

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

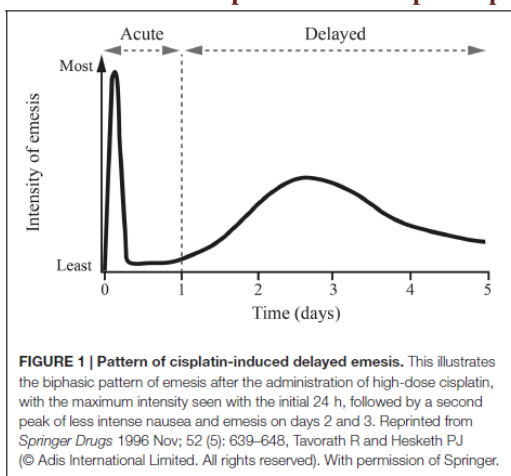
Rolapitant en combinación con otros fármacos antieméticos para la prevención en adultos de náuseas y vómitos tardíos relacionados con la quimioterapia anti-neoplásica muy o moderadamente emetógena

1. RESUMEN

Históricamente la emesis (náuseas y vómitos) por quimioterapia (EQT) ha sido uno de los efectos tóxicos más temidos,¹ por su capacidad para deteriorar la calidad de vida de los pacientes, comprometer los resultados de la terapia e incluso, desde una perspectiva farmacoeconómica, incrementar el uso de recursos sanitarios.² Sin embargo, los avances en el desarrollo de fármacos antieméticos en los últimos 25 años han permitido obtener una tasa de control de la emesis de hasta un 80%.

De forma característica la emesis post quimioterapia se presenta en 2 fases, una fase aguda (emesis aguda) que se inicia entre 1-2 horas tras el inicio de la quimioterapia hasta las 24 horas, y una fase diferida (emesis retardada) que se extiende durante un periodo de hasta 5 días. Una entidad diferente sería la emesis anticipatoria.³ Agentes quimioterápicos de uso frecuente y reconocida capacidad emetizante serían el cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina.⁴

Tabla 1. Patrón temporal de emesis por cisplatino⁵



Han sido establecidas diferentes categorías o niveles de riesgo al desarrollo de emesis en función de los fármacos quimioterápicos administrados de forma individual o en combinación: alto, moderado o bajo riesgo de emesis.⁶ Una posible crítica a efectuar es que la categoría de riesgo intermedio (quimioterapia moderadamente emetógena) sería relativamente poco discriminativa y agruparía a múltiples agentes.⁷

Fármacos antieméticos con eficacia reconocida en la profilaxis de la emesis post quimioterapia serían los glucocorticoides, los antagonistas del receptor (5-hidroxytryptamine tipo 3 (5-HT3) como el ondansetrón, el granisetron o el palonosetrón, y los antagonistas del receptor neurokinina-1 (NK-1)⁸ como el aprepitant, y su forma intravenosa el fosaprepitant, el netupitant y más recientemente el rolapitant (Tabla 2).⁹ Diversas guías clínicas como la de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer/European Society of Medical Oncology* (MASCC/ESMO) recogen las propuestas sistematizadas de tratamiento antiemético.¹⁰

Tabla 2. Agentes antieméticos antagonistas NK-1⁹

NK1 receptor antagonist	Dose and schedule
Aprepitant ^a and fosaprepitant: acute emesis	Aprepitant: 125 mg once on the day of chemotherapy ^a Or Fosaprepitant: 150 mg i.v., once on the day of chemotherapy
Aprepitant ^a and fosaprepitant: delayed emesis	Aprepitant: 80 mg orally, once daily for the 2 days after chemotherapy; or none if fosaprepitant is used
Rolapitant	180 mg orally once on the day of chemotherapy
Netupitant	300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron orally once on the day of chemotherapy

^aAprepitant 165 mg as a single dose before chemotherapy (and none days 2–3) is registered by EMA and other authorities, but no randomised clinical trials have tested this dose schedule.

2. TÍTULO:

Rolapitant en combinación con otros fármacos antieméticos para la prevención en adultos de náuseas y vómitos tardíos relacionados con la quimioterapia antineoplásica muy o moderadamente emetógena

3. 3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Mayo 2017

4. 4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco¹¹

Basada en la ficha técnica de la Food and Drug Administration (FDA) a falta del informe de la agencia europea del medicamento (EMA).

4.1.1. Nombre genérico

Rolapitant

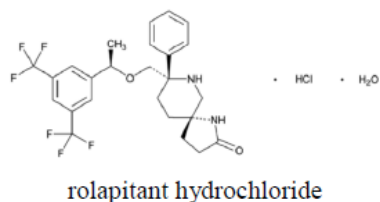
4.1.2. Nombre comercial en EMA

Varuby®

4.1.3. Estructura química

Cada comprimido contiene 90 mg de rolapitant (como clorhidrato monohidrato) equivalente a 100 mg de rolapitant clorhidrato. rolapitant se describe químicamente como (5S,8S)-8- { [(1R)-1-[3,5-

bis(trifluorometil)fenil]etoxi]metil}}-8-fenil 1,7-diazaspiro[4.5]decan-2- monohidrocloruro monohidrato. Su fórmula empírica es C₂₅H₂₆F₆N₂O₂. HCl.H₂O y su fórmula estructural es:



El clorhidrato de rolapitant se presenta como polvo blanco/blanco crudo, con un peso molecular de 554.95. La solubilidad de rolapitant en solución acuosa es pH dependiente, siendo más soluble a pH más bajo. Tiene buena solubilidad en los solventes farmacéuticos comunes como etanol, propilenglicol. Cada tableta contiene los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, almidón, celulosa micro cristalina, povidona, croscarmelosa sódica, silicona dióxido coloidal y magnesio estearato. Las tabletas están recubiertas de un recubrimiento azul no funcionante, que contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinilo, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, polisorbato 80 y FD&C Blue No. 2Indigo Carmine Lake.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Rolapitant en combinación con otros fármacos antieméticos para la prevención de náuseas y vómitos tardíos relacionados con la quimioterapia antineoplásica muy o moderadamente emetógena en los adultos.

4.1.5. Laboratorio

TESARO

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Código ATC: A04AD12 (pendiente de inclusión)

4.1.7. Vía de administración

Para uso oral. Administrar rolapitant previo al inicio de cada ciclo de quimioterapia, a intervalos no inferiores a 2 semanas. Administrar este fármaco con independencia de las comidas.

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Fármaco de uso hospitalario

4.1.9. 4.1.9. Presentaciones y precios.

Cada comprimido contiene 90 mg de rolapitant (como clorhidrato monohidrato).

4.2. Área de acción farmacológica¹¹

4.2.1. Mecanismo de acción

Rolapitant es un antagonista del receptor de neurokinina-1 (NK1) potente y selectivo, sin actividad conocida sobre otras dianas farmacológicas. Se une con gran afinidad al receptor humano NK1 ($K_i = 0.66$ nM) y antagoniza de forma competitiva los efectos funcionales mediados por la activación de este receptor NK1 en células en cultivo ($K_b = 0.45$ nM). Rolapitant carece de afinidad significativa por los receptores NK2 y NK3, así como por otros receptores, transportadores, enzimas o canales iónicos. El compuesto ha mostrado ser activo en modelos animales de emesis inducida por quimioterapia.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Rolapitant ha sido aprobado por la FDA el 2 septiembre de 2015 para su uso en adultos en combinación con otros agentes antieméticos para la prevención de náuseas y vómitos retardados asociados con tratamiento con quimioterapia emetógena, incluyendo pero no limitado a quimioterapia altamente emetógena.¹¹

Rolapitant ha sido aprobado recientemente por la EMA el 26 de abril de 2017 en combinación con otros agentes antieméticos para la prevención de náuseas y vómitos retardados asociados con tratamiento con quimioterapia alta y moderadamente emetógena.¹²

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)¹¹

La dosis recomendada de rolapitant es 180 mg administrados en combinación con un fármaco antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona (Tabla 3), administrado aproximadamente 1-2 horas antes del inicio de la quimioterapia.

No existe interacción farmacológica entre rolapitant y dexametasona por lo que no es necesario ajuste de este último fármaco. Se administrará dexametasona a dosis de 20 mg en día 1 (ver más adelante farmacología clínica).

Rolapitant se administrará previamente al inicio de cada ciclo de quimioterapia, aunque no a intervalos inferiores a 2 semanas.

Tabla 3 Regímenes de dosificación de rolapitant

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Cisplatin-Based Highly Emetogenic Cancer Chemotherapy				
VARUBI	180 mg; Approximately 1 to 2 hours prior to chemotherapy	None		
Dexamethasone	20 mg; 30 min prior to chemotherapy	8 mg twice daily	8 mg twice daily	8 mg twice daily
5-HT ₃ receptor antagonist	See the prescribing information for the co-administered 5-HT ₃ receptor antagonist for appropriate dosing information.	None		
Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Moderately Emetogenic Cancer Chemotherapy and Combinations of Anthracycline and Cyclophosphamide				
VARUBI	180 mg; Approximately 1 to 2 hours prior to chemotherapy	None		
Dexamethasone	20 mg; 30 min prior to chemotherapy	None		
5-HT ₃ receptor antagonist	See the prescribing information for the co-administered 5-HT ₃ receptor antagonist for appropriate dosing information.	See the prescribing information for the co-administered 5-HT ₃ receptor antagonist for appropriate dosing information.		

4.2.4. Farmacocinética¹¹

Absorción

Tras la administración de una dosis única de 180 mg de rolapitant en condiciones de ayuno en sujetos sanos pudieron demostrarse niveles en plasma a los 30 minutos, mientras que la concentración plasmática pico (C_{max}) se alcanzó sobre las 4 horas y la C_{max} media fue de 968 ng/mL (%CV:28%).

Tras la administración de múltiples dosis de rolapitant de entre 9-45 mg una vez al día la acumulación del fármaco fue aproximadamente de 5 veces. La exposición sistémica (C_{max} y AUC) por rolapitant se incrementó de forma proporcional a la dosis según la dosis del fármaco se incrementa-

ba en el rango de 4,5 mg a 180 mg. Cuando el incremento de dosis fue 4 veces superior a la dosis clínica recomendada de 180 mg, la C_{max} y AUC se incrementaron 3,1 y 3,7 veces, respectivamente. La administración concomitante de una comida rica en grasas no afectó significativamente la farmacocinética de rolapitant tras la administración de una dosis de 180 mg.

