei trattamenti antiemetici di confronto utilizzati per la prevenzione dell'emesi tardiva, tutti gli studi confermano un aumento della protezione completa dal vomito ritardato a favore di aprepitant (11-21%). Saranno necessari studi adeguati in grado di definire la reale efficacia del farmaco sull'emesi tardiva.

Indicatore di monitoraggio:
Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di aprepitant è superiore al 70% dei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose>70 mg/m^2) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide.

Indice

Presentazione	pag. 5
Contesto clinico	pag. 5
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 6
Bibliografia	pag. 11
Appendice 1. Metodologia	pag. 12
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di aprepitant	pag. 13
Appendice 3. Tabelle GRADE	pag. 14

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di aprepitant nella prevenzione della nausea e del vomito precoci o tardivi, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.
A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.
Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.
Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.
L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Contesto clinico

La nausea ed il vomito sono tra gli eventi avversi indotti dalla chemioterapia maggiormente temuti dai pazienti. Questi sintomi non adeguatamente controllati possono ostacolare le loro normali attività, modificare la loro qualità di vita, aumentare l'uso delle risorse sanitarie ed arrivare a compromettere l'aderenza al trattamento.
Nella gestione del paziente oncologico gli episodi di CINV (nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia) sono stati tradizionalmente classificati secondo le modalità di esordio:

- **Acuto**, che si manifesta entro 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia
- **Ritardato**, che si manifesta dopo 24 ore e per diversi giorni dall'inizio della chemioterapia
- **Anticipatorio**, che si osserva in soggetti in cui gli episodi di emesi sono generati da odori, sapori, o ansia secondari ad una storia di scarso controllo con farmaci antiemetici o a una precedente profilassi inadeguata
- **Breakthrough**, che definisce un evento di CINV che insorge nonostante l'esecuzione di un trattamento preventivo ottimale
- **Refrattario**, che definisce un evento di CINV che ricorre in cicli susseguenti di terapia quando tutti i precedenti trattamenti preventivi e di salvataggio sono falliti.

I chemioterapici hanno differenti potenziali emetogeni, di seguito di riporta il potenziale dei singoli agenti chemioterapici:

- Alto (>90%) per Cisplatino, Mecloretamina, Streptozotocina, Ciclofosfamide>1500mg/m^2, Carmustina, Dacarbazina;
- Moderato (30-90%) per Oxaliplatino, Citarabina >1g/m^2, Carboplatino, Isofosfamide, Ciclofosfamide≤1500mg/m2, **Doxorubicina*, Daunorubicina*, Epirubicina*, Idarubicina***, Irinotecan;
- Basso (10-30%) per Docetaxel, Paclitaxe,l Mitoxantrone, Topotecan, Etoposide, Metotrexate, Mitomicina, Gemcitabina, Citarabina≤100mg/m^2, 5-Fluorouracile, Cetuximab, Trastuzumab;
- Minimo (<10%) per bleomicina, busulfan, 2-clorodeossiadenosina, fludarabina, vinorelbina, vincristina, vinblastina, bevacizumab.

***le antracicline quando associate a ciclofosfamide rientrano fra gli agenti ad alto rischio emetogeno.** La definizione del potenziale emetogeno del regime a base di antracicline e ciclofosfamide è basata su studi controllati verso placebo che hanno mostrato, in assenza di profilassi antiemetica, un'incidenza di vomito intorno all'85% dei pazienti .

Si riporta di seguito l'algoritmo per la definizione del rischio emetogeno relativo alle combinazioni chemioterapiche (Hesketh et al. JCO 97) e i dati, per alcune combinazioni di agenti chemioterapici, sulla frequenza dell'emesi osservata rispetto al potenziale emetogeno previsto.

Table 4. Algorithm for Defining the Emetogenicity of Combination Chemotherapy

1. Identify the most emetogenic agent in the combination.
2. Assess the relative contribution of other agents to the emetogenicity of the combination. When considering other agents, the following rules apply:
   (a) Level one agents do not contribute to the emetogenicity of a given regimen.
   (b) Adding one or more level 2 agents increases the emetogenicity of the combination by 1 level greater than the most emetogenic agent in the combination.
   (c) Adding level 3 or 4 agents increases the emetogenicity of the combination by 1 level per agent.

