

Emesis y quimioterapia. Papel de los antagonistas del receptor del neuropéptido neuroquinina 1

MARGARITA MAJEM

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

Los antagonistas del receptor de la NK-1 poseen propiedades antieméticas, antidepressivas y ansiolíticas, y supusieron un punto de inflexión en la prevención de las EIQ. El primer fármaco de esta clase fue aprepitant y representó el avance más significativo en la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia desde los antagonistas del receptor 5-HT₃ a finales de la década de 1990. Posteriormente han aparecido fosaprepitant (formulación IV de aprepitant), rolapitant, netupitant y fosnetupitant (formulación IV de netupitant).

Los antagonistas del receptor de la NK-1 están indicados en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena y moderadamente emetógena en combinación con un antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona.

PALABRAS CLAVE: Emesis inducida por quimioterapia. Quimioterapia altamente emetógena. Quimioterapia moderadamente emetógena.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento antiemético es evitar totalmente la aparición de la emesis inducida por quimioterapia (EIQ) y mantener la calidad de vida del paciente durante el tratamiento. La mejor estrategia es una correcta prevención, que además reduce la morbilidad para el paciente y evita un abandono prematuro del tratamiento de quimioterapia.

Los fármacos antieméticos se clasifican como fármacos con alto índice terapéutico y con bajo índice terapéutico en función de su capacidad antiemética. Dentro del grupo

ABSTRACT

NK-1 receptor antagonists have antiemetic, antidepressant, and anxiolytic properties, and represented a turning point in the prevention of chemotherapy-induced emesis. The first drug in this class was aprepitant, that represented the most significant advance in the prophylaxis of chemotherapy-induced emesis since the introduction of 5-HT₃ receptor antagonists in the late 1990s. Subsequently, fosaprepitant (IV formulation of aprepitant), rolapitant, netupitant, and fosnetupitant (netupitant IV formulation) have been introduced.

NK-1 receptor antagonists are indicated for the prevention of emesis induced by highly emetogenic and moderately emetogenic chemotherapy in combination with a 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone.

KEYWORDS: *Chemotherapy induced emesis. Highly emetogenic chemotherapy. Moderately emetogenic chemotherapy.*

de fármacos de alto índice terapéutico se encuentran los antagonistas del receptor de la hidroxitriptamina (5-HT₃), los antagonistas del receptor del neuropéptido neuroquinina-1 (NK-1), los glucocorticoides y, recientemente, se ha incorporado la olanzapina. Por su parte, los antipaminérgicos, la gabapentina, los antipsicóticos típicos, las benzodiacepinas o los antihistamínicos se encuentran dentro del grupo de bajo índice terapéutico y son frecuentemente utilizados como rescate en el manejo de la EIQ.

En este artículo nos centraremos en el papel de los antagonistas del receptor NK-1, cuya introducción del primer fármaco en 2003, aprepitant, representó el avan-

ce más significativo en la profilaxis antiemética desde los antagonistas del receptor 5-HT₃ a finales de la década de 1990. Los antagonistas del receptor del NK-1 están indicados en la prevención de la EIQ altamente (QAE) y moderadamente emetógena (QME), en combinación con un antagonista del receptor de la 5-HT₃, dexametasona +/- olanzapina (1).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los antagonistas del receptor de la NK-1 poseen propiedades antieméticas, antidepresivas y ansiolíticas, y supusieron un punto de inflexión en la prevención de las EIQ. Los antagonistas del receptor de la NK-1 actúan a nivel del sistema nervioso central, evitando la unión del ligando al receptor de la NK-1, la sustancia P, un neuropéptido común en el sistema nervioso central y periférico. En consecuencia, se produce una inhibición del reflejo emetógeno mediante el bloqueo de la señal aferente al SNC. El efecto antiemético de los antagonistas del receptor de la NK-1 se manifiesta tanto en la fase aguda como sobre la fase tardía de la EIQ.

