



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de rolapitant (Varuby®) en la prevención de la emesis postquimioterapia

IPT, 46/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018<sup>†</sup>

Las náuseas y vómitos son los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento quimioterápico en oncología, y suponen una alteración importante en la calidad de vida de los pacientes y un factor relevante en la adherencia terapéutica al tratamiento (1). La investigación de nuevos fármacos en los últimos 25 años ha derivado en una mejoría de la tasa de control de la emesis post-quimioterapia de hasta un 70-80%. Los principales grupos farmacoterapéuticos empleados en la actualidad son antagonistas del receptor 5HT<sub>3</sub>, antagonistas del receptor taquicínina-NK1 y glucocorticoides. Sin embargo, las tasas de refractariedad al tratamiento permanecen en torno a un 20-30% (2). La emesis post-quimioterapia se clasifica en tres categorías principales: de inicio agudo, en las primeras 24 horas tras la administración del tratamiento, relacionada mayoritariamente con la liberación de serotonina y su interacción con receptores 5HT<sub>3</sub>; de inicio tardío, comprendida entre las 24 horas post-quimioterapia y varios días después, asociada con la liberación de sustancia P y la interacción con receptores taquicínina-NK1; y anticipatoria, desencadenada por olores, sabores, ansiedad y otros estímulos (3-5).

Los fármacos quimioterápicos se dividen en cuatro categorías principales, atendiendo a su potencial emetógeno: altamente emetógenos (riesgo de emesis superior al 90%); moderadamente emetógenos (riesgo de emesis 30-90%); de bajo riesgo (riesgo de emesis 10-30%); y no emetógenos (riesgo de emesis inferior al 10%). Las recomendaciones de tratamiento de las principales Guías de Práctica Clínica (MASCC/ESMO, ASCO, NCCN) están basadas en estas dos clasificaciones (5-8). En la prevención de la emesis en la fase aguda (24 horas) y retardada (día 2-5) para fármacos altamente emetógenos se recomienda la administración de tres fármacos: un antagonista de los receptores NK1, un antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub> y dexametasona. En el caso de fármacos moderadamente emetógenos, por lo general se recomienda, con algunas diferencias según la guía, combinar un antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub> y dexametasona (5-8), excepto para carboplatino, que a pesar de ser considerado tradicionalmente moderadamente emetógeno, en la actualidad se recomienda emplear la triple terapia. Según la guía ESMO 2016, la olanzapina también es un fármaco a combinar con los anteriores.

## ROLAPITANT (VARUBY®)

Rolapitant está indicado, en combinación con un antagonista de receptores 5HT<sub>3</sub> y dexametasona, para la prevención de náuseas y vómitos de inicio tardío asociados a quimioterapia moderada y altamente emetógena en pacientes adultos.

Se presenta en comprimidos recubiertos con película que contienen 90 mg de rolapitant (9,10).

La dosis recomendada es una dosis única de 180 mg (dos comprimidos) en las dos horas anteriores al comienzo de cada ciclo de quimioterapia, pero con intervalos no inferiores a dos semanas, en combinación con un antagonista de receptores 5-HT<sub>3</sub> y dexametasona. No es necesario realizar ajuste de dosis de los antagonistas de receptores 5HT<sub>3</sub> ni de dexametasona (10).

## Farmacología (9-13)

Rolapitant es un antagonista altamente selectivo de los receptores NK1. En comparación con otros antagonistas NK1, rolapitant presenta una afinidad similar y una vida media más elevada (180 horas frente a 9 h de aprepitant, 13 h de fosaprepitant y 96 h de netupitant). En principio, no se prevé que rolapitant presente algún efecto inhibitorio o inductor sobre el CYP3A4, y por tanto, no es necesario reajustar la dosis de fármacos metabolizados por CYP3A4, como dexametasona. Rolapitant es un inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) por lo que puede aumentar la concentración plasmática de sustratos de esta proteína (metotrexato, irinotecán, topotecán, mitoxantrona, rosuvastatina, sulfasalacina, doxorubicina, bendamustina, etc.) e incrementar los efectos adversos; si no se puede evitar esta asociación se recomienda vigilar las reacciones adversas propias de los medicamentos sustratos de la BCRP. Rolapitant también es inhibidor de la glicoproteína P (9-11) y moderadamente del CYP2D6.

## Eficacia (9,10,12,14-16)

El desarrollo clínico de rolapitant comprende un ensayo clínico de fase 2 con quimioterapia altamente emetógena (estudio P04351), dos ensayos clínicos pivotaes con quimioterapia altamente emetógena (estudios P04832 y P04833) y un estudio pivotal con quimioterapia moderadamente emetógena (estudio P04834).