Distribución

Rolapitant se une extensamente a las proteínas plasmáticas (99,8%). El volumen de distribución (V_d/F) fue de 460 L en sujetos sanos, indicando una extensa distribución tisular del fármaco. En un análisis farmacocinético en pacientes oncológicos el volumen de distribución fue de 387 L.

Metabolismo

Rolapitant es metabolizada primariamente por el citocromo CYP3A4 formando un metabolito activo principal, M19 (C4pirrolidin-hidroxilado rolapitant), que constituye el metabolito circulante principal. La formación de M19 se mostró significativamente retrasada con una T_{max} media de 120 horas (rango: 24-168 horas) y una vida media de 158 horas. El cociente de exposición entre M19 y rolapitant en plasma fue aproximadamente el 50%.

Eliminación

Rolapitant es eliminado principalmente a través de la ruta hepático-biliar. Tras la administración de una dosis única de rolapitant de 180 mg (marcado con ¹⁴C), se recupera en heces y orina un 14.2% (rango 9% a 20%) y 73% (rango 52% a 89%), respectivamente, a lo largo de 6 semanas. Sobre muestras recogidas durante 2 semanas, el 8,3% de la dosis se recupera en la orina fundamentalmente como metabolitos y el 37,8% de la dosis se recupera en las heces, principalmente como rolapitant no metabolizada. En cambio, no fueron detectados en orina rolapitant ni M 19.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Las evaluaciones de seguridad y eficacia de rolapitant se basan en (Figura 1):

- Un ensayo principal (*pivotal en inglés*) multicéntrico, comparativo y aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo de dosis variables de rolapitant en la prevención de náuseas o vómitos por quimioterapia (EQT) tras una terapia altamente emetógena (*clinicaltrials.gov*: NCT00394966).¹³
- Un ensayo comparativo, aleatorizado, de fase 3, doble ciego de evaluación de seguridad y eficacia de rolapitant en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia tras la administración de quimioterapia moderadamente emetógena.¹⁴
- Dos ensayos comparativos, aleatorizados, de doble ciego, multicéntricos con grupo paralelo (denominados Estudio 1 y Estudio 2), en que un esquema de rolapitant (rolapitant, granisetron y dexametasona) fue comparado con una terapia control (placebo, granisetron y dexametasona) en pacientes que recibieron un esquema de quimioterapia altamente emetógena que incluía cisplatino a dosis superiores a 60 mg/m² (ensayos HEC1 and HEC2).¹⁵

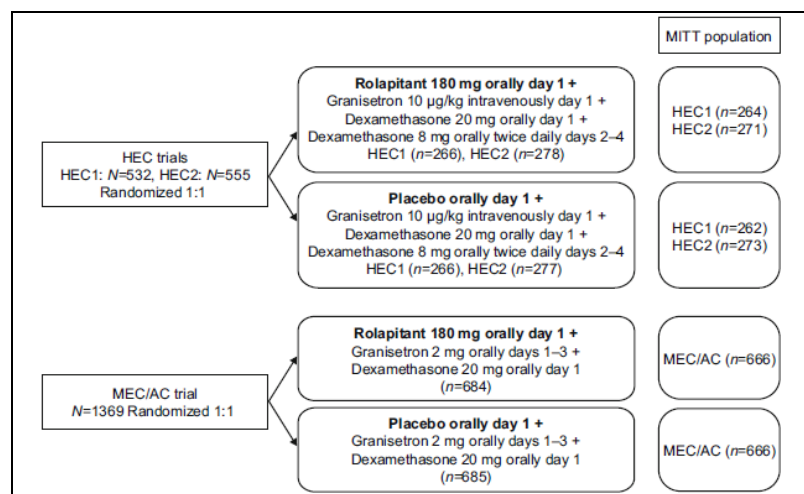


Figura 1. Ensayos comparativos aleatorizados con rolapitant¹⁶

Puede considerarse que el objetivo principal de estos 3 ensayos de fase 3 fue alcanzado. Específicamente, la proporción de pacientes que no experimentaron emesis o requirieron medicación de rescate durante la fase retardada (de 24 a 120 horas tras la administración del tratamiento quimioterápico) fue significativamente superior en el brazo que incluyó rolapitant. Igualmente muchos de los objetivos secundarios y terciarios favorecieron el grupo de rolapitant en todos los estudios, y soportan adicionalmente el beneficio que rolapitant puede proporcionar ante esquemas moderada- o altamente emetógenos durante el periodo completo de emesis (0-120 horas).

La ganancia proporcionada por rolapitant se extendió a lo largo de de múltiples subgrupos, incluyendo sexo, región geográfica, edad y raza. La curva de Kaplan Meier de tiempo a evento (tiempo hasta el primer episodio de emesis o hasta el uso de medicación de rescate) sugiere que rolapitant ejerce un efecto protector ya desde la fase aguda, con una separación precoz de las curvas tras la administración de quimioterapia. Esta separación de curvas se incrementa tanto durante la fase aguda como la fase retardada. Adicionalmente, se demostró una influencia beneficiosa de rolapitant consistente en una reducción de los efectos negativos de la emesis retardada (náuseas o vómitos por quimioterapia (EQT) sobre la vida diaria medido en los cuestionarios de calidad de vida.

Como conclusión, rolapitant ha demostrado de forma estadística y clínicamente significativa una capacidad de prevención de la EQT a lo largo de 4 estudios controlados, y estos hallazgos soportan la indicación de este fármaco (utilizado en combinación con un antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona) en la prevención de náusea y vómitos asociados con el tratamiento inicial o repetido de quimioterapia moderada o altamente emetógena. Estos estudios incluyeron una población muy amplia de sujetos con comorbilidades relevantes y gran diversidad en edad, sexo, raza y región geográfica de origen, que recibieron quimioterapia para una variedad de neoplasias, lo que ampararía su uso en la población general.

4.3.2. Descripción pormenorizada de los ensayos

Ensayo de fase 2, global, multicéntrico, comparativo, doble ciego, de grupo paralelo de dosis variables en la prevención de náuseas o vómitos por quimioterapia (EQT) tras una terapia altamente emetógena (clinicaltrials.gov: NCT00394966)¹³

Los pacientes elegibles recibieron quimioterapia altamente emetógena (QTAE) (esquemas con cisplatino a dosis (≥ 70 mg/m²) y fueron revisados a recibir rolapitant a dosis de 9, 22.5, 90, o 180 mg (equivalentes a 10, 25, 100, o 200 mg de clorhidrato de rolapitant) o placebo, administrado aproximadamente 2 horas antes de la primera dosis de que me terapia en el día 1 del ciclo primero. Se efectuó una estratificación por sexo y esquema de quimioterapia. Se administraron ondansetrón intravenoso (32 mg) y dexametasona oral (20 mg) antes del inicio de quimioterapia en el día 1. En días 2,3 y 4 se administró dexametasona 8 mg cada 12 horas. Tras el ciclo primero los pacientes

fueron seleccionables para continuar con el mismo régimen terapéutico antiemético por total de hasta 5 ciclos adicionales.

El objetivo primario de este estudio fue determinar si la administración de rolapitant junto con ondansetrón y dexametasona en pacientes con quimioterapia altamente emetógena mejoraba el resultado en las fases aguda y retardada de la emesis postquimioterapia en comparación con la administración de placebo junto con ondansetrón y dexametasona. La evaluación principal de eficacia fue la tasa de respuesta antiemética completa global durante el ciclo primero.

Se randomizaron un total de 454 pacientes, de los que 416 (91,6%) completaron el ciclo 1. El grupo con rolapitant a dosis de 180 mg demostró una tasa de respuesta antiemética completa significativamente superior en comparación con el brazo control (62.5 y 46.7 %, $p=0.032$), cumpliéndose el objetivo primario del estudio. Además, el grupo de rolapitant 180 mg obtuvo una mejoría significativa en el control antiemético en la fase aguda (87.6 versus 66.7 %, $p=0.001$) y en la fase retardada (63. vs 48.9 %, $p=0.045$). Estas tasas de control fueron superiores en los grupos con rolapitant, excepto para el grupo con dosis de 9 mg de fase aguda, donde no adquirió significación estadística.

Igualmente rolapitant 180 mg fue superior estadísticamente sobre el brazo control en algunas variables secundarias de eficacia: tasas más elevadas de ‘no emesis’ de forma global (67.0 and 46.7 %, $p=0.006$), aguda (91.0 vs 67.8 %, $p<0.001$) y retardada (67.0 and 48.9 %, $p=0.012$). A dosis de 90 mg rolapitant mostró ventaja de forma global y en la emesis retardada, pero no en la emesis aguda (76.9 and 67.8 %, $p=0.162$). A dosis de 9 y 22,5 mg rolapitant no mostró ventaja frente al grupo control.

En lo referente al control de las náuseas, rolapitant a dosis de 180 mg mostró frente al brazo control unas tasas significativamente superiores en el parámetro “no náuseas significativas” de forma global (63.2 and 42.2 %, $p=0.005$), en la fase aguda (86.5 and 73.3 %, $p=0.029$) y en la fase retardada (64.4 and 47.8 %, $p=0.026$).

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron en general leves, e incluyeron estreñimiento, cefalea, cansancio y vértigo. Globalmente los efectos adversos serios (SAEs) ocurrieron en 52 (11%) de los 454 pacientes randomizados en el ciclo 1. La incidencia de SAEs fue similar en todos los grupos de tratamiento, variando entre el 9-14%. Estos SAEs se relacionaron especialmente con la quimioterapia o la progresión de la enfermedad e incluyeron neutropenia febril (3 %), neutropenia (1 %), vómitos (1 %), deshidratación (1 %), náusea (1 %), neumonía (1 %), y fallo renal (1 %). Todos los SAEs fueron considerados no relacionados con el fármaco a estudio, excepto los SAEs de vértigo (grupo de dosis 9 mg), elevación de creatinina sérica (grupo de dosis 90 mg) y convulsiones (grupo de dosis 90 mg). Sólo el SAE de convulsión supuso la retirada del estudio en un paciente con historia previa de convulsiones asociadas con hiponatremia (que también presentó durante el tratamiento). La incidencia de SAEs no difiere entre el brazo de rolapitant y el brazo control. El perfil de efectos adversos de rolapitant es coherente con los comunicados previamente para otros fármacos antagonistas del receptor NK-1 y antagonistas del receptor 5-HT₃.