FÁRMACOS DISPONIBLES

Se han desarrollado antagonistas del receptor de la NK-1 tanto de formulación oral como intravenosa:

- Aprepitant (oral) y fosaprepitant (profármaco intravenoso de aprepitant).
- Rolapitant (oral).
- Netupitant (oral) y fosnetupitant (profármaco intravenoso de netupitant), que se combinan en una formulación única con palonosetrón, un antagonista del receptor de la 5-HT₃.

APREPITANT Y FOSAPREPITANT (2,3)

Aprepitant fue el primer antagonista del receptor de la NK-1 disponible. Se administra por vía oral, durante 3 días, como parte de un régimen que incluye dexametasona y un antagonista del receptor de la 5-HT₃ (Tabla I). La dosis recomendada es de 125 mg por vía oral el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 y 3. Se puede tomar con o sin alimentos. La semivida es de aproximadamente 9-13 horas.

TABLA I
PAUTA ANTIEMÉTICA CON APREPITANT PARA QAE Y QME

<i>Régimen de quimioterapia altamente emetógena</i>				
	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 4</i>
Aprepitant	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	Nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral
Antagonistas 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃	Nada	Nada	Nada

Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 a 4.

<i>Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena</i>			
	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>
Aprepitant	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral
Dexametasona	12 mg vía oral	Nada	Nada
Antagonistas 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃	Nada	Nada

Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1.

La biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de un 67 % para la cápsula de 80 mg y de 59 % para la cápsula de 125 mg. Se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través de CYP2C19. Los metabolitos se eliminan por vía renal (55 %) y biliar (45 %).

No se precisa ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal ni en los pacientes sometidos a hemodiálisis. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, si bien existen datos limitados en insuficiencia hepática moderada y no existen datos en insuficiencia hepática grave.

Dado que con aprepitant aumenta la concentración de los fármacos metabolizados por CYP3A4 al inhibir su acción, se debe reducir la dosis de los corticoides al 50 % y benzodiacepinas, y también disminuye la concentración de otros fármacos como la warfarina al activar CYP2C9.

La eficacia de aprepitant se evaluó en 2 estudios pivotaes en pacientes que reciben QAE basada en cisplatino, uno realizado en Estados Unidos (Aprepitant Protocol 052 Study Group) (4) y otro en Latinoamérica (Aprepitant Protocol 054) (5). En ambos estudios se comparó el régimen de aprepitant, dexametasona y ondansetrón con el régimen estándar de ondansetrón y dexametasona.

El objetivo principal de valoración en ambos estudios fue la respuesta completa tras el primer ciclo de QT, definida como porcentaje de pacientes que no presentan episodios eméticos y no precisan medicación de rescate antiemética. En ambos ensayos el régimen con aprepitant redujo de forma significativa la proporción de pacientes que presentaron vómitos posquimioterapia, tanto agudos como diferidos (25-120 horas). Se produjo también una reducción del riesgo absoluto de emesis, con una mejoría significativa en las tasas de respuesta completa del 20 % en ambos estudios: 73 % *versus* 52 %, $p < 0,001$; 63 % *versus* 43 %, $p < 0,001$). Un análisis combinado de los pacientes incluidos en ambos protocolos mostró que la ventaja obtenida en eficacia en el régimen con aprepitant se mantuvo a lo largo de varios ciclos de QT (ciclos 1-6) (6).

Aprepitant también se estudió en un ensayo fase 3 en pacientes con cáncer de mama que recibían ciclofosfárida +/- antraciclina. Los pacientes se aleatorizaban a recibir aprepitant con ondansetrón y dexametasona el día 1, o dexametasona el día 1 y ondansetrón los días 1-3. Este estudio demostró una significativa mayor tasa de respuesta completa global en la rama de aprepitant (50,8 % *vs.* 42,5 %; $p = 0,015$), y con un menor impacto en la EIQ en la calidad de vida (63,5 % *vs.* 55,6 %; $p = 0,019$) (7).