### *Quimioterapia altamente emetógena:*

Los estudios P04832 y P04833 publicados juntos (15) presentaron un diseño similar, fueron: multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Ambos evalúan la eficacia y la seguridad de rolapitant en pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena.

Se incluyeron pacientes de  $\geq 18$  años, con diversos tipos de tumores sólidos, que no habían recibido previamente tratamiento con cisplatino y en los que se prescribió un primer ciclo de quimioterapia basada en cisplatino ( $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>). Los pacientes tenían una puntuación de Karnofski (en inglés, *Karnofsky performance score*)  $\geq 60$  y una esperanza de vida media de al menos 4 meses. Se excluyeron pacientes con supresión severa de médula ósea y pacientes con disfunción renal y/o hepática.

Se aleatorizaron un total de 1.087 pacientes (532 pacientes en el estudio P04832 y 555 en el P04833), en una proporción 1:1, estratificados por género, a recibir rolapitant (180 mg, de 1 a 2 horas antes de la quimioterapia) o placebo, ambos añadidos a granisetron (10  $\mu$ g/kg intravenoso) y dexametasona (20 mg por vía oral) como tratamientos de base. En los días 2 a 4, los pacientes recibieron 8 mg, dos veces al día, de dexametasona.

La variable principal en ambos estudios fue la tasa de respuesta completa (definida como ausencia de emesis o de medicación de rescate) durante la fase tardía (entre 24 y 120 horas) del primer ciclo de quimioterapia. Como variables secundarias principales se midieron: la tasa de respuesta completa durante la fase aguda (entre 0 y 24 horas) y global (entre 0 y 120 horas), así como la seguridad y tolerabilidad de rolapitant. Otras variables secundarias fueron: la ausencia emesis durante las fases aguda, tardía y global; la ausencia de náuseas significativas durante la fase global; y el tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicación de rescate. Adicionalmente se midió la calidad de vida de los pacientes a través del cuestionario FLIE.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

En total, 563 pacientes recibieron rolapitant (264 en el estudio P04832 y 272 en el estudio P04833), de los cuales completaron el ciclo 6, 42 y 61 pacientes, respectivamente. La discontinuación del tratamiento durante el ciclo 1 fue infrecuente, con un total de 4,9% y 6,9% en los grupos de rolapitant y de placebo, respectivamente (datos del análisis conjunto de los dos estudios). Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de quimioterapia basada en cisplatino en el ciclo 1 de tratamiento. La dosis media recibida de cisplatino en ambos estudios fue de 75 mg/m<sup>2</sup>. La duración media de todos los ciclos en ambos estudios fue de 22 días.

*Variable principal* (Tabla 1):

- En la fase tardía (24-120 h) la tasa de respuesta completa fue significativamente superior en el grupo de rolapitant que en el control, tanto en el estudio P04832 (72,7% vs 58,4%; p < 0,001) como en el estudio P04833 (70,1% vs 61,9%; p = 0,043). Los resultados del análisis conjunto de ambos estudios también resultaron estadísticamente significativos (71,4 vs 60,2; p < 0,001).

*Variables secundarias* (Tabla 1):

- En la fase aguda (0-24 h) rolapitant mostró beneficio significativo frente a placebo en el estudio P04832 (83,7% vs. 73,7%; OR (95% CI) = 8 (1,2-2,8); p=0,005) pero no así en el estudio P04833 (83,4% vs. 79,5%; OR (95% CI) = 1,3 (0,8-2,0); p=0,233). En el análisis conjunto de ambos estudios sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en esta variable (83,6 vs. 76,6; p=0,004).
- En la fase global (0-120 h) se observó un incremento significativo de respuestas completas en el estudio P04832 (70,1% vs. 56,5%; OR (95% CI) = 1,8 (1,3-2,6); p=0,001) pero no así en el estudio P04833 (67,5% vs. 60,4%; OR (95% CI) = 1,4 (1,0-1,9); p=0,084). En el análisis conjunto sí se observaron diferencias estadísticamente significativas (68,8 vs. 58,5; p < 0,001).
- En la proporción de pacientes sin náuseas significativas se vio un incremento estadísticamente significativo en el grupo de rolapitant en comparación con el grupo control, en las fases aguda, tardía y global, en el estudio P04832, pero no así en el estudio P04833. En el análisis conjunto de ambos estudios sí se observaron diferencias estadísticamente significativas (fase aguda: 74,0 vs. 66,9; p=0,011; fase tardía: 88,2 vs. 82,6; p=0,009; fase global: 72,1 vs. 65,4; p=0,017).
- En el tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicación de rescate se encontró un incremento en el grupo de rolapitant en comparación con el grupo control, tanto en los estudios P04832 y P04833, como en el análisis conjunto (figuras 1 y 2). En los dos estudios la incidencia de pacientes que usaron medicación de rescate durante el ciclo 1 fue inferior en el grupo de rolapitant en comparación con el grupo control (13,3% y 21,0%, frente a 13,3% y 22,0%, respectivamente).