Da Hesketh et al. JCO 97

Table 6. Algorithm for Predicting Antiemetic Outcome: Predicted Versus Observed

Chemotherapy	Emetogenic Level Single Agent	Combination	Predicted Frequency of Emesis (%)	Observed Frequency of Emesis	
				No.	%
C (< 750 mg/m²)	3				
M (≤ 50 mg/m²)	1	4	60-90	60/75	80
F (< 1,000 mg/m²)	2				
C (< 750 mg/m²)	3				
A (20-60 mg/m²) ±	3	4	60-90	36/44	82
V	1				
C (750-1,500 mg/m²)	4				
A (20-60 mg/m²) ±	3	5	> 90	8/8	100
V or E	1/2				
C (< 750 mg/m²)	3				
A (20-60 mg/m²)	3	5	> 90	62/64	97
F (< 1,000 mg/m²)	2				

Abbreviations: C, cyclophosphamide; M, methotrexate; F, fluorouracil; A, doxorubicin; V, vincristine; E, etoposide.

Da Hesketh et al. JCO 97

Nausea e vomito anticipatorio

La nausea e il vomito anticipatorio compaiono in una percentuale di pazienti che raggiunge anche il 20% entro il quarto ciclo di trattamento (MASCC/ESMO 2010). Studi più recenti registrano un tasso di nausea e vomito anticipatorio più basso rispetto a quello osservato negli studi più datati in quanto l'efficacia della profilassi antiemetica è migliorata negli anni. Ad oggi il tasso di nausea anticipatoria è intorno al 10% e quello di vomito anticipatorio intorno al 2%, e comunque tende ad aumentare con l'aumentare del numero di ciclo effettuati: una volta instaurati sono difficili da trattare e possono persistere per 1 anno (Hughson 86, Saito 2009). Altri fattori sembrano influenzare la comparsa dell'emesi anticipatoria tra cui l' età (<50 aa), l' ansia, l' aspettativa di un trattamento antiemetico post-chemioterapia, la sudorazione dopo il primo trattamento chemioterapico.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante è raccomandabile l'utilizzo di aprepitant, in aggiunta ad un inibitore 5HT3 e desametasone, per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi?

Evidenze disponibili: aprepitant

Di seguito si riporta la sintesi dei tre studi di fase III disponibili per aprepitant nella prevenzione di nausea e vomito da chemioterapia altamente emetizzante.

Studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003	530 pz , I=264, C=266 (in USA e Europa) con tumore solido confermato, Karn. score ≥60, trattati con alte dosi di cisplatino (≥ 70 mg/m^2), non preced. trattati con chemio altamente/ moderatamente emetizzante	Giorno1: aprepitant 125 mg x os ondansetron 32 mg e.v. DMX 12 mg (xos)	Giorno 1: placebo+ ondansetron 32 mg e.v. DMX 20 mg (xos)	Proporzione di pz con **risposta completa** (no episodi di emesi e non assunzione di rescue dose) nell'intero periodo (gg 1-5)	-no emesi -no rescue dose - protezione completa (no episodi di emesi e non assunzione di rescue dose, e non nausea punt VAS < 25 mm) - controllo totale ((no episodi di emesi e non assunzione di rescue dose, e non nausea punt VAS < 5 mm) - FLIE score -no nausea significativa (VAS < 25 mm) - no nausea (VAS < 5 mm) ***Misurati:*** ***al gg 1 (fase acuta)*** ***gg 2-5 (fase ritardata)*** ***gg 1-5 (intero periodo)***
		Giorni 2 e 3: aprepitant 80 mg x os DMX 8 mg (xos)	Giorni 2 e 3: placebo DMX 8 mg x2/die (xos)		
		Giorno 4: DMX 8 mg (xos)	Giorno 4: DMX 8 mg x2/die (xos)		
Poli-Bigelli S. et al. Cancer 2003	569 Pz, I= 283; C=286, sud americani, caratteristiche cliniche simili allo studio Hesketh				
Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006	489 pz (Europa, nord america, sud america, Corea); I= 244; C=245 caratteristiche cliniche simili allo studio Hesketh	Giorno1: aprepitant 125 mg x os ondansetron 32 mg e.v. DMX 12 mg (xos)	Giorno 1: ondansetron 32 mg e.v. DMX 20 mg (xos)		Proporzione di pz con risposta completa nella fase ritardata (2°-5° gg) No emesi nell'intero periodo No emesi nella fase ritardata
		Giorni 2 e 3: aprepitant 80 mg x os DMX 8 mg (xos) +placebo	Giorni 2 e 3: ondansetron 8 mgx 2/die per os DMX 8 mg x2/die (xos)		
		Giorno 4: DMX 8 mg (xos)	Giorno 4: ondansetron 8 mgx 2/die per os DMX 8 mg x2/die (xos)		