Aprepitant también ha sido estudiado en pacientes que recibían QME. Los pacientes se aleatorizaban a recibir aprepitant 3 días con ondansetrón y dexametasona el día 1 o ondansetrón 3 días y dexametasona 1 día. Este estudio demostró un beneficio significativo en respuesta completa

y control de los vómitos a favor de la rama de aprepitant, sin diferencias en la incidencia de eventos adversos (8).

Fosaprepitant es un profármaco de aprepitant que se administra por vía intravenosa y se convierte rápidamente en aprepitant. La dosis recomendada es de 150 mg el día 1 del ciclo y se administra como parte de un régimen que incluye dexametasona y un antagonista del receptor de la 5-HT₃ (Tabla I). Las concentraciones plasmáticas de fosaprepitant están por debajo de los niveles cuantificables a los 30 minutos de completar la perfusión y su vida media es de 11 horas.

La eficacia de fosaprepitant se evaluó en dos estudios. El primer estudio fase 3 de no inferioridad incluyó pacientes tratados con QAE que recibían fosaprepitant o aprepitant con ondansetrón día 1 y dexametasona días 1-4. El estudio concluyó que el efecto antiemético con aprepitant y fosaprepitant era equivalente y ambos regímenes eran bien tolerados, si bien los pacientes tratados con fosaprepitant presentaron un mayor número de eventos relacionados con la infusión (9) (Tabla III).

En el segundo estudio se incluyeron pacientes tratados con QME que recibían fosaprepitant o aprepitant con ondansetrón y dexametasona el día 1. El estudio fue positivo para su objetivo principal, demostrando una mejoría significativa en la respuesta completa diferida y global (10) (Tabla IV).

Un metaanálisis de 17 ensayos clínicos aleatorizados evaluó la adición de aprepitant o fosaprepitant a un antagonista del receptor 5-HT₃ y un glucocorticoide para la prevención de la EIQ en un total de 8740 pacientes que recibían QAE o QME. La adición de aprepitant o fosaprepitant a la terapia antiemética estándar mejoró significativamente la tasa de respuesta completa (ausencia de emesis y sin necesidad de antieméticos de rescate) global (72 % *versus* 54 %, odds ratio [OR]; 0,51, IC 95 % 0,46-0,57), aguda (OR 0,56, IC 95 % 0,48-0,65), y diferida (OR 0,48, IC 95 % 0,42-0,56). Para otros resultados secundarios (tasa de emesis, ausencia de náuseas), la adición de aprepitant o fosaprepitant también fue superior al brazo de control. En los análisis de subgrupos se observó un beneficio tanto para la QAE (respuesta completa 73 % *versus* 54 %, OR 0,46, IC del 95 % 0,40-0,53) como para la QME (respuesta completa 71 % *versus* 54 %, OR 0,59, IC del 95 % 0,61-0,67). No se observaron diferencias en la eficacia del tratamiento con aprepitant o fosaprepitant. El uso de aprepitant o fosaprepitant no aumentó el riesgo de diarrea, si bien las tasas de hipo y astenia fueron significativamente superiores (11).

EFFECTOS SECUNDARIOS DE APREPITANT Y FOSAPREPITANT (2,3)

Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que con fosaprepitant se produzcan las mismas reacciones adversas asociadas a aprepitant.

TABLA II
PAUTA ANTIEMÉTICA CON FOSAPREPITANT PARA QAE Y QM

<i>Quimioterapia altamente emetógena</i>				
	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 4</i>
Fosaprepitant	150 mg vía intravenosa	Nada	Nada	Nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral 2 veces al día	8 mg vía oral 2 veces al día
Antagonistas 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃	Nada	Nada	Nada
<i>Quimioterapia moderadamente emetógena</i>				
	<i>Día 1</i>			
Fosaprepitant	150 mg vía intravenosa			
Dexametasona	12 mg vía oral			
Antagonistas 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃			