El impacto en la calidad de vida se midió a través del cuestionario FLIE. No se realizó cálculo estadístico inferencial formal de esta variable. No obstante, se observó una mayor proporción de pacientes sin impacto en la calidad de vida, con respecto a los dominios de vómitos y náuseas del cuestionario, en el grupo de rolapitant con respecto al grupo control.

En cuanto al mantenimiento de la eficacia en el tiempo, esta se midió mediante entrevista del paciente en la visita 2 (día 6-8), y no mediante la entrada en cuestionarios diarios como se hizo en el ciclo 1. Se observó una tendencia al mantenimiento del beneficio de rolapitant a través de sucesivos ciclos de tratamiento.

**Tabla 1: resultados de eficacia de los estudios P04832 y P04833**

	Estudio P04832			Estudio P04833			Análisis conjunto estudios P04832 y P04833		
	R <sup>a</sup> (%)	P <sup>b</sup> (%)	p-valor <sup>c</sup>	R <sup>a</sup> (%)	P <sup>b</sup> (%)	p-valor <sup>c</sup>	R <sup>a</sup> (%)	P <sup>b</sup> (%)	p-valor <sup>d</sup>
<b>Respuesta completa</b>									
Fase tardía	72,7	58,4	<0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	<0,001
Fase aguda	83,7	73,7	0,005 OR (95% CI) = 1,8 (1,2- 2,8)	83,4	79,5	N.S. OR (95% CI) = 1,3 (0,8-2,0)	83,6	76,6	0,004
Global	70,1	56,5	0,001 OR (95% CI) = 1,8 (1,3-2,6)	67,5	60,4	N.S. OR (95% CI) = 1,4 (1,0-1,9)	68,8	58,5	<0,001
<b>No emesis</b>									
Fase tardía	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Fase aguda	78,0	61,8	<0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	<0,001
Global	75,4	59,2	<0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	<0,001
<b>No náuseas significativas</b>									
Fase tardía	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Fase aguda	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Global	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

<sup>a</sup> Rolapitant 180 mg; <sup>b</sup>: placebo;

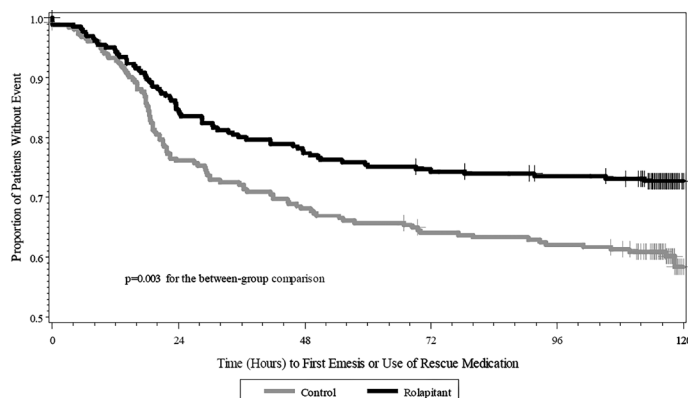
<sup>c</sup> Cochran-Mantel Haenszel test, estratificado por género;

<sup>d</sup> Cochran-Mantel Haenszel test, estratificado por estudio y por género.

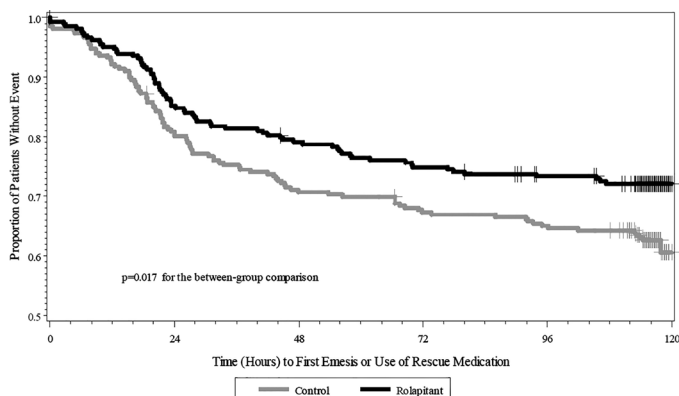
N.S.: no significativo.

\*No significativo después de ajustar por multiplicidad.

**Figura 1: Tiempo hasta la primera emesis o uso de medicación de rescate. Estudio P04832**



**Figura 2: Tiempo hasta la primera emesis o uso de medicación de rescate. Estudio P04833**



**Quimioterapia moderadamente emetógena:**

El estudio P04834 fue un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de rolapitant en pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena (9,10,16).