Note:
DMX: desametasone

Le tabelle delle evidenze GRADE con la sintesi dei risultati degli studi sono riportate in appendice

Nell'ambito della chemioterapia altamente emetizzante, sono disponibili in letteratura 3 studi randomizzati e controllati, di fase III, con disegno molto simile tra loro, condotti complessivamente su circa 1600 pazienti e sponsorizzati dal produttore del farmaco.
Tutti e tre gli studi hanno coinvolto pazienti con diagnosi confermata di tumore solido, non precedentemente trattati con chemioterapia a base di cisplatino, con un indice di Karnofsky > 60 e candidati a chemioterapia a base di cisplatino > 70 mg/kg (dose media utilizzata negli studi circa 80 mg/m2, da 70 a 82 mg/m2).
I pazienti randomizzati ad aprepitant hanno seguito lo stesso schema di trattamento in tutti e tre gli studi ovvero giorno 1: aprepitant 125 mg/die per os + ondansertron 32 mg ev + desametasone 12 mg/die per os; giorni 2-3: aprepitant 80 mg/die per os + desametasone 8 mg/die; giorno 4: desametasone 8 mg/die.
I gruppi di controllo invece sono stati trattati, nello studio di Hesketh (condotto in USA ed Europa su 530 pazienti) e in quello di Poli-Bigelli (condotto in Sud America su 569 pazienti) il giorno 1 con ondansertron 32 mg ev + desametasone 20 mg/die per os ed i giorni 2-4 con desametasone 8 mg * 2/die mentre nello studio di Schmoll (condotto in Europa, Americhe e Corea su 489 pazienti) con il giorno 1 con ondansertron 32 mg ev + desametasone 20 mg/die per os ed i giorni 2-4 con ondansetron 8mg*2/die + desametasone 8 mg * 2/die.
L'esito primario era costituito dalla percentuale di pazienti con risposta completa (intesa come assenza di vomito e mancato ricorso a farmaci antiemetici) nell'intero periodo di osservazione (giorni 1-4); analisi secondarie hanno indagato anche l'efficacia nella fase acuta (giorno 1) e tardiva (giorni 2-4).
I risultati hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore dello schema di trattamento contenente aprepitant nella percentuale di pazienti con risposta completa nell'intero periodo (esito primario dello studio) e anche nelle fasi acuta e ritardata considerate singolarmente secondo i valori riportati di seguito.

	% pazienti con risposta completa		
Studio	**Intero periodo (0-120 ore) (esito primario)**	**Fase acuta (0-24 ore)**	**Fase ritardata (24-120 ore)**
Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003	**72,7 vs 52,3** **Δ=20.4%** p < .001	**89,2 vs 78,1** **Δ=11,1%** p < .001	**75,4 vs 55,8** **Δ= 19.6%** p < .001
Poli-Bigelli S et al. Cancer 2003	**62,7 vs 43,3** **Δ=19%** p < .001	**82,8 vs 68,4** **Δ=14.4%** p < .001	**67,7 vs 46,8** **Δ= 20.9** p < .001
Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006	**72 vs 60,6** **Δ=11,4%** p .003	**87,7 vs 79,3** **Δ=8,4%** p .005	**74,1 vs 63,1** **Δ=11%** p .004