TABLA III
COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA PAUTA CON APREPITANT Y FOSAPREPITANT EN QAE (9)

<i>Variables*</i>	<i>Pauta posológica con fosaprepitant (n = 1.106)**</i> %	<i>Pauta posológica con aprepitant (n = 1.134)**</i> %	<i>Diferencias†</i> % (IC del 95 %)
<i>Respuesta completa‡</i>			
Global§	71,9	72,3	-0,4 (-0,4, 3,3)
Fase retardada§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5, 3,7)
Ausencia de vómitos			
Global§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3, 2,0)

*La variable primaria está en cursiva. **n: nmero de pacientes adultos incluidos en la población por intención de tratar.

†Respuesta completa = ausencia de vómitos y no uso de terapia de rescate. ‡Fase retardada = 25 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §Global = 0 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §§Aguda = 0 a 24 horas después del inicio de la quimioterapia.

TABLA IV
COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA PAUTA CON APREPITANT Y FOSAPREPITANT EN QME (10)

<i>Variables*</i>	<i>Pauta posológica con fosaprepitant (n = 502)**</i> %	<i>Grupo control (n = 498)**</i> %	<i>Valor de p</i>
<i>Respuesta completa†</i>			
Fase retardada‡	78,9	68,5	< 0,001
<i>Respuesta completa†</i>			
Global§	77,1	66,9	< 0,001
Fase aguda§§	93,2	91	0,184

*La variable primaria está en cursiva. **n: nmero de pacientes adultos incluidos en la población por intención de tratar. †Respuesta completa = ausencia de vómitos y no uso de terapia de rescate. ‡Fase retardada = 25 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §Global = 0 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §§Aguda = 0 a 24 horas después del inicio de la quimioterapia.

En adultos que estaban recibiendo QAE las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron con aprepitant con una mayor incidencia que con el tratamiento estándar fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), aumento de alanina aminotransferasa (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefaleas (2,0 % versus 1,8 %) y disminución del apetito (2,0 % versus 0,5 %).

La reacción adversa más frecuente notificada con una mayor incidencia en pacientes tratados con la pauta posológica de aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo MEC fue fatiga (1,4 % versus 0,9 %).

ROLAPITANT (12)

Rolapitant es un antagonista selectivo de los receptores NK-1 que se administra por vía oral. La dosis recomendada es de 180 mg el día 1 del tratamiento y se administra como parte de una pauta que incluye dexametasona y un antagonista de los receptores de la 5-HT₃. La biodisponibilidad de rolapitant es prácticamente del 100 % y, por lo tanto, posee un efecto de primer paso escaso. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 4h, con una unión a proteínas de más de 99 %.

Rolapitant se metaboliza por el CYP3A4 para formar un metabolito activo importante, el M19. No se espera que rolapitant presente algún efecto inhibitorio o inductor sobre el CYP3A4, por lo que no es preciso ajustar la dosis de dexametasona. Rolapitant inhibe la enzima CYP2D6, que es responsable de metabolizar ciertos fármacos como la tioridazina; no se recomienda el uso de ambos fármacos juntos. Rolapitant tiene una eliminación lenta, con una semivida media de aproximadamente 180 h y se elimina principalmente por la vía hepatobiliar, y en menor grado, por la vía renal.

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal o hepática severa no hay información por lo que se debe utilizar con precaución.

La seguridad y eficacia de rolapitant se estableció en base a en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego controlada con placebo en los que rolapitant en combinación con granisetron y dexametasona se comparó con una terapia de control en pacientes que recibieron QAE o QME.

En QAE se realizaron los estudios P04832 y P04833, que presentaban un diseño similar (13). La combinación de rolapitant en combinación con granisetron el día 1 y dexametasona días 1-4 se comparó con una terapia de control (placebo con las mismas dosis de granisetron y dexametasona). La variable principal de ambos estudios fue la tasa de respuesta completa (definida como ausencia de emesis o medicación de rescate) durante la fase tardía (24-120 h) del primer ciclo de QT. La tabla V

muestra los resultados de eficacia. En la fase tardía la tasa de respuesta completa fue significativamente superior en el grupo de rolapitant, 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 %; $p < 0,001$). En la fase aguda y fase global únicamente el estudio P04832 mostró un beneficio significativo a favor de rolapitant.