En el estudio se incluyeron pacientes programados para un primer ciclo de quimioterapia moderadamente emetógena (ciclofosfamida por vía intravenosa (<1500 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina, epirubicina, carboplatino, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, daunorrubicina o citarabina intravenosa (>1 g/m<sup>2</sup>).

Se aleatorizaron un total de 1.369 pacientes, en una proporción 1:1, a recibir rolapitant (180 mg) o placebo de 1 a 2 horas antes de la primera administración del primer quimioterápico en el día 1 de tratamiento. Los pacientes recibieron también en el día 1, 30 minutos antes de la quimioterapia, granisetron (2 mg por vía oral) y dexametasona (20 mg por vía oral), excepto los pacientes que recibieron taxanos como parte del esquema de tratamiento en los que la dosis de dexametasona concomitante fue la recomendada en estos regímenes. Posteriormente, se administró a todos los pacientes granisetron 2 mg en los días 2 y 3 del ciclo. La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta completa (definida como ausencia de emesis o de medicación de rescate) durante la fase tardía (entre 24 y 120 horas) del primer ciclo de quimioterapia. Como variables secundarias principales se midieron la tasa de respuesta completa durante la fase aguda (entre 0 y 24 horas) y global (entre 0 y 120 horas), así como la seguridad y tolerabilidad de rolapitant. Otras variables secundarias adicionales fueron: la ausencia de emesis en las fases aguda, tardía y global; la ausencia de náuseas significativas durante la fase global; y el tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicación de rescate. Como variables terciarias se midió, entre otras, la calidad de vida de los pacientes a través del cuestionario FLIE (*Functional Living Index-Emesis questionnaire*).

En este estudio el 50% de los pacientes recibieron antraciclinas en combinación con ciclofosfamida IV lo cual es considerado un régimen altamente emetógeno. Se realizó un análisis considerando la población global del estudio (Tabla 2), y por subgrupos considerando los pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclinas y ciclofosfamida (AC) u otros regímenes de quimioterapia (no AC) (Tabla 3).

**Variable principal (Tabla 2):**

- En la fase tardía (24-120 h): la tasa de repuesta completa fue significativamente superior en el grupo de rolapitant que en el control (71,3% vs. 61,6%, Tabla 2). En el análisis por subgrupos también se observaron estas diferencias entre los grupos de tratamiento.

**Variables secundarias (Tabla 2):**

- En la fase aguda (0-24 h) rolapitant no mostró beneficio frente a placebo ni en el análisis conjunto ni en el de subgrupos.
- En la fase global (0-120 h): se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de rolapitant en comparación con placebo (68,6% frente a 57,8%). En el análisis de subgrupos, también se encontraron estas diferencias.
- En cuanto, a la proporción de pacientes sin náuseas significativas (definidas como una puntuación en la escala visual analógica inferior a 25 mm) y sin náuseas (definido como una puntuación en la escala visual analógica inferior a 5 mm) rolapitant no demostró beneficio frente a placebo. De hecho, en la fase aguda la proporción de pacientes sin náuseas fue numéricamente superior en el grupo control.

**Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio P04834**

	Fase	Rolapitant (N= 666) Proporción (%), IC 95%	Placebo (N= 666) Proporción (%), IC 95%	p-valor (no ajustado)
<b>Variable principal</b>				
Respuesta completa	Fase tardía (>24 a 120 horas)	475 (71,3%) (67,7-74,7)	410 (61,6%) (57,7-65,3)	<0,001
<b>Variables secundarias principales</b>				
Respuesta completa	Fase aguda (0-≤24 horas)	556 (83,5) (80,4-86,2)	535 (80,3) (77,1- 83,3)	0,143
Respuesta completa	Fase global (0-≤120 horas)	457 (68,6) (64,9-72,1)	385 (57,8) (54,0-61,6)	<0,001

**Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio P04834 según tipo de quimioterapia administrada**

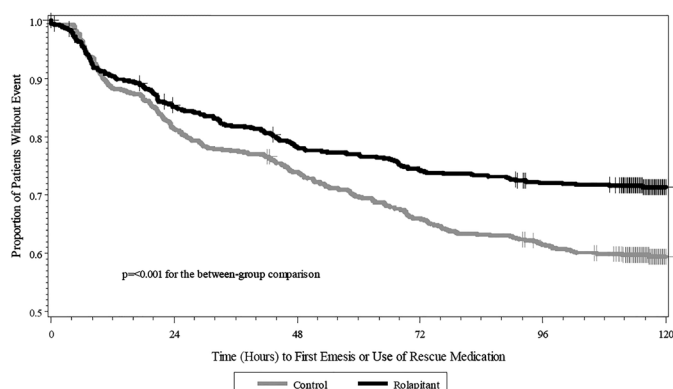
Respuesta completa	Rolapitant	Control	p-valor <sup>a</sup>
<b>No AC</b>			
	N=322	N=307	
Fase aguda	90,7	84,4	0,016
Fase tardía	76,1	63,8	<0,001
<b>Global</b>	74,8	61,2	<0,001
<b>AC</b>			
Fase aguda	76,7	76,9	N.S.
Fase tardía	66,9	59,6	0,047
<b>Global</b>	62,8	54,9	0,033