Estos resultados proporcionan pruebas consistentes de la superioridad de rolapitant 180 mg sobre el brazo control en los objetivos primario y secundarios del estudio. Tras el ajuste para múltiples comparaciones los resultados con rolapitant 180 mg pueden considerarse estadísticamente robustos, demostrando una mejoría significativa en la tasa de RC en comparación con el grupo control en el ciclo 1. Además, esta mejoría se asoció a no emesis y no náuseas significativa en comparación con el control.

A falta de estudios comparativos entre fármacos antagonistas del receptor NK-1, la tasa global de RC con rolapitant 180 mg (62,5%) puede compararse favorablemente con las tasas observadas con otros fármacos de la misma familia.

Rolapitant presenta un perfil farmacocinético diferente con una vida media de 108 horas versus 9-12 horas para aprepitant. De esta forma una única dosis de rolapitant puede proporcionar potencialmente una protección antiemética de larga duración más allá de la emesis aguda, lo que podría hacer innecesaria la administración repetida de fármacos antieméticos durante los periodos de riesgo a náuseas/vómitos postquimioterapia.

Estudio MEC de fase 3, aleatorizado, doble ciego para la evaluación de la seguridad y eficacia de rolapitant en la prevención de náusea y vómitos por quimioterapia tras la administración de quimioterapia moderadamente emetógena (MEC) o regímenes de antraciclinas y ciclofosfamida.¹⁴

Los sujetos incluidos recibieron quimioterapia QTME (definida como ciclofosfamida a dosis de menos de 1500 mg/m², doxorubicina, epirrubicina, carboplatino, idarrubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorrubicina o citarabina), o el esquema AC, considerado QTME en el momento del desarrollo del protocolo (aunque actualmente considerado QTAE).

Un total de 1369 pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria a recibir rolapitant oral (dosis 180 mg, grupo rolapitant) o placebo, 1-2 horas antes de la administración de quimioterapia moderadamente emetógena. Todos los pacientes recibieron también granisetron (2 mg oral) y dexametasona (20 mg oral) en día 1, excepto los pacientes que recibieron taxanos como parte del esquema de quimioterapia moderadamente emetógena, quienes recibieron dexametasona a las dosis establecidas en su ficha técnica para estos fármacos, seguido de granisetron (2 mg oral) en días 2-3.

El parámetro principal fue la proporción de pacientes con respuesta completa (definida como ‘no emesis ni uso de medicación de rescate’) durante la fase retardada (>24-120 horas tras el inicio de la quimioterapia) el ciclo 1.

Objetivos secundarios fueron las proporciones de pacientes con respuesta completa en la fase aguda (0-24 horas) y en el periodo global de emesis (0-120 horas). Otros objetivos fueron no emesis en las fases aguda, retardada y global, no náusea clínicamente significativa (máxima náusea en una escala visual analógica <25 mm) en la fase global, y tiempo hasta el primer episodio de emesis o el uso de medicación de rescate.

Fue alcanzado el objetivo primario (Figura 2): una proporción significativamente mayor de pacientes asignados a tratamiento con rolapitant obtuvieron una respuesta completa en la fase retardada frente al grupo control (475 [71%] vs 410 [62%], odds ratio [OR] 1·6, 95% CI 1·2–2·0; p=0·0002).

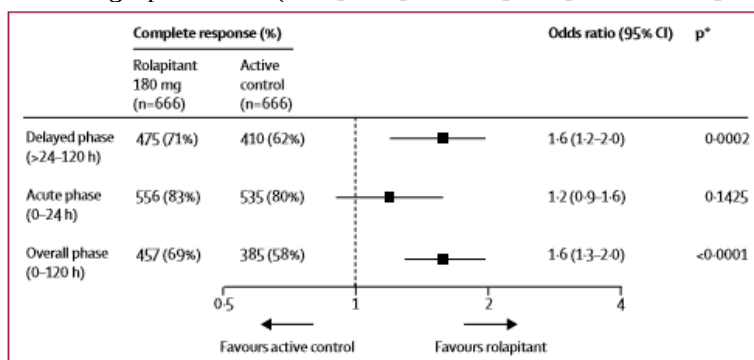


Figura 2. Tasa de respuesta completa según fase de emesis¹⁴

Las curvas de Kaplan-Meier trazadas para el evento “tiempo hasta el primer episodio de emesis o uso de medicación de rescate” mostraron separarse desde las primeras 12 horas de la fase aguda, con una posterior separación tras las 24 horas durante la fase retardada (Figura 3). Aquellos pacientes que recibieron rolapitant y no presentaron emesis y no necesitaron medicación de rescate a los 48 horas mostraron mayor probabilidad de permanecer libres de todos estos eventos durante el resto de periodo en riesgo, en comparación con el brazo control (524 [91%] vs 435 [80%]).

Rolapitant fue bien tolerado, con tasas de efectos adversos relacionados con el tratamiento similares a los reportados en el grupo control. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron estreñimiento, cansancio, vértigo y cefalea.

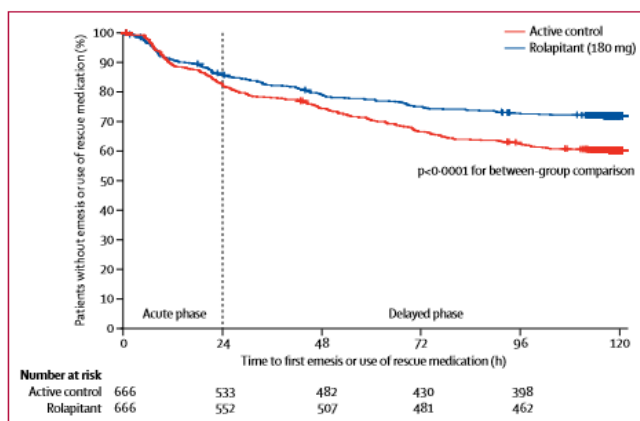


Figura 3. Proporciones de pacientes sin emesis ni requerimiento de medicación de rescate (según intención de tratar)¹⁴

HEC1 y HEC2: seguridad y eficacia de rolapitant en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia tras la administración de quimioterapia altamente emetógena basada en platino en pacientes con cáncer: 2 ensayos de fase 3 aleatorizados con grupo control, doble ciego.¹⁵

Tanto el diseño del estudio como los objetivos fueron idénticos en ambos estudios HEC. la quimioterapia altamente emetógena (QTAE) fue definida como aquella con una dosis de cisplatino $\geq 60\text{mg/m}^2$

Los pacientes recibieron una dosis oral de rolapitant 180 mg o un placebo uno-2 horas antes de la administración de la quimioterapia altamente emetógena en día 1. Todos los pacientes recibieron además granisetron (10 $\mu\text{g/kg}$ intravenoso) más dexametasona 20 mg por vía oral en día 1 y dexametasona 8 mg oral 2 veces/día en días 2-4.

El objetivo principal de eficacia fue la proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta completa (definida como no emesis ni requerimiento de medicación de rescate) en la fase retardada (> 24-120 horas tras la quimioterapia). La evaluación de eficacia se basó en las respuestas reflejadas por los pacientes en un diario de ciclo 1.

Los objetivos secundarios de eficacia incluían las proporciones de pacientes con respuesta completa en las fases aguda (0-24 horas tras la quimioterapia) y global (0-120 horas). Otros indicadores secundarios de eficacia fueron 'no emesis' en las fases aguda, retardada y global, no náusea clínicamente significativa (náusea máxima en escala visual analógica <25 mm) en la fase global y tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicación de rescate.

Ambos estudios mostraron una distribución equilibrada entre los brazos de rolapitant y control de las características de sexo, edad, tipo tumoral y factores de riesgo a EQT. Se aleatorizaron 532 pacientes en el estudio HEC-1 y 552 pacientes en el estudio HEC-2.

Como se muestra en la Figura 4, una proporción significativamente superior de pacientes en el grupo de rolapitant presentaron respuesta completa en la fase retardada respecto a los pacientes en el grupo control (HEC-1: 192 [73%] vs 153 [58%]; odds ratio 1.9, 95% CI 1.3–2.7; $p=0.0006$; HEC-2: 190 [70%] vs 169 [62%]; 1.4, 1.0–2.1; $p=0.0426$, análisis conjunto (*pooled studies*): 382 [71%] vs 322 [60%]; 1.6, 1.3–2.1; $p=0.0001$). El tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicación de rescate fue más largo en el brazo de rolapitant (Figura 5).