En QME se realizó el estudio P04834, en el que los pacientes se aleatorizaban a recibir rolapitant en combinación con granisetron el día 1-3 y dexametasona día 1 o una terapia de control (placebo con las mismas dosis de granisetron y dexametasona) (14). La variable principal de ambos estudios fue la tasa de respuesta completa (definida como ausencia de emesis o medicación de rescate) durante la fase tardía (24-120 h) del primer ciclo de QT. En este estudio el 50 % de los pacientes recibió un esquema de antraciclinas y ciclofosfamida, que actualmente se considera QAE. La tabla VI muestra los resultados de eficacia. La tasa de respuesta completa en la fase tardía fue significativamente superior en el grupo de rolapitant, mientras que no se observaron diferencias significativas ni en la fase aguda ni en la fase global.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE ROLAPITANT (14)

Las reacciones adversas más frecuentes fueron la fatiga (1,9 %) y la cefalea (1,5 %). El perfil de seguridad en los estudios con múltiples ciclos de quimioterapia alta o moderadamente emetógena (hasta 6 ciclos) es parecido al perfil observado en el primer ciclo.

Con respeto a los datos de seguridad cabe señalar que en los estudios posautorización de la FDA se identificaron efectos adversos graves (*shock* anafiláctico, 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 y a modificar la información de seguridad de rolapitant.

NETUPITANT Y FOSNETUPITANT (15)

Netupitant es un antagonista selectivo del receptor de NK-1 de segunda generación, implicado de predominantemente en la emesis tardía. Netupitant se presenta combinado con palonosetrón, un antagonista altamente selectivo del receptor 5-HT₃, implicado en la fase aguda de la emesis inducida por quimioterapia, con mayor potencia farmacológica y mayor vida media que los otros setrones. La dosis recomendada es de netupitant 300 mg-palonosetrón 0,5 mg administrado por vía oral, administrada 1 hora antes del inicio de cada ciclo de quimioterapia, pudiéndose administrar con o sin alimentos.

TABLA V
RESULTADOS DE EFICACIA DE LOS ESTUDIOS P04832 Y P04833

	<i>Estudio P04832</i>			<i>Estudio P04833</i>			<i>Análisis conjunto estudios P04832 y P04833</i>		
	<i>R (%)</i>	<i>P (%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>R (%)</i>	<i>P (%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>R (%)</i>	<i>P (%)</i>	<i>p-valor</i>
<i>Respuesta completa</i>									
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
<i>No emesis</i>									
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
<i>No náuseas significativas</i>									
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

R: rolaprepitant; P: placebo.

TABLA VI
RESULTADOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO P04834

	<i>Fase</i>	<i>Rolapitant (n = 666) Proporción (%), IC 95%</i>	<i>Placebo (n = 666) Proporción (%), IC 95%</i>	<i>p-valor (no ajustado)</i>
<i>Variable principal</i>				
Respuesta completa	Fase tardía (> 24 a 120 horas)	475 71,3% (67,7-74,7)	410 61,6% (57,7-65,3)	< 0,001
<i>Variables secundarias principales</i>				
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

RESULTADOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO P04834

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

Netupitant-palonosetrón se administra en dosis fijas en cápsulas duras de gelatina que contienen 300 mg de netupitant e hidrócloro de palonosetrón que equivale a 0,5 mg de palonosetrón.