Da tutti e tre gli studi non sono emerse differenze statisticamente significative relativamente al profilo di sicurezza dei due schemi di trattamento.
Sono inoltre stati pubblicati i risultati di uno studio (Herrington 2008) in cui 75 pazienti che ricevevano chemioterapia altamente emetizzante (che includeva cis-pt > 50 mg/kg oppure schemi di trattamento per il tumore della mammella a base di antracicline e ciclofosfamide) sono stati randomizzati ad un trattamento breve o più prolungato con aprepitant: nel primo gruppo i (27) pazienti ricevevano aprepitant solo il primo giorno (125 mg) associato a palonosetron (25 mg ev il giorno 1) e desametasone (nei gironi 1-4); nel secondo gruppo (28 pazienti) invece il trattamento con aprepitant veniva prolungato fino al 3° giorno (giorno 1: 125 mg/die, giorni 2-3: 80 mg/die). Un terzo braccio (16 pazienti) trattato solo con palonosetron è stato prematuramente interrotto per mancanza di efficacia.
In questo caso l'esito primario di efficacia era costituito dalla percentuale di pazienti con emesi nelle fasi acuta e ritardata dopo la chemioterapia. I risultati dello studio non hanno evidenziato alcuna differenza di efficacia tra i pazienti trattati con i due schemi di trattamento (circa il 93% di pazienti non hanno avuto episodi di vomito nel periodo complessivo di trattamento).

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

Studio Poli Bigelli *Cancer* 2003

Risk of bias: è uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo in aggiunta alla terapia standard, che si pone come obiettivo principale la valutazione della risposta completa. Lo schema posologico del utilizzato nel gruppo di controllo, ondansetron + desametasone, sembra non rappresentare pienamente lo standard terapeutico attuale, in quanto l'ondansetron viene somministrato soltanto al giorno 1 e non nei successivi 4 giorni come da pratica clinica.
Stime imprecise: non è riportata la significatività statistica per gli eventi avversi
Coerenza tra studi: niente da rilevare
Trasferibilità nella pratica clinica: niente da rilevare.
Rischio di mancata pubblicazione: improbabile

La qualità dello studio è stata considerata MODERATA, downgrade di un punto per motivi legati alla validità interna, in quanto lo schema posologico del comparator utilizzato non rappresenta la migliore terapia attualmente disponibile.

Studio Hesketh JCO 2003

Risk of bias: è uno studio di fase III, molto simile per disegno e caratteristiche dei pazienti allo studio precedentemente descritto (Poli Bigelli 2003). Anche in questo caso il comparator utilizzato ondansetron + desametasone sembra non rappresentare pienamente lo standard terapeutico attuale, in quanto l'ondansetron viene somministrato soltanto al giorno 1 e non nei successivi 4 giorni come da pratica clinica.
Trasferibilità nella pratica clinica: niente da rilevare
Stime imprecise: niente da rilevare
Rischio di mancata pubblicazione: improbabile

La qualità dello studio è stata considerata MODERATA, downgrade di un punto per motivi legati alla validità interna, in quanto lo schema posologico del comparator utilizzato non rappresenta la migliore terapia attualmente disponibile.

Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006

Risk of bias: studio randomizzato, in doppio cieco,di fase III, controllato verso placebo in aggiunta alla terapia standard con ondansetron (utilizzato anche al 2° e 3° giorno) e desametasone che ha come endpoint principale la risposta completa nell'intero periodo (giorni 1-5). L'analisi di efficacia è stata condotta su una popolazione ITT modificata (pz randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in studio e almeno una valutazione). Lo schema terapeutico del braccio di controllo risulta adeguato.
Trasferibilità nella pratica clinica: niente da rilevare
Stime imprecise: niente da rilevare
Rischio di mancata pubblicazione: improbabile

La qualità dello studio è stata definita ALTA, non sono presenti limitazioni importanti nel disegno e nella conduzione dello studio.