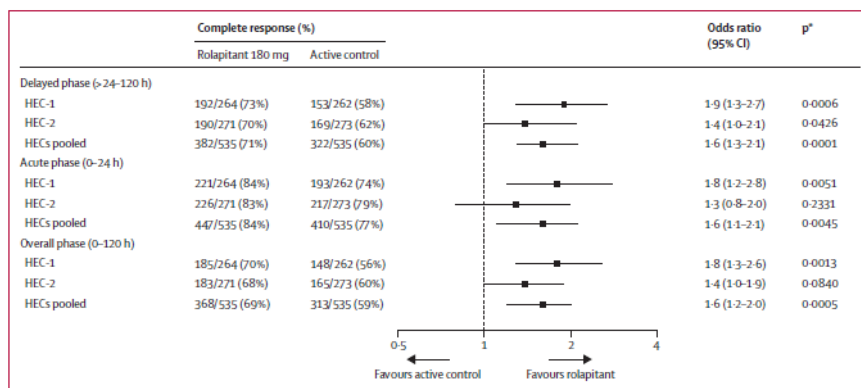


Figura 4. Tasas de respuesta completa según fase de emesis.¹⁵

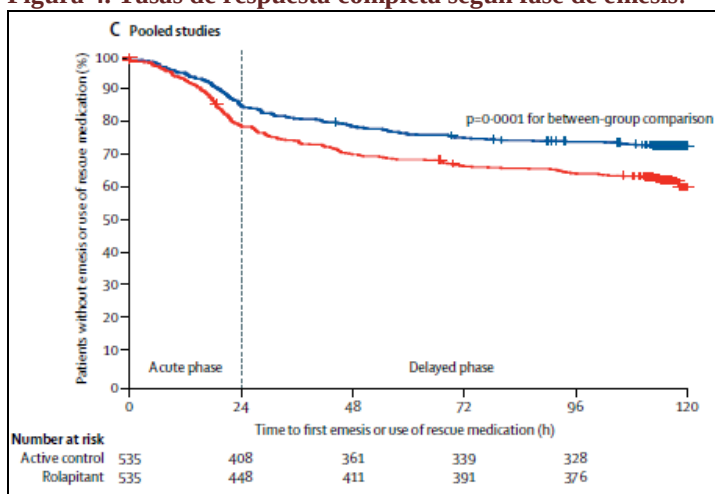


Figura 5. Proporciones de pacientes sin emesis ni uso de medicación de rescate (según intención de tratar)¹⁵

Rolapitant fue bien tolerado, con tasas de efectos adversos relacionados con el tratamiento similares a los reportados en el grupo control. Los efectos adversos relacionados más frecuentes fueron dispepsia, cefalea, estreñimiento e hipo, y fueron menores del 2%.

4.3.3. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 4. Resumen del diseño del estudio: MEC¹⁴

Resumen del ensayo: Evaluación de la seguridad y eficacia del rolapitant para la prevención de las náuseas provocadas por la quimioterapia y los vómitos después de la administración de la quimioterapia moderadamente emetógena o los regímenes de antraciclina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer

Tipo de ensayo clínico: Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado estudio del rolapitant en sujetos que reciben MEC.

Nº de pacientes: 1369

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Rolapitant versus placebo

Duración del tratamiento: Ciclo 1 de quimioterapia

Objetivos:

Objetivo principal

El objetivo principal era la proporción de pacientes con respuesta completa (definido como ausencia de

emesis y del uso de medicación de rescate) en fase diferida (>24-120 h después del comienzo de la quimioterapia).

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios incluyen las proporciones de los pacientes con respuestas completas en las fases aguda (0-24 h después del comienzo de la quimioterapia) y global (0-120h). Otro objetivo era la ausencia de emesis en las fases aguda, diferida y global, ausencia de náuseas significativas clínicamente (de un máximo de <25mm en una escala analógica visual) en la fase global, y tiempo hasta la primera emesis o uso de medicación de rescate.

Variables:

-variable principal: CR en fase diferida

-variables secundarias: CR en fases aguda y global, ausencia de emesis en fases aguda, diferida y global, ausencia de náuseas clínicamente significativas en la fase global, y tiempo hasta la primera emesis o uso de medicación de rescate.

-variables terciarias: ausencia de náuseas significativas en las fases aguda y diferida, ausencia de náuseas en las fases aguda, diferida y global, y protección completa en todas las fases

Criterios de inclusión:

1. Edad mayor 18 años o más, de cualquier género o raza.
2. No haber recibido quimioterapia moderadamente o altamente emetógena en paciente candidato a un primer ciclo curso de MEC que incluye uno o más de los siguientes agentes: ciclofosfamida IV (<1500 mg/m²), doxorubicina, epirubicina, carboplatino, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, daunorubicina, citarabina IV (>1 g/m²). El intervalo entre ciclos de quimioterapia no debería ser menos de dos semanas
3. Puntuación del Estado general según la escala de Karnofsky de ≥ 60 .
4. Esperanza de vida de ≥ 4 meses.
5. Adecuado funcionamiento de la médula ósea, riñón e hígado.

Criterios de exclusión:

1. Cualquier tratamiento actual, historia clínica, o enfermedad incontrolada que no sea cáncer (ej: alcoholismo o signos de abuso de alcohol, epilepsia, enfermedad médica o psiquiátrica) que, en opinión del investigador, pueda confundir los resultados del estudio o representar un riesgo injustificado a la hora de administrar el medicamento de estudio al sujeto.
2. Contraindicación en la administración del agente MEC recetado, granisetron o dexametasona incluida (pero no exclusivamente) una historia de hipersensibilidad a los medicamentos o a sus componentes, deterioro severo de la función renal, mielosupresión o infección sistémica.
3. Mujer con una maternidad potencial con un test de embarazo positivo (orina o suero) en tres días antes de la administración del medicamento del estudio o una mujer en periodo de lactancia
4. Tratamiento con alguno de los siguientes agentes en las 48 horas previas al comienzo del tratamiento con el medicamento del estudio:
 - a. antagonistas 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron, dolasetron, tropisetron, etc.) El palonosetron no está permitido en 7 días antes de la administración del producto objeto de investigación
 - b. Fenotiacinas (proclorperazina, fluphenazina, tiethylperazina, clorpromazina, etc.)
 - c. Benzamidas (metoclopramida, alizapride, etc.)
 - d. Domperidona
 - e. Cannabinoides
 - f. Antagonista NK₁ (aprepitant)
 - g. Benzodiacepinas (lorazepam, alprazolam, etc)
5. El sujeto tiene programado recibir cualquier otro agente quimioterapéutico con una emetogenicidad nivel 3 o superior (escala Hesketh) desde el día 2 hasta el día 6, excepto el día 1 (no hay restricción para el día 1.)
6. prevista administración de radioterapia en el abdomen o en la pelvis del día 5 al día 6
7. Tratamiento con corticosteroides sistémicos o antihistamínicos sedantes (en 72 horas del día 1 del estudio excepto como premedicación para quimioterapia (ej. taxanes). Sujetos que están recibiendo esteroides inhalados debido a enfermedades respiratorias o esteroides por trastornos de la piel pueden inscribirse.
8. Enfermedad CNS sintomática primaria o metastásica.
9. Vómitos o náuseas clínicamente severas causadas por una etiología o tiene una historia de náuseas y vómitos anticipatorios.
10. Vómitos y/o náuseas en las 24 horas previas al comienzo de MEC en día 1 del 1º ciclo.

Análisis estadístico:

Se estimó que una muestra de 650 pacientes por grupo proporcionaría el 90% de poder (doble α de 0.05) para detectar una diferencia absoluta del 9% en las respuestas completas de la fase diferida entre rolapitant y control activo, asumiendo que el 49% de los pacientes en el grupo de control activo tuvieron una respuesta completa. La población primaria para el análisis de resultados fue intención modificada para tratar, que comprendía pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

Una comparación entre grupos del objetivo primario se llevó a cabo con el test Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 , clasificado por sexos.

Los objetivos secundarios fueron analizados de manera gradual, con la misma metodología que fue usada para el objetivo primario. La significación estadística de otros objetivos secundarios solo podría ser establecida si el objetivo primario y las variables del objetivo secundario principal fuesen significantes.

Se usó el procedimiento Bonferroni-Holm para controlar la multiplicidad de los objetivos secundarios. Entonces se calcularon los valores p no ajustados. Se usó la metodología Kaplan-Meier para resumir el tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicamentos de rescate y la comparación del tratamiento entre grupos fue llevada a cabo con el test log-rank, clasificado por sexos. Los datos FLIE se analizaron con el test Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 , clasificado por sexos. La población de seguridad consistió en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. El análisis de seguridad se basó en el tratamiento recibido en el ciclo 1.

Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

FORTALEZAS:

Las curvas Kaplan-Meier representaron el tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicación de rescate para pacientes en los grupos de rolapitant y de control activo. El efecto beneficioso del rolapitant sobre el control activo pudo ser visto sobre 12 h después del comienzo de la quimioterapia; a las 48 horas, la proporción de pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia empezaron a estabilizarse en el grupo del rolapitant.

Este descubrimiento concuerda con la vida media de rolapitant (180 h) y la ocupación del receptor NK-1 mayor del 90% que puede ser observada en el cerebro 120h después de una dosis de rolapitant. Estas observaciones sugieren que el rolapitant está activo tanto en la fase aguda como en la tardía de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

Aunque hay estudios previos para la profilaxis primaria con un receptor antagonista NK-1 de la emesis asociada a quimioterapia moderadamente emetógena, el actual es el primer estudio prospectivo preespecificado en una población que recibe otros esquemas de quimioterapia moderadamente emetógena no basados únicamente en antraciclina y ciclofosfamida.

DEBILIDADES:

Al tiempo del diseño del estudio los fármacos incluidos en el protocolo eran considerados moderadamente emetógeno. Sin embargo una reclasificación posterior en las guías clínicas para el manejo de la emesis postquimioterapia ha situado el esquema de antraciclina más ciclofosfamida como altamente emetógeno. Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos recibieron lo que ahora se consideraría una quimioterapia altamente emetógena.

No se mencionan los efectos adversos grado 1-2 de forma pormenorizada.

Otra debilidad es que el brazo control es placebo.

Tabla 5. Resumen del diseño del estudio: HEC 1 and HEC215

Resumen del ensayo: Evaluación de la seguridad y eficacia del rolapitant para la prevención de las náuseas provocadas por la quimioterapia y los vómitos después de la administración de la quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino en pacientes con cáncer

Tipo de ensayo clínico: Dos estudios fase 3, multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, doble ciego, controlado para evaluar la seguridad y eficacia del rolapitant para la prevención de las náuseas provocadas por la quimioterapia y los vómitos después de la administración de la quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino en pacientes con cáncer

Nº de pacientes: 1087 pacientes: 532 pacientes en HEC-1 y 555 pacientes en HEC-2 fueron asignados aleatoriamente al tratamiento. 526 pacientes en HEC-1 (264 rolapitant y 262 control activo) y 544 en HEC-2 (271 rolapitant y 273 control activo)

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Rolapitant versus placebo

Duración del tratamiento: Se esperaba que todos los pacientes participasen en el Ciclo 1 con la opción de participar en hasta 5 ciclos más

Objetivos:

Objetivo principal:

Proporción de pacientes con respuesta completa (definido como ausencia de emesis y del uso de medicación de rescate) en fase diferida (>24-120 h después del comienzo de la quimioterapia)

Objetivos secundarios

Tasa de respuestas completas en las fases aguda (0-24 h después del comienzo de la quimioterapia) y global (0-120h). Otro objetivo era la ausencia de emesis en las fases aguda, diferida y global, ausencia de náuseas significativas clínicamente náuseas (de un máximo de <25mm en una escala analógica visual) en la fase global, y tiempo hasta la primera emesis o uso de medicación de rescate

Variables:

- variable principal: Respuesta completa en fase diferida del ciclo 1.
- variables secundarias: CR en fases aguda y global, ausencia de emesis en fases aguda, diferida y global, ausencia de nauseas clínicamente significativas en la fase global, y tiempo hasta la primera emesis o uso de medicación de rescate
- variables terciarias: ausencia de nauseas en las fases aguda y diferida, ausencia de nauseas en las fases aguda, diferida y global, y protección completa.

Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de Inclusión:

1. Edad de 18 años o más, de cualquier género o raza.
2. No tratamiento previo con cisplatino con previsión de un primer ciclo de quimioterapia basada en cisplatino (≥ 60 mg/m²).
3. Estado general de la escala de Karnofsky de ≥ 60 .
4. Esperanza de vida de ≥ 4 meses.
5. Adecuadas funciones de médula ósea, riñón y hepática.

Criterios de exclusión:

1. Cualquier tratamiento actual, historia clínica, o enfermedad incontrolada aparte del cáncer (ej: alcoholismo o signos de abuso de alcohol, epilepsia, enfermedad médica o psiquiátrica) que, en opinión del investigador, pueda confundir los resultados del estudio o representar un riesgo injustificado a la hora de administrar el medicamento de estudio al sujeto.
2. Contraindicación en la administración del cisplatino, granisetron o dexametasona incluida (pero no exclusivamente) una historia de hipersensibilidad a los medicamentos o a sus componentes, impedimento renal grave, supresión severa de médula ósea o infección sistémica.
3. Mujer con maternidad potencial con un test de embarazo positivo (orina o suero) en tres días antes de la administración del medicamento del estudio o una mujer en periodo de lactancia.
4. Tratamiento previo con cisplatino o previsión de terapia con múltiples días de cisplatino en un único ciclo.
5. Tratamiento con alguno de los siguientes fármacos en las 48 horas previas:
 - a. antagonistas 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron, dolasetron, tropisetron, etc.) El palonosetron no está permitido en 7 días antes de la administración del producto objeto de investigación
 - b. Fenotiacinas (proclorperazina, fluphenazina, perfenazina, tiethylperazina, clorpromazina, etc.)
 - c. Benzamidas (metoclopramida, alizapride, etc.)
 - d. Domperidona
 - e. Cannabinoides
 - f. Antagonista NK1 (aprepitant)
 - g. Benzodiazepinas (lorazepam, alprazolam, etc)
5. El paciente tiene programado recibir cualquier otro agente quimioterapéutico con una emetogenicidad nivel 3 o superior (escala Hesketh) desde el día 2 hasta el día 6, excepto el día 1 (no hay restricción para el día 1.)
6. prevista administración de radioterapia en el abdomen o en la pelvis del día 5 al día 6
7. Tratamiento con corticosteroides sistémicos o antihistamínicos sedantes (en 72 horas del día 1 del estudio excepto como premedicación para quimioterapia (ej. taxanes). Sujetos que están recibiendo esteroides inhalados debido a enfermedades respiratorias o esteroides por trastornos de la piel pueden inscribirse.
8. Enfermedad CNS sintomática primaria o metastásica.
9. Vómitos o nauseas clínicamente severas causadas por una etiología o tiene una historia de nauseas y vómitos anticipatorios.
10. Vómitos y/o nauseas en las 24 horas previas al comienzo de MEC en día 1 del 1º ciclo.
11. Sujeto que ha usado algún medicamento en investigación en los 30 días de aleatorización
12. Sujeto que esté participando en otro estudio clínico

Análisis estadístico

Se estimó que una muestra de 257 pacientes por grupo proporcionaría el 93% de poder (doble α de 0.05) para detectar una diferencia absoluta del 15% en las respuestas completas de la fase diferida entre rolapitant y control activo, asumiendo que el 50% de los pacientes en el grupo de control activo tuvieron una respuesta completa. La población primaria para el análisis de resultados fue intención modificada para tratar, que comprendía pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio en un lugar que cumpla con las normas de buenas prácticas clínicas (BPC)

Para los estudios individuales (HEC-1 y HEC-2), se llevó a cabo una comparación entre grupos de respuestas completas en la fase diferida (objetivo primario) con el test Cochran- Mantel-Haenszel χ^2 , clasificado por sexos. Los objetivos secundarios de respuesta completa en las fases aguda y global fueron analizados de forma gradual, con la misma metodología que en el objetivo primario. La significación estadística de otros objetivos secundarios solo podría ser establecida si el objetivo primario y las variables del objetivo secundario principal fuesen significantes.

Se usó el procedimiento Bonferroni-Holm para controlar la multiplicidad de los objetivos secundarios. Se calcularon los valores p no ajustados. Se usó la misma metodología en el análisis de los estudios comparados, clasificando por estudio y sexo, sin un orden jerárquico.

Se usó la metodología Kaplan-Meier para analizar el tiempo hasta la primera emesis o el uso de medicamentos de resca-

te y la comparación del tratamiento entre grupos fue llevada a cabo con el test log-rank, clasificado por estudio (cuando los estudios son comparados) y por sexos.

La población de seguridad consistió en todos los pacientes que fueron situados de forma aleatoria en un grupo de tratamiento y que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. El análisis de seguridad se basó en el tratamiento recibido en el ciclo 1.

Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

FORTALEZAS:

Los ensayos HEC-1 y HEC-2 en fase 3 incluyeron más de 1000 pacientes con diversos tipos de tumores, que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino. Estos estudios proporcionan apoyo para la eficacia del rolapitant para la prevención de las náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia. En ambos estudios, rolapitant fue seguro y bien tolerado, con efectos secundarios similares a los del grupo en control activo.

El beneficio clínico observado en estos estudios es coherente con la farmacocinética del rolapitant, que tiene una vida media de sobre 180h (7días), y con los datos farmacodinámicos que muestran que la dosis de 180mg de rolapitant proporcionó 90% o más de la ocupación del receptor NK-1 en el cerebro hasta 5 días después de una dosis. El rolapitant no induce o inhibe CYP3A4, a diferencia de otros receptores antagonistas NK-1

En gente tratada y normalmente de edad más avanzada población de pacientes con cáncer, el riesgo de las interacciones medicamento-medicamento es algo a tener en cuenta. Rolapitant, con su falta de interacción con CYP3A4, una encima involucrada en el metabolismo de más del 50% de los medicamentos recetados, puede mejorar la adopción de guías para las náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia por clínicos que están preocupados por el potencial de las interacciones medicamento-medicamento.

DEBILIDADES:

El momento en el que los estudios HEC-1 y HEC-2 fueron diseñados y aprobados por los comités éticos institucionales, no se seguían las guías de recomendación del uso de un receptor antagonista NK-1 de manera rutinaria, y la combinación de dos medicamentos del receptor antagonista 5-HT3 y de la dexametasona era el estándar típico de práctica clínica, similar al grupo de control activo de estos estudios.

El brazo de comparación fue placebo.

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio MEC¹⁴

Variable	Fármaco/Régimen en investigación Rolapitant (N=666)	Fármaco/Régimen control Placebo (N=666)	p	HR IC95%
Variable principal Respuesta completa en fase tardía	71%	62%	0.0002	1.6 (1.2–2.0)
Variables secundarias Respuesta completa en fase aguda	83	80	0.1425	1.2 (0.9–1.6)
Respuesta completa en la fase total	69	58	<0.0001	1.6 (1.3–2.0)
Análisis por subgrupos: Respuesta Completa: <u>Fase tardía (>24–120 h)</u>	Rolapitant	Placebo		
AC	230/344 (67%)	214/359 (60%)	0.0465	1.4 (1.0–1.9)
Sin AC	245/322 (76%)	196/307 (64%)	0.0008	1.8 (1.3–2.5)
<u>Fase aguda (0–24 h)</u>				
AC	264/344 (77%)	276/359 (77%)	0.9659	1.0 (0.7–1.4)
Sin AC	292/322 (91%)	259/307 (84%)	0.0163	1.8 (1.1–2.9)
<u>Fase total (0–120 h)</u>				
AC	216/344 (63%)	197/359 (55%)	0.0332	1.4 (1.0–1.9)
Sin AC	241/322 (75%)	188/307 (61%)	0.0003	1.9 (1.3–2.6)
AC = Antraciclinas.				

Tabla 7. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio MEC¹⁴

Toxicidad grado 3-4	Rolapitant/Placebo N (%) Grado 3	Rolapitant/Placebo N (%) Grado 4	Comentarios
HEMATOLÓGICA			

-Anemia - Neutropenia - Neutropenia febril - Disminución del recuento de neutrófilos - Trombopenia	23 (3%)/ 11 (2%) 9 (1%)/ 10 (1%) 5 (<1%)/ 1 (<1%)	9 (1%)/ 12 (2%) 0/ 3 (<1%) 8 (1%)/ 6 (<1%)	
NO HEMATOLOGICA			
A describir según resultados del estudio			
Efectos adversos relacionados, reportados en $\geq 1\%$ de los pacientes en cada grupo durante el ciclo 1. Rolapitant (n=670 pacientes). Placebo (N=674 pacientes)			

4.3.4. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados^{14,15}

Consideraciones metodológicas y logísticas.

Para la aleatorización de los pacientes el ciclo 1 se utilizó un sistema interactivo a través de la aplicación web (IWRS). Un grupo independiente no relacionado con el desarrollo del estudio se ocupó de generar un esquema de aleatorización para el etiquetado de los fármacos del estudio.

Se efectuó una estratificación por sexo. En cada estrato los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en una proporción 1:1 a el brazo de rolapitant o el brazo control. En los ciclos siguientes el IWRS asignó el mismo fármaco de estudio que el del ciclo 1.