Dado que netupitant es un inhibidor moderado de CYP3A4, la dosis de dexametasona debe reducirse en un 50 % cuando se prescribe junto con netupitant-palonosetrón. Se calcula que la biodisponibilidad oral de netupitant es superior al 60 %, alcanzando el pico máximo de concentración a las 5 horas. Posee una unión a proteínas plasmáticas elevada superior al 99 %. Netupitant se elimina principalmente mediante metabolismo hepático mediado por CYP3A4 con una eliminación renal mínima y con una semivida de eliminación media de 80-88 horas.

Netupitant no precisa ajuste la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. No se ha estudiado la farmacocinética de palonosetrón o netupitant en sujetos sometidos a hemodiálisis por lo se debe evitar su uso en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, y debe utilizarse con precaución en estos pacientes con insuficiencia hepática grave.

La eficacia de netupitant-palonosetrón fue evaluada en dos ensayos clínicos pivotaes (16,17) y en otro ensayo de múltiples dosis (18). La eficacia en QAE fue evaluada en el estudio NETU-07-07 (16). Se trata de un estudio fase II aleatorizado que comparaba tres dosis de netupitant (100, 200 y 300 mg) combinados con 0,5 mg de palonosetrón frente a 0,5 mg de palonosetrón en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con 694 pacientes en tratamiento con un primer ciclo de quimioterapia basada en cisplatino. Este estudio incluyó además un brazo de tratamiento exploratorio con aprepitant y ondansetrón intravenoso durante 3 días. A todos los pacientes se les administró dexametasona en los días 1-4. El objetivo principal fue la tasa de respuesta completa global (hasta las 120 horas posquimioterapia), definiendo respuesta completa como la ausencia de emesis sin precisar medicación concomitante durante todo el periodo. Entre los objetivos secundarios se incluyeron la tasa respuesta durante la fase aguda (0-24 horas) fase tardía (25-120 horas) y en global (0-120 horas).

Los resultados se muestran en la tabla VII. La combinación netupitant 300 mg y palonosetrón presentó mejores resultados para todas las variables que palonosetrón en monoterapia, mientras que con las dosis de netupitant de 100 y 200 mg, las diferencias fueron significativas únicamente para la emesis diferida. La combinación de ondansetrón y aprepitant mostró diferencias significativas respecto a palonosetrón en monoterapia solo en la fase diferida. Aunque no se realizó una comparación estadística formal entre las combinaciones netupitant-palonosetrón y ondansetrón-aprepitant, los resultados de eficacia fueron muy similares entre ambos tratamientos.

La eficacia antiemética netupitant-palonosetrón en QME fue evaluada en el ensayo clínico NETU-08-18 (17). Se trata de un estudio fase III doble ciego que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis única de netupitant-palonosetrón en comparación con palonosetrón en pacientes que recibían un primer ciclo de QME basada en antraciclinas y ciclofosfamida (AC) para tratamiento de tumores sólidos (en el momento de la realización del estudio se consideraba QME, si bien las nuevas guías la consideran QAE). Todos los pacientes recibían dexametasona oral 1 día. El objetivo principal fue el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta completa en la fase tardía (25-120 horas) en el ciclo 1. Los pacientes que concluyeron el estudio podían continuar en una fase de extensión posterior con múltiples ciclos adicionales de quimioterapia.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla VIII. El estudio demostró que la combinación netupitant-palonosetrón era superior a palonosetrón en monoterapia en el control de la emesis en la fase tardía en el ciclo 1 posadministración de QME.

Los pacientes continuaron en la fase de extensión de múltiples ciclos durante un máximo de 7 ciclos de quimioterapia adicionales. La actividad antiemética de netupitant-palonosetrón se mantuvo durante los ciclos repetidos en los pacientes que continuaron en cada uno de los ciclos múltiples. Se evaluó el impacto de las náuseas y los vómitos en la vida de los pacientes utilizando el *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). La proporción de pacientes sin ningún impacto en la vida del paciente en el resultado global fue un 6,3 % mayor (valor $p = 0,005$) en el grupo de netupitant-palonosetrón (78,5 %) que en el grupo de palonosetrón (72,1 %).