N.S: no significativo (p>0.05); a: Cochran-Mantel-Haenszel test

Con respecto a la calidad de vida, se observó una mayor proporción de pacientes sin impacto en la calidad de vida con respecto al control de vómitos y náuseas del cuestionario, en el grupo de rolapitant con respecto al grupo control.

En relación con el tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicación de rescate, se observó un incremento en el grupo de rolapitant en comparación con el grupo control a partir de las 12 horas tras la administración de la medicación (figura 3). En los dos estudios la incidencia de pacientes que usaron medicación de rescate durante el ciclo 1 fue inferior en el grupo de rolapitant en comparación con el grupo control (18,3% y 26,3%, respectivamente).

**Figura 3: Tiempo hasta la primera emesis o uso de medicación de rescate. Estudio P04834**



Finalmente, en relación al mantenimiento de la eficacia en el tiempo, ésta se midió mediante entrevista al paciente en la visita 2 (día 6-8), y no mediante la entrada en cuestionarios diarios como sí se hizo en el ciclo 1, al igual que en los estudios P04832 y P04833. También se observó una tendencia al mantenimiento del beneficio de rolapitant a través de sucesivos ciclos de tratamiento.

#### Seguridad (9,10,14-16)

Un total de 2.868 pacientes han recibido alguna dosis de rolapitant y de éstos 1.294 recibieron rolapitant a la dosis autorizada de 180 mg. La incidencia global de acontecimientos adversos en el ciclo 1 en los pacientes que recibieron rolapitant 180 mg fue del 64% y en los que recibieron otra dosis fue del 65,2%, muy similar a la incidencia del grupo control (64,4%). En el conjunto de ciclos, la incidencia global fue de 81,5% para los pacientes que recibieron rolapitant a 180 mg y de 82,3% para los pacientes que recibieron cualquier dosis, también similar a la incidencia del grupo control (80,9%).

Los acontecimientos adversos más frecuentes en el ciclo 1 a la dosis autorizada fueron: fatiga (11,8%), estreñimiento (9,0%), neutropenia (8,2%), disminución del apetito (7,8%) y alopecia (7,6%). La incidencia de estos acontecimientos adversos fue similar en todos los grupos de dosis de rolapitant y en el grupo control. Para el conjunto de ciclos, los acontecimientos adversos más frecuentes en pacientes que recibieron 180 mg de rolapitant, fueron: fatiga (19,8%), alopecia (15,8%), y neutropenia (15,2%), y también la incidencia de estas reacciones fue similar en todos los grupos de dosis de rolapitant y en el grupo control.

Los acontecimientos adversos graves más frecuentes en el grupo de tratamiento de rolapitant 180 mg, en comparación con el grupo control, fueron: neutropenia febril (2,6% vs. 3,0) y neutropenia (1,2% vs. 2,0%).

En cuanto a la tasa de abandonos por acontecimientos adversos, la incidencia en el ciclo 1 fue de 3,1% en el brazo de rolapitant 180 mg, 3,1% en el resto de dosis, y 3,7% en el grupo control. En el conjunto de ciclos fue de 8,1% en los pacientes del grupo de rolapitant 180 mg, 8,2% en el resto de dosis y 8,7% en el grupo control. Los acontecimientos adversos que llevaron al abandono del tratamiento con mayor frecuencia fueron respectivamente: náuseas (0,5%, 0,6% y 0,2%), estomatitis (0,4%, 0,3% y 0), vómitos (0,2%, 0,3% y 0,5%).

#### Acontecimientos adversos de especial interés:

**Leucopenia:** A lo largo de todos los estudios, 21,6% de los pacientes tratados con 180 mg de rolapitant y 21,8% de los pacientes tratados con el resto de dosis ensayadas presentaron leucopenia, en comparación con 19,7% de los pacientes en el grupo control. La

mayoría de estos casos fueron considerados no relacionados con el tratamiento.

**Anemia:** La incidencia de anemia fue del 10,5% en los pacientes tratados con 180 mg de rolapitant, siendo del 10,7% en los pacientes tratados con las otras dosis y de 8,7% en los pacientes del grupo control. La mayoría de estos casos fueron considerados no relacionados con el tratamiento.