Coerenza tra gli studi disponibili

Le stime dell'effetto del trattamento nei tre studi disponibili vanno nella stessa direzione in termini di risposta completa, l'aggiunta di aprepitant alla terapia standard con ondansetron e desametasone apporta un aumento nella percentuale di pazienti con risposta completa nell'intero periodo (1-5 gg), rispettivamente nei tre studi di 20,4% (Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003), 19% (Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003) e 11,4% (Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006). Nello studio di Schmoll, in cui la profilassi dell'emesi tardiva effettuata nel gruppo di controllo risulta più adeguata (ondansetron per un periodo più prolungato: anche 2° e 3° giorno), si ottiene un miglioramento più limitato della risposta completa nell'intero periodo e nella fase ritardata (circa 11% in entrambi i periodi) rispetto a quello osservato nei due precedenti studi.

In conclusione:
La qualità delle evidenze è stata considerata **MODERATA:** il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato ***di 1 punto per*** motivi di validità interna, in quanto il trattamento del gruppo di controllo di due dei tre studi considerati potrebbe non corrispondere alla migliore terapia disponibile nella profilassi dell'emesi tardiva, evidenziando dei limiti nella trasferibilità dei risultati.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (8 votanti presenti) in merito al bilancio tra i benefici e i rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo di aprepitant nella prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia altamente emetogena.

Bilancio benefici rischi FAVOREVOLE

Il bilancio benefici / rischi è stato considerato all'unanimità dagli 8 membri presenti del panel FAVOREVOLE.

Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE.** In particolare 7 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte" e 1 membro hanno espresso un giudizio di "positiva debole".

Raccomandazione

Positiva forte

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose$\geq$70 mg/m^2) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide, aprepitant dovrebbe essere utilizzato (nella maggior parte dei pazienti) in aggiunta ad un inibitore 5HT3 e desametasone per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi.

Raccomandazione formulata sulla base di: ★★★☆

- qualità delle evidenze ***moderata***

- rapporto benefici/rischi ***favorevole*** ☺

L'utilizzo di aprepitant nella prevenzione della nausea e vomito indotta da regimi altamente emetizanti (studi con cisplatino) ha mostrato un miglioramento della risposta completa sia nell'intero periodo che nelle fasi acuta e ritardata (range di miglioramento assoluto ottenuti negli studi rispettivamente nei tre periodi di osservazione: 11-20%, 8-14%, 11-21%). Nonostante la non omogeneità dei trattamenti antiemetici di confronto utilizzati per la prevenzione dell'emesi tardiva, tutti gli studi confermano un aumento della protezione completa dal vomito ritardato a favore di aprepitant (11-21%). Saranno necessari studi adeguati in grado di definire la reale efficacia del farmaco sull'emesi tardiva.

Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di aprepitant è superiore al 70% dei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose>70 mg/m2) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide.

Bibliografia

- Gralla RJ, Roila F, Tonato M, Herrstedt J. for the Multinational Association of Supportive MASCC-ESMO Antiemetic Guideline 2011

- Roila F et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Annals of Oncology. 2010; 21 (S5): v232–v243

- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis (v. 3.2011). Disponibili on-line all'indirizzo: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ultimo accesso settembre 2011)

- Basch E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *J Clin Oncol . 2011; 29: 1-8*

- Linee Guida AIOM. Terapia antiemetica. Dicembre 2010. Disponibili on-line all'indirizzo: http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/Archivio+2010/Terapia+antiemetica/1,4751,0, (ultimo accesso settembre 2011)

- Hesketh PJ et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J clin Oncol.1997; 15:103-109

- Kris M.G. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J clin Oncol. 2006; 24: 2932-2947

- Hesketh PJ 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; 21:4112-4119.

- Poli-Bigelli S et al. 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 2003; 97:3090–8.

- Schmoll HJ et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. Ann Oncol 2006; 17: 1000-06.