La eficacia antiemética netupitant-palonosetrón en múltiples ciclos de quimioterapia fue evaluada en el ensayo clínico NETU-10-29 (18). Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego que evaluó la seguridad y la eficacia (como objetivo secundario) de una dosis única de netupitant-palonosetrón (300 mg/0,5 mg) y dexametasona en 413 pacientes tratados con múltiples ciclos de QAE y QME. Se excluyeron a los pacientes con cáncer de mama que recibían QME basada en antraciclinas y ciclofosfamida. El brazo control incluyó aprepitant durante 3 días, palonosetrón el día 1 y dexametasona los días 1-4 en los esquemas de QAE mientras que en los esquemas de QME se administró dexametasona el día 1. La variable principal fue la proporción de pacientes con respuesta completa en la fase global (0-120 horas) para cada ciclo. Los resultados mostraron que la combinación netupitant-palonosetrón presentaba un perfil adecuado de seguridad. Sin embargo, en cuanto a la eficacia, netupitant-palonosetrón solo fue ligeramente superior a palonosetrón y aprepitant, con unas diferencias no significativas de 2-7 %. No se observaron diferencias de eficacia entre los diferentes tipos de quimioterapia.

TABLA VII
RESULTADOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO NETU-07-07

	<i>PALO</i> <i>n = 136</i>	<i>NEPA 100 mg</i> <i>n = 135</i>	<i>NEPA 200 mg</i> <i>n = 137</i>	<i>NEPA 300 mg</i> <i>n = 135</i>	<i>APR + OND</i> <i>n = 134</i>
<i>RC (%)</i>					
FA	89,7	93,3	92,7	98,5 [†]	94,8
FT	80,1	90,4*	91,2 [†]	90,4*	88,8 [±]
FG	76,5	87,4*	87,6*	89,6 [†]	86,6 [±]
<i>Sin emesis (%)</i>					
FA	89,7	93,3	92,7	98,5 [†]	94,8
FT	80,1	90,4*	91,2 [†]	91,9 [†]	89,6 [±]
FG	76,5	87,4*	87,6*	91,1 [†]	87,3 [±]
<i>Sin náuseas (%)</i>					
FA	93,4	94,1	94,2	98,5*	94,0
FT	80,9	81,5	89,8*	90,4 [†]	88,1
FG	79,4	80,0	86,1	89,6*	85,8
<i>Protección completa (%)</i>					
FA	87,5	89,6	88,3	97,0 [†]	89,6
FT	73,5	80,0	87,6 [†]	84,4*	82,1
FG	69,9	76,3	80,3*	83,0 [†]	78,4

* $p \leq 0,05$ del análisis de regresión logística vs. palonosetrón (no ajustado para comparaciones múltiples, excepto para la variable principal, RC en FG); [†] $p \leq 0,01$ del análisis de regresión logística vs. palonosetrón (no ajustado para comparaciones múltiples, excepto para la variable principal, RC en FG); *Análisis de regresión logística en comparación con palonosetrón ($p \leq 0,05$). PALO: palonosetrón; NEPA: netupitant-palonosetrón; APR: aprepitant; OND: ondansetrón; RC: respuesta completa FA: fase aguda; FT: fase tardía; FG: fase global.

TABLA VIII
RESULTADOS DE EFICIENCIA DEL ESTUDIO NETU-08-18

	<i>NEPA</i> <i>n = 724</i> %	<i>PALO</i> <i>n = 725</i> %	<i>Valor p*</i>
<i>Variable principal</i>			
Respuesta completa:			
Fase tardía	76,9*	69,5	0,001
<i>Variables secundarias</i>			
Respuesta completa:			
Fase aguda	88,4 [†]	85,0	0,047
Fase global	74,3 [±]	66,6	0,001

* $p = 0,001$; [†] $p = 0,047$; [±] $p = 0,001$.