**Disfunción hepática:** Durante los estudios descritos, 5 pacientes presentaron elevaciones de transaminasas cumpliendo la Ley de Hy para hepatotoxicidad (17). Sólo uno de ellos estaba en tratamiento con rolapitant (10 mg), y se trató de un cuadro autolimitado que cedió en los siguientes 4 ciclos de tratamiento.

**Defunciones:** Se produjeron un total de 79 defunciones, 38 (2,9%) en el brazo de rolapitant 180 mg y 31 (2,4%) en el brazo control. Ninguna de estas defunciones se asoció con la medicación en estudio.

Con respecto a los datos de seguridad obtenidos de otros estudios, hay que señalar que en los estudios postautorización de la FDA se han identificado efectos adversos graves (shock anafiláctico y anafilaxia), así como otras reacciones de hipersensibilidad con la formulación inyectable de rolapitant, no identificados en los ensayos clínicos con la formulación oral. Esto ha llevado a la FDA a emitir una alerta al respecto (18) y a modificar la información de seguridad de rolapitant.

En cuanto a las interacciones con otros medicamentos, dado que rolapitant es un inhibidor moderado de CYP2D6 y de BCRP (del inglés *Breast Cancer Resistance Protein*), se recogieron los acontecimientos adversos de los pacientes que tomaban medicamentos metabolizados por CYP2D6 o transportados a través de BCRP. Se encontró una incidencia numéricamente superior de acontecimientos adversos entre estos pacientes en el ciclo 1, aunque en líneas generales se consideró comparable entre las dosis de rolapitant y el grupo control.

## DISCUSIÓN

La autorización de rolapitant se basa en tres ensayos clínicos pivotaes: dos en los que se administró un régimen de quimioterapia altamente emetógena (estudios P04832 y P04833) y un tercero (estudio P04834) con quimioterapia moderadamente emetógena.

En lo referente al diseño de los estudios, se han encontrado las siguientes discrepancias con respecto a las recomendaciones de la EMA “*Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy*” (19):

- La EMA recomienda que los pacientes *naive* en quimioterapia sean estudiados separadamente de aquellos que han recibido ciclos previos, ya que un mal control de las náuseas y vómitos en ciclos previos aumenta la probabilidad de un mal control en los siguientes ciclos. Los pacientes que han recibido ciclos previos deben ser estratificados en respondedores y no respondedores a los tratamientos antieméticos. En el estudio P04834 se incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento quimioterápico previamente. Sin embargo, en los estudios P04832 y P04833 no se estableció este criterio de inclusión, los pacientes podían haber recibido tratamiento previo, y por tanto no se ha clarificado la posible influencia de este factor de confusión.
- El grupo control debe recibir un régimen de tratamiento basado en la evidencia y en las recomendaciones actuales de las guías clínicas teniendo en cuenta el riesgo emetógeno en la fase aguda y retardada. En todos los estudios el tratamiento del grupo control fue granisetron (antagonista de receptores 5HT<sub>3</sub>) y dexametasona. Este régimen de tratamiento no está en línea con las últimas

actualizaciones de las guías clínicas (6-8) y no es adecuado para quimioterapia altamente emetógena como la utilizada en los estudios P04832 y P04833 y la quimioterapia basada en antraciclinas y ciclofosfamida (AC) del estudio P04834. En los regímenes de quimioterapia altamente emetógenos lo recomendado es la combinación de un antagonista de receptores 5HT<sub>3</sub>, dexametasona y un antagonista de receptores NK1, seguido de un antagonista de receptores NK1 (días 2 y 3) y dexametasona (días 2-4). Hay que destacar que en el momento en el que se realizó el estudio P04834, el régimen de quimioterapia AC era considerado moderadamente emetógeno, mientras que hoy en día se considera altamente emetógeno, y el protocolo fue diseñado de acuerdo con las referencias de las guías de la época. En global se puede considerar que aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio recibieron una terapia altamente emetógena. Por tanto, si bien la eficacia de rolapitant está demostrada, los datos de eficacia y seguridad en pacientes con terapia moderadamente emetógena son limitados.

Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio P04834 (N=322) recibieron una terapia altamente emetógena; por tanto, los datos en pacientes con terapia moderadamente emetógena son muy limitados.