Para el enmascaramiento se utilizó una técnica de doble ciego con cápsulas placebo con apariencia idéntica a las cápsulas de rolapitant. El enmascaramiento de rolapitant y placebo se mantuvo a lo largo del estudio, de forma que ni el paciente ni el investigador o los evaluadores pudieran conocer a qué tratamiento fue asignado el paciente. Igualmente el promotor del estudio permaneció ajeno a la asignación de brazos. El protocolo contemplaba la posibilidad de desenmascaramiento (“apertura del ciego”) ante el evento de una urgencia o un efecto adverso que hicieran conveniente conocer el brazo de tratamiento asignado de cara a la instauración de la terapia apropiada. El protocolo contemplaba también que toda urgencia de desenmascaramiento había de ser reportada mediante un formulario al efecto (*case report form*).

4.3.5. Conclusiones de revisiones sistemáticas publicadas

Se han publicado diferentes revisiones sobre rolapitant en emesis diferida.^{5,17,18,19,20}

Rolapitant es un inhibidor altamente selectivo NK-1, de larga duración, que no induce ni inhibe el sistema enzimático CYP3A4. En estudios de fase 2 y fase 3 en pacientes que recibieron quimioterapia moderada o altamente emetógena la administración de una dosis oral única de rolapitant de 180 mg (asociado a un fármaco inhibidor 5-HT3 junto con dexametasona) fue superior frente al brazo control con placebo (Tabla 8). El control de la emesis se extendió globalmente durante las 120 horas del periodo de riesgo de emesis tras el tratamiento quimioterápico.

Tabla 8. Resumen de eficacia en los ensayos de fase III de rolapitant

Efficacy end points	Pooled HEC studies			MEC study		
	Rolapitant 180 mg (n = 535), n (%)	Control (n = 535), n (%)	p-value [†]	Rolapitant 180 mg (n = 666), n (%)	Control (n = 666), n (%)	p-value [†]
Complete response [‡] :						
– Delayed phase (>24–120 h)	382 (71)	322 (60)	0.0001	475 (71)	410 (62)	0.0002
– Acute phase (≤24 h)	447 (84)	410 (77)	0.0045	556 (83)	535 (80)	0.1425
– Overall phase (0–120 h)	368 (69)	313 (59)	0.0005	457 (69)	385 (58)	<0.0001
No emesis [‡] :						
– Delayed phase (>24–120 h)	404 (76)	340 (64)	<0.0001	536 (80)	465 (70)	<0.0001
– Acute phase (≤24 h)	460 (86)	422 (79)	0.0022	585 (88)	563 (85)	0.0853
– Overall phase (0–120 h)	391 (73)	330 (62)	<0.0001	524 (79)	435 (65)	<0.0001
No significant nausea [‡] :						
– Delayed phase (>24–120 h)	396 (74)	358 (67)	0.0108	484 (73)	462 (69)	0.1944
– Acute phase (≤24 h)	472 (88)	442 (83)	0.0090	547 (82)	564 (85)	0.1927
– Overall phase (0–120 h)	386 (72)	350 (65)	0.0174	470 (71)	443 (67)	0.1182
No nausea [‡] :						
– Delayed phase (>24–120 h)	298 (56)	237 (44)	0.0002	323 (48)	299 (45)	0.2013
– Acute phase (≤24 h)	377 (70)	344 (64)	0.0304	433 (65)	439 (66)	0.6932
– Overall phase (0–120 h)	280 (52)	223 (42)	0.0004	303 (45)	280 (42)	0.2193
Complete protection ^{††} :						
– Delayed phase (>24–120 h)	350 (65)	295 (55)	0.0006	428 (64)	379 (57)	0.0064
– Acute phase (≤24 h)	433 (81)	393 (73)	0.0033	514 (77)	508 (76)	0.7259
– Overall phase (0–120 h)	339 (63)	287 (54)	0.0013	413 (62)	354 (53)	0.0012

Las revisiones enfatizan que este fármaco es el inhibidor de NK-1 con la vida media en plasma más larga (más de 7 días), en comparación con aprepitant (vida media de 9-13 horas) o netupitant (90 horas). Esta vida media prolongada, junto con la alta afinidad por el receptor NK-1, hace que sea suficiente con una única toma de rolapitant en el día 1, favoreciendo el cumplimiento terapéutico de los pacientes.

Por otro lado se constata para rolapitant, en comparación con otros inhibidores de NK-1, su falta de interacciones farmacológicas con otros fármacos. Otros inhibidores NK-1 (aprepitant y netupitant) interactúan con el citocromo enzima P450 (CYP), ocasionando interacciones medicamentosas en grado variable, lo que puede hacer necesarias las modificaciones de dosis. Por su parte rolapitant es metabolizado por CYP3A4 pero no produce su activación o inhibición significativas. No se requieren durante su uso, por tanto, modificaciones de dosis de otros fármacos como midazolam, ondansetrón, o dexametasona. No obstante, rolapitant por su efecto inhibitorio sobre citocromo CYP2D6 puede interferir con fármacos que sean sustrato del mismo (ver más adelante).

En estos estudios clínicos la eficacia de rolapitant fue demostrada sobre grupos de pacientes que recibían esquemas altamente emetógena basados en cisplatino, el esquema adriamicina junto con ciclofosfamida en cáncer de mama (AC), actualmente considerado como altamente emetógeno, y una variedad de esquemas moderadamente emetógenos, que contenían habitualmente carboplatino. El ensayo de fase 3 proporcionó la primera evidencia (a partir de un análisis prospectivo preespecificado) del beneficio que la adición de un antagonista NK-1 proporcionaba en regímenes de quimioterapia moderadamente emetógenos. En cuanto a toxicidad, sobre un total de más de 2800 pacientes, a lo largo de ensayos de fase 2 y fase 3, rolapitant ha demostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad comparable al del brazo control.²⁰

A falta de una comparación directa a través de ensayos clínicos que enfrenten agentes inhibidores NK-1, el conjunto de hallazgos de los ensayos de desarrollo de rolapitant permiten sugerir que este fármaco podría proporcionar una protección antiemética prolongada a lo largo de toda la fase de emesis retardada en pacientes sometidos a quimioterapia moderada o altamente emetógena.

Igualmente rolapitant, en comparación con otros agentes inhibidores NK-1, reduciría el riesgo de interacciones farmacológicas y la necesidad de modificación de dosis de aquellas medicaciones metabolizadas también a través del sistema enzimático CYP3A4, aspecto de especial importancia en pacientes oncológicos que reciben múltiples medicaciones concomitantes.

4.3.6. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias¹⁷

La guía clínica actualizada en 2016 de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer/European Society of Medical Oncology* (MASCC/ESMO) incluyó a rolapitant como uno de los

inhibidores NK-1 a utilizar en el manejo de la emesis aguda y retardada asociada a terapia altamente emetógena (esquemas tipo AC y otros).¹⁰ Igualmente las guías de la red *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en su versión de 2016 incluyeron igualmente a rolapitant para la misma indicación.²¹

En cambio, para la quimioterapia moderadamente emetógena (incluyendo fármacos como irinotecan, oxaliplatino y ciclofosfamida) los antagonistas NK-1 no habían estado previamente formalmente recomendados. Para la quimioterapia moderadamente emetógena con esquemas que incluyen carboplatino sí existiría indicación actual para la adición de un antagonista NK-1 en la prevención de la emesis aguda, aunque aún no existe un consenso similar para la profilaxis en la emesis retardada.

La elección de la profilaxis apropiada de la emesis retardada en pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetógena en su primer ciclo depende fundamentalmente del potencial emetógeno del esquema de tratamiento quimioterápico, más que de otros factores como edad, sexo, o consumo de alcohol. Las guías NCCN incluyeron rolapitant como una opción aceptable para quimioterapia moderadamente emetógena (recomendación de categoría 1).²¹ Las recomendaciones de ASCO, actualizadas en 2015, no incluían a rolapitant como una opción de tratamiento.²²

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 9. Comparación con otros medicamentos similares				
Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Presentación	rolapitant	aprepitant ²³	NEPA ²⁴	fosaprepitant
Posología	Día 1: 180 mg	Día 1:125mg Día 2: 80 mg Día 3:80mg	Día 1: 300 mg netupitant, 0.5mg palonosetron	Día 1:150 mg en perfusión intravenosa
Características diferenciales	Vida media: 163-183 hrs No interacciona con citocromo CYP450 y no activa ni inhibe el citocromo CYP3A4	Vida media: 9-13 hrs Interacciona con los citocromos CYP450 y CYP3A4	Vida media: 90 hrs Interacciona con los citocromos CYP450 y CYP3A4	Vida media: similar a aprepitant. 41-75 % occupancy at 120 h of brain NK1 receptors. Interacciona con los citocromos CYP450 y CYP3A4

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

A diferencia de rolapitant, aprepitant y netupitant son inhibidores moderados del citocromo CYP3A4, por lo que su uso podría hacer necesario el ajuste de dosis de ciertos fármacos administrados concomitantemente que también sean metabolizados por CYP3A4. Aprepitant es también un inductor de CYP3A4. En estudios clínicos que valoraron aprepitant o netupitant como parte de un régimen antiemético, la dosis de dexametasona fue reducida de 20 a 12 miligramos en día 1 y de 8 mg 2 veces por día a 8 mg una vez al día en días 2 y 3. Los estudios con fosaprepitant, que también es un inhibidor débil de CYP3A4, aplicaron reducciones de dosis de dexametasona similares en días 1 y 2.²⁰

Diferentes fármacos quimioterápicos, incluyendo docetaxel, paclitaxel, etoposido, irinotecan y vinorelbina, sufren un metabolismo mediado a través de CYP3A4. En el desarrollo clínico de aprepitant fármacos como etoposido, vinorelbina o paclitaxel fueron utilizados sin ajuste de dosis, sin hallar pruebas una toxicidad aumentada. Sin embargo las guías NCCN plantean reservas cuando estos fármacos sean utilizados conjuntamente.²⁰ Igualmente es preciso tener en cuenta el efecto inhibitorio sobre CYP2D6.