Fosnetupitant es un profármaco de netupitant que se administra por vía intravenosa. La dosis administrada de fosnetupitant es de 23 mg junto con palonosetrón 0,25 mg. Tras su administración se convierte rápidamente en netupitant. La vida media de fosnetupitant es de 144 h (19). La eficacia de fosnetupitant-palonosetrón en la prevención de la EIQ se evaluó en 2 ensayos clínicos aleatorizados de diseño similar para evaluar principalmente la seguridad de la formulación intravenosa (20,21). En los dos estudios se comparaba fosnetupitant-palonosetrón con netupitant-palonosetrón oral en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa. Un estudio incluyó pacientes adultos con tumores sólidos

que recibían cualquier QAE excepto antraciclinas y ciclofosfamida (AC) (97 % QT basada en cisplatino) y el otro estudio incluyó mujeres con cáncer de mama que iban a recibir AC (60 % epirubicina-ciclofosfamida y 40 % doxorubicina-ciclofosfamida). Aunque estos estudios no tenían poder estadístico para evaluar y comparar la eficacia entre la formulación oral e intravenosa, los datos sugieren que fosnetupitant es eficaz en la prevención de la EIQ. En el ciclo 1, la tasa de respuesta completa con fosnetupitant-palonosetrón y netupitant-palonosetrón fue de 76,8 % and 84,1 % en el primer estudio y 73,0 % y 77,3 % en el segundo estudio. La eficacia se mantuvo en los ciclos posteriores.

EFECTOS SECUNDARIOS DE NETUPITANT (15)

La seguridad de netupitant-palonosetrón se evaluó en tres ensayos clínicos controlados frente a tratamientos activos, en un total de 1 538 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: cefalea (3,6 %), estreñimiento (3,0 %) y fatiga (1,2 %). Ninguna de ellas fue grave y su incidencia fue similar en pacientes tratados con palonosetrón en monoterapia. Netupitant-palonosetrón no se asoció a cambios electrocardiográficos significativos y la incidencia de éstos fue similar a la de la asociación aprepitant-ondansetrón. La seguridad y tolerabilidad es similar entre la netupitant y fosnetupitant.

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Margarita Majem
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Antoni Maria Claret, 167
08025 Barcelona
e-mail: MMajem@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

- NCCN guidelines Antiemesis version 2. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
- Ficha técnica Emend. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emend-epar-product-information_es.pdf
- Ficha técnica Ivemend. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information_es.pdf
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al.; Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin - the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al.; Aprepitant Protocol 054 Study Group. 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):3090-8. DOI: 10.1002/cncr.11433
- de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4105-11. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.128
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.050
- Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, 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):423-31. DOI: 10.1007/s00520-009-0680-9
- Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1495-501. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7859
- Weinstein C, Jordan K, Green SA, Camacho E, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016;27(1):172-8. DOI: 10.1093/annonc/mdv482
- Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(17):1280-92. DOI: 10.1093/jnci/djs335
- Ficha técnica Varuby. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/varuby-epar-product-information_es.pdf
- 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):1079-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00035-2
- 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):1071-78. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00034-0
- Ficha técnica Akynzeo. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akynzeo-epar-product-information_es.pdf
- 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):1340-6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
- 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):1328-33. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
- Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333-9. DOI: 10.1093/annonc/mdu096
- US FDA. Akynzeo (fosnetupitant and palonosetron) for injection, for intravenous use: multidiscipline review. 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210493s0001b1.pdf. Accessed 24 May 2021.
- Schwartzberg L, Roeland E, Andric Z, Kowalski D, Radic J, Voisin D, et al. Phase III safety study of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(7):1535-40. DOI: 10.1093/annonc/mdy169
- Schwartzberg L, Navari R, Clark-Snow R, Arkania E, Radyukova I, Patel K, et al. Phase IIIb Safety and Efficacy of Intravenous NEPA for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients with Breast Cancer Receiving Initial and Repeat Cycles of Anthracycline and Cyclophosphamide (AC) Chemotherapy. *Oncologist* 2020;25(3):e589-e597. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0527