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆
bassa	★★☆☆
Molto bassa	★☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

☺ favorevole

😐 incerto

☹ sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.
La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.
Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.
Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di aprepitant
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Appendice 2.
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di aprepitant

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/ importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la mediana delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	mediana	importanza
Sopravvivenza globale (overall survival)	2	Non importante
Risposta completa (assenza di emesi o di terapia di salvataggio o nausea con VAS massima <25 mm)	8,5	Critico
Risposta completa per la fase acuta (0-24 h)	8	Critico
Risposta completa per la fase ritardata (24-120 h)	8	Critico
Risposta completa per l'intero periodo (0-120 h)	8	Critico
Risposta totale (assenza di emesi o di terapia di salvataggio o nausea con VAS massima <5 mm)	7	Critico
Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)	7	Critico
Nessuna assunzione di terapia di salvataggio	7	Critico
Qualità della vita	6	Importante
Esiti di tossicità generale e specifica	**mediana**	**importanza**
Mortalità correlabile al trattamento	4,5	Importante
Interruzione del trattamento per EA	7	Critico
Tossicità di grado III o IV	6	Importante
Neutropenia febbrile	1	Non importante
Neutropenia di grado III-IV	1	Non importante
Nausea e vomito (solo se verificatisi in ospedale)	6,5	Importante
Singhiozzo	5	Importante
Astenia	5	Importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.
Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

Appendice 3. Tabelle delle evidenze GRADE

Tabella 1
Question: Should Aprepitant+ondansetron+dexamethasone vs ondansetron+dexamethasone be used in ondansetron+dexamethasone+placebo?
Settings: emetogenic chemotherapy
Bibliography: Hesket P.J. et Al. J clin Oncol. 2003; Poli-Bigelli S. et Al. Cancer 2003

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
proportion of patients with complete response in overall phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients with complete response)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	163/260 (62.7%)	114/263 (43.3%)	-[2]	433 fewer per 1000 (from 433 fewer to 433 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
proportion of patients with complete response in overall phase-Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients with complete response)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	189/260 (72.7%)	136/260 (52.3%)	-[2]	523 fewer per 1000 (from 523 fewer to 523 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
proportion of patients with complete response in acute phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	216/261 (82.8%)	180/263 (68.4%)	-[2]	684 fewer per 1000 (from 684 fewer to 684 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
proportion of patients with complete response in acute phase-Hesket 2003 (follow-up 5 days)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	231/259 (89.2%)	203/260 (78.1%)	-[2]	781 fewer per 1000 (from 781 fewer to 781 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
proportion of patients with complete response in delayed phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients with complete response)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	196/260 (75.4%)	145/260 (55.8%)	-[2]	558 fewer per 1000 (from 558 fewer to 558 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
proportion of patients with complete response in delayed phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients with complete response)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	176/260 (67.7%)	123/263 (46.8%)	-[2]	468 fewer per 1000 (from 468 fewer to 468 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
no vomiting overall phase -Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	202/260 (77.7%)	143/260 (55%)	-[3]	550 fewer per 1000 (from 550 fewer to 550 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
no vomiting overall phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	172/260 (66.2%)	114/263 (43.3%)	-[3]	433 fewer per 1000 (from 433 fewer to 433 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
no vomiting in acute phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	210/260 (80.8%)	153/260 (58.8%)	-[3]	588 fewer per 1000 (from 588 fewer to 588 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

continua

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
no vomiting in acute phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	220/261 (84.3%)	182/263 (69.2%)	-[3]	692 fewer per 1000 (from 692 fewer to 692 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
no vomiting in deleyed phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	202/260 (77.7%)	143/260 (55%)	-[3]	550 fewer per 1000 (from 550 fewer to 550 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
no vomiting in deleyed phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	188/260 (72.3%)	127/263 (48.3%)	-[3]	483 fewer per 1000 (from 483 fewer to 483 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
No use of rescue therapy overall phase- Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	210/260 (80.8%)	184/260 (70.8%)	-[3]	708 fewer per 1000 (from 708 fewer to 708 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
No use of rescue therapy overall phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	214/260 (82.3%)	192/263 (73%)	-[3]	730 fewer per 1000 (from 730 fewer to 730 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
No use of rescue therapy acute phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	245/260 (94.2%)	231/260 (88.8%)	-[4]	888 fewer per 1000 (from 888 fewer to 888 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
No use of rescue therapy acute phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	251/261 (96.2%)	237/263 (90.1%)	-[3]	901 fewer per 1000 (from 901 fewer to 901 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
total control overall phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	118/260 (45.4%)	104/260 (40%)	-[5]	400 fewer per 1000 (from 400 fewer to 400 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL[6]
total control overall phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	115/260 (44.2%)	85/263 (32.3%)	-[3]	323 fewer per 1000 (from 323 fewer to 323 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL[6]
total control acute phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	184/260 (70.8%)	167/260 (64.2%)	-[5]	642 fewer per 1000 (from 642 fewer to 642 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL[6]