En cuanto a los resultados de eficacia, en los tres estudios descritos (P04832, P04833 y P04834) se alcanzó el objetivo principal (tasa de respuesta completa con respecto a placebo en la fase tardía (> 24h -120 horas). Estos resultados están en línea con los resultados de estudios previos realizados con otros antagonistas del receptor NK1, como aprepitant, fosaprepitant o netupitant (12). Los estudios con quimioterapia altamente emetógena (estudios P04832, P04833) mostraron diferencias absolutas de 15% y 11%, respectivamente (Tabla 1), mientras que el estudio P04834 mostró una diferencia absoluta de 10% (Tabla 2). Estas diferencias son comparables a las obtenidas en estudios previos con otros antagonistas del receptor NK1 (12).

En cuanto a los objetivos secundarios, los resultados de eficacia en la fase aguda no son consistentes. Se observaron resultados estadísticamente significativos en el estudio P04832 pero no en el estudio P04833, ni en el P04834. En el análisis conjunto en fase aguda de los estudios P04832 y P04833 sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en esta variable. Con respecto a la respuesta global (incluye fase aguda y tardía) los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de rolapitant en los estudios P04832 y P04834, pero no en el estudio P04833.

A diferencia con otros antagonistas de receptores NK1, el efecto de rolapitant se centra sobre todo en la fase tardía. Los estudios previos realizados con aprepitant y netupitant-palonosetrón (ambos con quimioterapia altamente emetógena) (20-23), en fase aguda y en fase global, mostraron diferencias significativas, y también aprepitant en fase aguda en combinación con quimioterapia moderadamente emetógena (24).

En referencia al control de la emesis y de las náuseas, se observaron diferencias significativas en el estudio P04832, aunque no así en los estudios P04833 y P04834. En el análisis conjunto de los estudios P04832 y P04833 sí se encontraron diferencias significativas. Los resultados de estas variables para otros fármacos anti-NK1, fueron: aprepitant no mostró un efecto significativo en el control de las náuseas (20,21), aunque sí lo hizo la combinación netupitant-palonosetrón.

En relación con el impacto en la calidad de vida, se observó una tendencia positiva en los tres estudios, si bien ésta sólo fue evaluada a través del cuestionario FLIE, y no se incluyeron otras escalas de calidad de vida complementarias, así como variables reportadas por el paciente. En relación con el mantenimiento del efecto en sucesivos ciclos de quimioterapia, en los tres estudios pivotaes (estudios

P04832, P04833 y P04834) se les dio a los pacientes la posibilidad de continuar recibiendo la medicación hasta el ciclo 6. Durante los ciclos 2 al 6 las medidas de eficacia no se registraron a través del diario del paciente, sino a través de entrevista clínica directa por vía telefónica 7 días después de la quimioterapia. La robustez de los datos recogidos por este método es menor que la conseguida en el análisis de la variable principal y puede haber un posible sesgo de memoria. No obstante, en los tres estudios se observó tendencia al mantenimiento de la eficacia durante los 6 ciclos de tratamiento.

Por otra parte, desde un punto de vista farmacocinético, rolapitant presenta una vida media mayor y tiene un perfil de interacciones diferente a otros fármacos anti-NK1. Al contrario que otros anti-NK1, como aprepitant o fosaprepitant, no tiene un efecto significativo sobre el CYP3A4, por lo que no se necesita ajuste de dosis de dexametasona ni de otros quimioterápicos metabolizados por este citocromo (como ciclofosfamida, docetaxel, etopósido, irinotecán o alcaloides de la vinca) (25). Rolapitant es inhibidor moderado de CYP2D6 y de BCRP. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que una dosis única de rolapitant puede aumentar la concentración plasmática de sulfasalicina (sustrato de la BCRP) al doble. Aunque en los estudios pivotaes no se ha observado un incremento de los acontecimientos adversos en los pacientes que recibieron como tratamiento quimioterápico sustratos de CYP2D6 y de BCRP se debe tener precaución, sobre todo en el caso de los sustratos de la BCRP. La ficha técnica de rolapitant recoge que si no se puede evitar la asociación con sustratos de la BCRP se deben vigilar las reacciones adversas relacionadas con el fármaco sustrato en cuestión.

Finalmente, rolapitant tiene una mayor vida media que otros antagonistas del receptor NK1 (180 horas), en comparación con aprepitant y fosaprepitant, entre 9 y 13 horas; y netupitant, (96 horas). Esta diferencia en la semivida, no ha sido aclarada en términos de eficacia y beneficio clínico en ensayos clínicos comparativos con otros anti-NK1.

En cuanto al perfil de seguridad, en los ensayos clínicos, rolapitant ha demostrado una proporción de acontecimientos adversos comparable al grupo control. Los efectos adversos detectados en mayor medida han sido predominancia de fatiga, estreñimiento, neutropenia, disminución del apetito o alopecia. Cabe destacar que en los estudios postautorización realizados con la formulación inyectable de rolapitant se han observado efectos adversos graves (shock anafiláctico y anafilaxia) así como reacciones de hipersensibilidad. Esto ha llevado a la FDA a emitir una alerta al respecto (18) y a modificar la información de seguridad de rolapitant. En el informe EPAR no está recogida esta información ni tampoco ha sido incorporada, de momento, en la ficha técnica de la EMA.