Específicamente, rolapitant es un fármaco antagonista del receptor NK-1, ante el que muestra alta afinidad (K_i 0.66 nmol/L) en comparación con los receptores NK-2 y NK-3. Su afinidad por el receptor NK-1 es similar a la de otros fármacos antagonistas de este receptor (Tabla 10). En un estudio de fase I con tomografía de emisión de positrones (PET) en 14 individuos sanos que recibieron

una dosis única de rolapitant, el fármaco mostró tras 5 días desde su administración gran capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, con una unión >90% a receptores NK-1 en el córtex y una unión del 73% en el estriado.¹⁸ La administración de una dosis de 200 mg de clorhidrato de rolapitant (equivalente a 180 mg de rolapitant puro) produjo concentraciones >348 ng/ml a 120 horas, que correspondería a una ocupación superior al 90% del receptor NK-1 (Tabla 10).

La vida media de rolapitant (169-183 horas) es más prolongada que la de otros antagonistas del receptor NK-1 (Tabla 10). Más aún, M19, su metabolito circulante principal a través del citocromo CYP3A4, alcanzaría su máximo nivel a las 120 horas, con una vida media de 158 horas. Todo ello daría soporte al régimen de dosis única administrado 1-2 horas antes de la quimioterapia para la prevención de emesis durante el periodo completo de 5 días, como se recoge en la ficha técnica del fármaco en Estados Unidos.¹¹

Tabla 10. Perfil farmacológico y farmacocinético de fármacos antagonistas NK-1¹⁸

NK-1 receptor antagonist	Affinity pKi	Recommended dosing	% RO (h)	Plasma [c] at >90% RO	Elimination half-life (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	References
Rolapitant	9.1	Oral, single dose: 180 mg on day 1; 2 h prior to chemotherapy	Striatum: 73% (120 h) Cortex: 90% (120 h)	>348 ng/mL	~180	968	4	22,23,26,27
Aprepitant	10.1	Multiple doses: 125 mg orally on day 1 and 80 mg orally on days 2 and 3	Striatum: ≥99% (4 h), ≥99% (24 h), ≥97% (48 h), and ~54% (120 h)	~21–100 ng/mL	~9–13	1600 on day 1 1400 on day 3	4	24,29
Fosaprepitant ^b	8.9	Single dose: 150 mg IV over 20–30 min, ~30 min prior to chemotherapy	Striatum: 100% (0.5 h), 100% (24 h), ≥97% (48 h), and ~60% (120 h)	~21–100 ng/mL	~9–13	4200	0.5	24,28
Netupitant	9.0	Single dose: 300 mg. It is administered with 0.5 mg palonosetron, orally on day 1, ~1 h prior to chemotherapy	Striatum: 98% (6 h), 91% (24 h), 89% (48 h), 80% (72 h), and 77% (96 h)	~225 ng/mL	~96	434	5	25,30

Las características comparadas de efectos secundarios e interacciones farmacológicas de los fármacos antagonistas del receptores NK-1 se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Comparación de efectos adversos e interacciones de fármacos antagonistas NK-1¹⁸

NK-1 receptor antagonist	Chemotherapy	Incidence of drug-related AEs	Difference relative to control	Potential drug-drug interactions
Rolapitant	HEC	Dyspepsia (<1%) Headache (<1%) Constipation (<1%) Hiccups (<1%)	No	CYP2D6 ^a BCRP ^b
	MEC	Constipation (3%) Fatigue (3%) Dizziness (1%) Headache (2%)	No	
	HEC	Anorexia (3%) Fatigue (3%) Constipation (2%) Diarrhea (2%)	No	CYP3A4 ^c substrates CYP3A4 ^d inhibitors CYP3A4 ^e inducers Warfarin ^f
Aprepitant/fosaprepitant	MEC	Constipation (<1%) Fatigue (<1%) Headache (<1%) Diarrhea (<1%)	No	Hormonal contraceptives ^g
	HEC	Hiccups (5%) Leukocytosis (2%) ALT increased (2%) Bundle branch block (2%)	No	CYP3A4 ^c substrates CYP3A4 ^d inhibitors CYP3A4 ^e inducers
	MEC	Headache (3%) Constipation (2%)	No	

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales:

Rolapitant es el último inhibidor de NK-1 aprobado por la agencia reguladora europea (EMA) para la prevención de la émesis retardada asociados a quimioterapia anticancerosa moderadamente y altamente emetógena en adultos.¹² Con anterioridad se habían aprobado para la misma indicación el aprepitant, fosaprepitant y la combinación netupitant /palonosetron.

Como ya se ha mencionado, dos características diferencian el rolapitant de los otros dos inhibidores: 1) su larga vida media en plasma, más de 180 horas comparado a Aprepitant (9-13 horas) o a Netupitant (90 horas), lo que permitiría administrar el fármaco en dosis única el día 1 del ciclo; y 2) su falta de interacción con el citocromo CYP3A4, lo que elimina algunas interacciones o el requerimiento de modificación de dosis con fármacos metabolizados por este sistema enzimático (aunque es preciso tener en cuenta el efecto inhibitorio sobre CYP2D6).

Su posicionamiento final vendrá condicionado por el tipo de régimen de quimioterapia, la morbilidad del paciente y por el precio del fármaco.

4.6.2. Categorización:

Inhibidor de NK-1 para la prevención de las náuseas y los vómitos retardados asociados con quimioterapia anticancerosa moderada- y altamente emetógena en adultos.

4.6.3. Innovación:

Se trata de una innovación relativa; es el tercer fármaco aprobado para la misma indicación. Es un inhibidor selectivo de NK-1 y no de NK-2 o NK-3. Tiene el valor añadido de ser el inhibidor con mayor vida media en plasma, lo que le permite ser administrado en una sola dosis el día 1 del ciclo. En el caso de la administración de aprepitant debería ser pauta en tres dosis sucesivas durante los tres primeros días en cápsulas de 125 mg el primer día y de 80 en días sucesivos. Cabe resaltar que la vida media y unión a receptores de la formulación intravenosa en aprepitant (fosaprepitant) no es diferente de la formulación oral. La posibilidad de “toma única”(dos comprimidos al inicio de la quimioterapia) de rolapitant facilitaría el cumplimiento y con ello la eficacia antiemética.

Respecto a la emesis retardada, la vida media y duración de acción sobre los receptores NK-1 más prolongadas de rolapitant lo harían de especial interés.

No existe interacción medicamentosa entre el rolapitant y la dexametasona, por lo que no se requiere ningún ajuste de este último fármaco (a diferencia de aprepitant).

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado.

Ninguno conocido

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento.

Teniendo en cuenta la indicación aprobada en la EMA de rolapitant “en combinación con otros agentes antieméticos para la prevención de náuseas y vómitos retardados asociados con tratamiento con quimioterapia alta y moderadamente emetógena” cabe esperar una indicación similar en nuestro país.

Sin embargo, no resulta sencillo efectuar estimaciones sobre el posible impacto presupuestario que la aprobación este fármaco supondría en España, por cuanto el cálculo no depende de un número de tumores por año sino del número de ciclos de quimioterapia moderada y altamente emetógena que en conjunto se administran anualmente y del cumplimiento del requisito de una prescripción informatizada universal. Por lo tanto en el momento actual el cálculo de estacifra nos resulta inaccesible y para su estimación sólo pueden hacerse aproximaciones relativamente burdas con un margen de error muy amplio.

Un método alternativo de abordar el problema de la estimación del futuro consumo de rolapitant vendría de conocer el consumo actual del fármaco equivalente en una indicación similar (aprepitant/fosaprepitant). Para el caso de Madrid, que representa el 13,9% de la población española, se administran unos 19.000 tratamientos anuales de profilaxis antiemética (en el caso de aprepitant dosis de día 1 seguida de días 2-3), por lo que cabe esperar para España un total de 136.700 tratamientos por año.

4.6.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben”)

A partir de sus peculiaridades farmacocinéticas pueden distinguirse dos ventajas distintivas del uso rolapitant: 1) la posibilidad de obtener una antiemesis completa con una dosis única, lo que aumentaría la adherencia del paciente; y 2) la falta de interacción significativa con el citocromo el CYP3A4 (aunque existe inhibición moderada de CYP2D6).

Así, su vida media prolongada y su alta afinidad por los receptores NK-1, previene de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en el conjunto del periodo de riesgo de emesis, cuando otros antieméticos, incluidos los del mismo grupo de inhibidores NK-1, ya han dejado de actuar (a partir del 5º día). Por otro lado, los pacientes que toman otros agentes antagonistas de NK-1 requerirán ajuste de dosis de otros fármacos, incluidos algunos de uso habitual, como la dexametasona (aunque es preciso tener en cuenta el efecto inhibitorio sobre CYP2D6 y la posible interacción sobre fármacos que interactúan con el mismo).

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

La revisión del estudio MEC¹⁴ muestra que los efectos adversos relacionados con el tratamiento más comúnmente reportados fueron estreñimiento, cansancio, vértigo y cefalea. Dos efectos secundarios de grado 1 fueron reportados en $\geq 10\%$ de los pacientes: cansancio en el 11% de los pacientes (12% el brazo control) y seguimiento en el 8% (10% brazo control). No se constató ningún efecto adverso de grado 2 en tasa superior al 10% de los pacientes. En los estudios HEC1 y HEC2 se observaron efectos adversos de grado 3-5 con una frecuencia baja y con una distribución similar entre los brazos de tratamiento.¹⁵

Efectos adversos del estudio MEC14

Rolapitant ha mostrado un buen perfil de tolerancia en los ensayos clínicos, con tasas de efectos adversos relacionados con el tratamiento similares a los reportados en el grupo control. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron estreñimiento, cansancio, vértigo y cefalea.