continua

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
total control acute phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	167/261 (64%)	150/263 (57%)	-[5]	570 fewer per 1000 (from 570 fewer to 570 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL[6]
No use of rescue therapy deleyed phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	211/260 (81.2%)	191/260 (73.5%)	-[4]	735 fewer per 1000 (from 735 fewer to 735 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
No use of rescue therapy deleyed phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	216/260 (83.1%)	195/263 (74.1%)	-[4]	741 fewer per 1000 (from 741 fewer to 741 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
total control deleyed phase - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	128/260 (49.2%)	111/260 (42.7%)	-[5]	427 fewer per 1000 (from 427 fewer to 427 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL[6]
total control deleyed phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	130/260 (50%)	90/263 (34.2%)	-[3]	342 fewer per 1000 (from 342 fewer to 342 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL[6]
Drug related mortality - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patient dead ..)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/261 (0%)[7]	0/264 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT[8]
Drug related mortality - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patient dead ..)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/282 (0%)[7]	0/285 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT[8]
nausea Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/261 (10.7%)	23/264 (8.7%)	-	87 fewer per 1000 (from 87 fewer to 87 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Treatment discontinuation due to adverse events - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/261 (8%)	14/264 (5.3%)	-	53 fewer per 1000 (from 53 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL[9]
Treatment discontinuation due to adverse events - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20/282 (7.1%)	15/285 (5.3%)	-	53 fewer per 1000 (from 53 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL[9]
nausea Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	41/282 (14.5%)	41/285 (14.4%)	-	144 fewer per 1000 (from 144 fewer to 144 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

continua

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
vomiting- Hesket 2003 (follow-up 5 days)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/261 (0%)[10]	0/264 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
vomiting- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/282 (8.9%)[10]	36/285 (12.6%)	-	126 fewer per 1000 (from 126 fewer to 126 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Serious adverse events (III/ IV) Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42/261 (16.1%)	45/264 (17%)	-	170 fewer per 1000 (from 170 fewer to 170 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT[11]
Serious adverse events (III / IV) Poli-Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31/282 (11%)	28/285 (9.8%)	-	98 fewer per 1000 (from 98 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT[11]
Fatigue - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/261 (17.2%)	25/264 (9.5%)	-	95 fewer per 1000 (from 95 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Fatigue - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	52/282 (18.4%)	40/285 (14%)	-	140 fewer per 1000 (from 140 fewer to 140 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Hiccups - Hesket 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/261 (13.8%)	18/263 (6.8%)	-[12]	68 fewer per 1000 (from 68 fewer to 68 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Hiccups - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/282 (0%)[10]	0/285 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT[10]

Note
[1] the comparator (ondansetron + dexamethasone) is not used at the best available dose; it is administrated only in the first day not in the following four days.
[2] OR not reported; p<0.001
[3] OR not reported; p<0.01
[4] OR not reported; p<0.05
[5] OR not reported. Statistically not significant
[6] total control: no emesis, no rescue btherapy, nausea measured by VAS score <5 mm
[7] none drug related
[8] no death was considered drug related by the investigator
[9] the incidence of discontinuations due to adverse events was similar between two groups (p>0.005)
[10] events of hiccups not reported
[11] the incidence of serious adverse events was similar between two groups (p>0.005)
[12] the incidence of hiccups was similar between two groups

Tabella 2
Question: Should aprepitant+ondansetron+dexamethasone vs be used in ondansetron+dexamethasone?
Settings: emetogenic chemotherapy
Bibliography: Schmoll HJ et al. Annals of Oncology 2006; 17:1000-1006