## CONCLUSIÓN

Rolapitant, en combinación con granisetron y dexametasona, ha demostrado eficacia frente a placebo en la prevención de náuseas y vómitos en la fase tardía (> 24 h – 120 horas) de la emesis post-quimioterapia. Los datos de eficacia y seguridad son limitados en pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena. Asimismo, no se dispone de estudios comparativos frente a otros anti-NK1.

En los ensayos clínicos el perfil de seguridad es similar al de otros fármacos del grupo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, según los estudios postautorización, la forma inyectable de rolapitant puede producir efectos adversos graves (shock anafiláctico, anafilaxia) y reacciones de hipersensibilidad durante la administración, reacciones no registradas en los ensayos clínicos que se realizaron con la formulación oral.

Rolapitant tiene una farmacocinética y un perfil de interacciones diferente a otros fármacos anti-NK1. Aunque no tiene un efecto significativo sobre el CYP3A4 y por ello no requiere ajuste de la dosis de dexametasona por otra parte inhibe específicamente el CYP2D6, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la glicoproteína-P.

En ausencia de comparaciones directas con otros anti-NK, los datos clínicos de eficacia y seguridad obtenidos hasta ahora sitúan a rolapitant como una alternativa terapéutica más a otros anti-NK en el tratamiento de la emesis inducida por la quimioterapia, principalmente en la altamente emetógena, donde las guías de práctica clínica recomiendan la triple terapia de forma general.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*En la selección de rolapitant u otros fármacos anti-NK para el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia, principalmente en la altamente emetógena, será necesario considerar criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

- Hesketh PJ, 2005. Management of nausea and vomiting in cancer treatment: introduction, scope of the problem. In: Hesketh, P.J. (Ed.). Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, MA.
- Stern RM, Koch KL, Andrews PLR, (eds), 2011. Nausea: Mechanisms and management. New York: Oxford University Press.
- Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. Supportive Care Cancer. 2005;13:117–121.
- Roila F, Donati D, Tamperi S, Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. Support Care Cancer. 2002;10:88–95.
- Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. Europ J Pharmacol. 2014;722:197–202.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 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. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v119–v133.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017;35:3240–3261.
- Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(7):883–893.
- Varuby® assessment report. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004196/WC500228744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004196/WC500228744.pdf). Acceso: 15 de marzo de 2018.
- Varuby® European Public Assessment Report. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137455/anx\\_137455\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137455/anx_137455_es.pdf). Acceso: 15 de marzo de 2018.
- Poma A, Christensen J, Pertikis H, Arora S, Hedley M. Rolapitant and its major metabolite do not affect the pharmacokinetics of midazolam, a sensitive cytochrome P450 3A4 substrate. Support Care Cancer. 2013;21:S154. Abstract 441.
- Rapoport BL. Differential pharmacology and clinical utility of rolapitant in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer Manag Res. 2017;22;9:41–50.
- Rapoport BL, Smit T. Clinical pharmacology of neurokinin-1 receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting associated with chemotherapy. Expert Opin Drug Saf. 2017;16(6):697–710.
- Rapoport BL, Chua D, Poma A, Arora S, Wang Y, Fein LE. Study of rolapitant, a novel, long-acting, NK-1 receptor antagonist, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) due to highly emetogenic chemotherapy (HEC). Support Care Cancer. 2015;23(11):3281–3288. 42.
- Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015;16(9):1079–1089.
- Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1071–1078.
- Kaplowitz N. Rules and laws of drug hepatotoxicity. Pharmacoeconom Drug Saf. 2006 Apr;15(4):231–3.
- Varuby (rolapitant). Injectable Emulsion: Health Care Provider Letter - Anaphylaxis and Other Serious Hypersensitivity Reactions. MedWatch FDA Safety Information. Disponible en: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm592592.htm>. Acceso: 28 de abril de 2018.
- Guideline on non-clinical and clinical development of medicinal products for the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017746.pdf). Acceso: 1 de abril de 2018.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(22):4112–4119.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, 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(12):3090–3098.
- Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. Ann Oncol. 2014;25(7):1340–1346.
- Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2014;25(7):1328–1333.



24. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, et al., et al. 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. 2010;18(4):423–431.
25. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. Drug interactions due to cytochrome P450. Proc (Bayl Univ Med Cent).2000;13(4): 421–423.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Medicamentos de Sacyl**

**Joaquín Sáez Peñataro**

Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Farmacología Clínica.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.