Tabla 12. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio MEC¹⁴

Toxicidad grado 3-4	Rolapitant/Placebo N (%) Grado 3	Rolapitant/Placebo N (%) Grado 4	Comentarios
HEMATOLÓGICA			
-Anemia			
- Neutropenia	23 (3%)/ 11 (2%)	9 (1%)/ 12 (2%)	
- Neutropenia febril	9 (1%)/ 10 (1%)	0/ 3 (<1%)	
- Disminución del recuento de neutrófilos	5 (<1%)/ 1 (<1%)	8 (1%)/ 6 (<1%)	
- Trombopenia			

NO HEMATOLÓGICA A describir según resultados del estudio	No efectos adversos de grado 2 reportados en ≥10% de los pacientes.		Efectos adversos relacionados, reportados en ≥1% de los pacientes en cada grupo durante el ciclo 1. Se refieren: estreñimiento, cansancio, vértigo y cefalea
Tabla 13. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en estudios HEC 1 y HEC2¹⁵			
Toxicidad grado 3-4	Rolapitant/Placebo N (%) Grado 3	Rolapitant/Placebo N (%) Grado 4	Comentarios
HEMATOLÓGICA			
-Anemia	8 (1)/ 3 (<1)	0/0	
- Neutropenia	11 (2)/ 16 (3)	14 (3)/ 12 (2)	
- Neutropenia febril	0/0	0/0	
- Disminución del recuento de neutrófilos	6 (1)/ 1 (<1)	0/ 3 (<1)	
- Trombopenia	3 (<1)/ 5 (<1)	4 (<1)/ 2 (<1)	
NO HEMATOLÓGICA			
Cansancio	2 (<1)/ 8 (1)	0/0	
Disminución del apetito	3 (<1)/ 3 (<1)	0/0	
A describir según resultados del estudio			
N (rolapitant)= 535, N (placebo) = 537			

4.7.3. Poblaciones especiales¹¹

Embarazo

No se dispone de datos sobre rolapitant en mujeres embarazadas que permitan valorar el riesgo clínico asociado a este fármaco. En los estudios con animales no se observaron efectos teratogénicos o sobre el embrión-feto con la administración oral de rolapitant en ratas y conejos durante el periodo de organogénesis a un rango de dosis entre 1,2-2,9 veces del equivalente de la dosis humana máxima recomendada.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de rolapitant en la leche humana, ni de los efectos de este fármaco sobre bebés lactantes, ni sobre el efecto sobre la producción de leche. En modelos animales se ha demostrado la presencia del clorhidrato de rolapitant administrado oralmente en la leche de ratas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rolapitant en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

De los 1294 sujetos tratados con rolapitant un 25% tenían una edad de 65 años o superior, mientras que un 5% eran ≥75 años. No se han reportado diferencias en toxicidad o eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes, aunque no puede excluirse una mayor sensibilidad al fármaco en los pacientes de mayor edad.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de rolapitant en pacientes con deterioro leve (Child-Pugh A) o moderado (Child-Pugh Class B) de la función hepática. No se dispone de datos en pacientes con deterioro severo (Child-Pugh Class C), recomendándose evitar su uso. Cuando se considere imprescindible la administración de rolapitant se recomienda la monitorización estrecha de posibles efectos adversos relacionados.

Interacciones farmacológicas^{11, 11}

Rolapitant es un inhibidor moderado del citocromo CYP2D6, inhibidor del BCRP (Breast-Cancer-Resistance Protein) e inhibidor de la Glicoproteína P (P-gp), como consecuencia:

Fármacos sustratos de CYP2D6 con índice terapéutico estrecho: El aumento de la concentración plasmática de sustratos CYP2D6 puede dar lugar a reacciones adversas potenciales. Se observó un aumento de 3 veces en la exposición de dextrometorfano, un sustrato de CYP2D6, 7 días después de una dosis única de rolapitant. La duración de la inhibición de CYP2D6 no se estudió más allá de 7 días, pero podría durar más tiempo. **El uso concomitante con tioridazina está contraindicado. Debe evitarse el uso de rolapitant con pimozida.** Se debe controlar la prolongación del intervalo QT si no se puede evitar el uso concomitante con pimozida. Es necesario monitorizar las reacciones adversas si no se puede evitar el uso concomitante con sustratos CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho.

Fármacos sustratos del BCRP con índice terapéutico estrecho (ej: metotrexate, topotecan o irinotecan): El aumento de las concentraciones plasmáticas de sustratos BCRP puede dar lugar a reacciones adversas potenciales. Esto obligará a monitorizar las reacciones adversas relacionadas con el fármaco concomitante si no se puede evitar el uso de rolapitant. Se debe emplear la dosis efectiva más baja de rosuvastatina.

5. CONCLUSIONES

El objetivo principal de los tres estudios de fase 3 desarrollados con rolapitant, dos de ellos (HEC1 y HEC2) de esquemas con cisplatino, altamente emetógenos (QAE), y un estudio para regimen moderadamente emetógena (QTME) fue alcanzado. Rolapitant demostró ser significativamente superior al brazo control en la prevención de náuseas/vómitos diferidos (periodo >24–120 horas) inducidos por quimioterapia. Rolapitant demostró ser estadísticamente superior comparado al control en cuanto a respuestas completas (CR) en la fase diferida de emesis en el estudio de fase 3 MEC (esquemas de quimioterapia de emetogenicidad moderada).

La incidencia de reacciones y eventos adversos en el brazo de rolapitant fue similar a la de los grupos control en los tres estudios de fase 3. Los efectos secundarios más frecuentes han sido estreñimiento, cansancio, vértigo y cefalea.

Como limitación formal estaría que rolapitant no ha sido comparado directamente frente a otros agentes inhibidores NK-1, por lo que sus presumibles ventajas en el control de emesis no ha sido formalmente establecidas.

6. RECOMENDACIONES FINALES

Rolapitant es un inhibidor de NK-1 eficaz en la prevención de emesis inducida por un régimen de quimioterapia tanto moderada como altamente emetógena (QTME y QTAE), recogido en las guías de práctica clínica MASCC/ESMO (versión 2016) y NCCN (versión 2016). Ha demostrado elevadas seguridad y eficacia en la profilaxis antiemética.

Como características únicas del fármaco estarían su larga vida media y su alta afinidad por los receptores NK-1, que le confieren una capacidad de prevención a largo plazo de la emesis por quimioterapia con única toma oral de 2 comprimidos al inicio del tratamiento. Esta ventaja aumentaría la adherencia al tratamiento de los pacientes. Igualmente, una característica diferencial respecto a otros fármacos de la misma familia de agentes inhibidores NK-1 sería la ausencia de interacción con el citocromo hepático CYP3A4. Esta propiedad puede suponer un beneficio relativo para el paciente y una reducción de riesgos derivados de interacciones farmacológicas al hacer innecesario el ajuste de dosis de otros medicamentos empleados con frecuencia en este tipo de pacientes, entre los que destacaría la dexametasona. No obstante, es preciso tener en cuenta el efecto inhibitorio sobre CYP2D6 y la posible interacción sobre fármacos que interactúan con el mismo.

Su posicionamiento dentro del arsenal terapéutico en la EQT vendrá condicionado finalmente por factores como tipo de régimen de quimioterapia, morbilidad del paciente y por el precio del fármaco.

7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con el fármaco objeto de este informe. No ha recibido honorarios como consultor ni ha mantenido relación financiera con Tesaro.

8. ALEGACIONES

9. ANEXOS

10. BIBLIOGRAFÍA

¹de Boer-Dennert,M.,DeWit,R.,Schmitz,P.I,Djontono,J.V.,Beurden,V., Stoter,G.,etal.(1997). Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: The influence of 5HT3 antagonists. Br. J.Cancer 76, 1055–1061. doi: 10.1038/ bjc.1997.507

² Bloechl-Daum,B.,Deuson,R.R.,Mavros,P.,Hansen,M.,andHerrstedt,J.(2006). Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. J.Clin.Oncol.24,4472–4478.doi:10.1200/JCO.2006.05.6382

³ Aapro M.S, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. Supportive Care Cancer. 2005;13,117–121.

⁴ National Comprehensive Cancer Network(2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anti-emesis. Version1.2016.Availableat: www.nccn.org

⁵ Rapoport BL. Delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting:pathogenesis, Incidence and Current Management. Front Pharmacol. 2017; 8:19.

⁶ Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. Support Care Cancer 2005; 13: 80–84.

⁷ Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Ann Oncol 2015; 26: 1081–1090.

⁸ Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Ann Oncol 2015; 26: 1081–1090.

⁹ Jordan K1, Gralla R2, Jahn F3, Molassiotis A4. International antiemetic guidelines on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. Europ J Pharmacol.2014;722:197–202.

¹⁰ F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt, 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 27 (S5): v119–v133, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw270

¹¹Varubi (rolapitant) Prescribing Information 2015 FDA.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206500s000lbl.pdf

¹²http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001768-PIP02-15/pip_001422.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

¹³ Rapoport et al. 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). Supportive Care Cancer. April 2015

-
- ¹⁴ Schwartzberg L, Modiano M, Rapoport B, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy- induced nausea and vomiting following administration of moderately emetogenic chemotherapy in cancer patients in a randomised trial. *Lancet* 2015 Sep; 16(9) 1079-1089.
- ¹⁵ Rapoport B, Chasen M, Gridelli C, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy- induced nausea and vomiting following administration of highly emetogenic chemotherapy in cancer patients in two randomised trials. *Lancet* 2015 Sep; 16(9) 1079-1089.
- ¹⁶ Chasen M, Urban L, Schnadig I et al. Rolapitant improves quality of life of patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2016 DOI 10.1007/s00520-016-3388-7
- ¹⁷ Rashad N, Abdel-Rahman O. Differential clinical pharmacology of rolapitant in delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) *Drug Des Devel Ther.* 2017 ;11:947-954
- ¹⁸ Rapoport BL. Differential pharmacology and clinical utility of rolapitant in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Manag Res* 2017; 9:41-50
- ¹⁹ Rapoport B, van Eeden R, Smit T. rolapitant for the prevention of delayed nausea and vomiting over initial and repeat courses of emetogenic chemotherapy *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(1):17-29.
- ²⁰ Chasen MR, Rapoport B. Rolapitant for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review of the clinical evidence. *Future Medicine.* February 2016.
- ²¹ NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis. Version 2 (2016). www.nccn.org
- ²² <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.64.3635>
- ²³ Ficha técnica de Emend. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf
- ²⁴ Ficha técnica de Akynzeo. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151111133462/anx_133462_es.pdf