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
Proportion of patients with complete response in overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % of patients with complete response)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	175/243 (72%)	146/241 (60.6%)	OR 1.8 (1.21 to 2.66)	129 more per 1000 (from 44 more to 198 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Proportion of patients with complete response in acute phase												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	213/243 (87.7%)	191/241 (79.3%)	OR 2.10 (1.25 to 3.52)	97 more per 1000 (from 34 more to 138 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
proportion of patients with complete response in delayed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients with complete response)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	180/243 (74.1%)	152/241 (63.1%)	OR 1.78 (1.2 to 2.65)	122 more per 1000 (from 41 more to 188 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
no vomiting overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	186/243 (76.5%)	150/241 (62.2%)	OR 2.14 (1.43 to 3.22)	157 more per 1000 (from 80 more to 219 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
no vomiting in acute phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	216/243 (88.9%)	194/241 (80.5%)	OR 2.17 (1.27 to 3.69)	95 more per 1000 (from 35 more to 133 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
no vomiting in deleyed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	192/243 (79%)	155/241 (64.3%)	OR 2.17 (1.27 to 3.69)	153 more per 1000 (from 53 more to 226 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
No use of rescue therapy overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	200/243 (82.3%)	192/241 (79.7%)	OR 1.23 (0.78 to 1.96)	31 more per 1000 (from 43 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
No use of rescue therapy acute phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	229/243 (94.2%)	224/241 (92.9%)	OR 1.32 (0.63 to 2.77)	16 more per 1000 (from 37 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
No use of rescue therapy deleyed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	203/243 (83.5%)	197/241 (81.7%)	OR 1.17 (0.73 to 1.88)	22 more per 1000 (from 52 fewer to 76 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

continua

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
No significant nausea overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	178/243 (73.3%)	168/241 (69.7%)	OR 1.24 (0.83 to 1.87)	43 more per 1000 (from 41 fewer to 114 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
No significant nausea acute phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	224/243 (92.2%)	216/241 (89.6%)	OR 1.45 (0.77 to 2.76)	30 more per 1000 (from 27 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
No significant nausea deleyed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	184/243 (75.7%)	174/241 (72.2%)	OR 1.28 (0.84 to 1.94)	47 more per 1000 (from 36 fewer to 112 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Drug related mortality (follow-up 5 days; assessed with: % of patient dead ..)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	-[1]	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Treatment discontinuation due to adverse events (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/243 (0%)	4/244 (1.6%)	-[2]	16 fewer per 1000 (from 16 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Serious adverse events (III/IV) (follow-up 5 days; assessed with: % patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	33/243 (13.6%)	37/244 (15.2%)	-[3]	152 fewer per 1000 (from 152 fewer to 152 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Febrile neutropenia (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/243 (0.41%)	3/244 (1.2%)	-[4]	12 fewer per 1000 (from 12 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	NOT IMPORTANT
Hiccups (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/243 (9.9%)	24/244 (9.8%)	-[5]	98 fewer per 1000 (from 98 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Fatigue (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/243 (9.1%)	15/244 (6.1%)	-[6]	61 fewer per 1000 (from 61 fewer to 61 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Stomatis (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/243 (4.9%)	3/244 (1.2%)	difference 0 (0.7 to 7.4)	12 fewer per 1000 (from 4 fewer to 79 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
Peripheral oedema (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/243 (0.41%)	9/244 (3.7%)	difference 0 (0 to -1)	37 fewer per 1000 (from 37 fewer to 74 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Urinary tract infection (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	9/243 (3.7%)	2/244 (0.82%)	difference 0 (0.3 to 6.2)	8 fewer per 1000 (from 6 fewer to 43 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Drug related laboratory adverse events (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/243 (6.2%)	5/244 (2%)	-[7]	20 fewer per 1000 (from 20 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Note

[1] no death was considered drug related by the investigator
[2] thr incidence of discontinuations due to adverse events were similar between two groups (p>0.005)
[3] the incidence of serious adverse events was similar between two groups (p>0.005)
[4] the incidence of febrile neutropenia was similar between two groups
[5] the incidence of hiccups was similar between two groups
[6] the incidence of fatigue was similar between two groups
[7] p=0.023

Regione Emilia-Romagna