



“DOMANDO A LA FIERA” AVANCES EN TRATAMIENTO DE SOPORTE EN ONCOLOGÍA:

DOLOR Y EMESIS

Yolanda Escobar Álvarez
Servicio de Oncología Médica



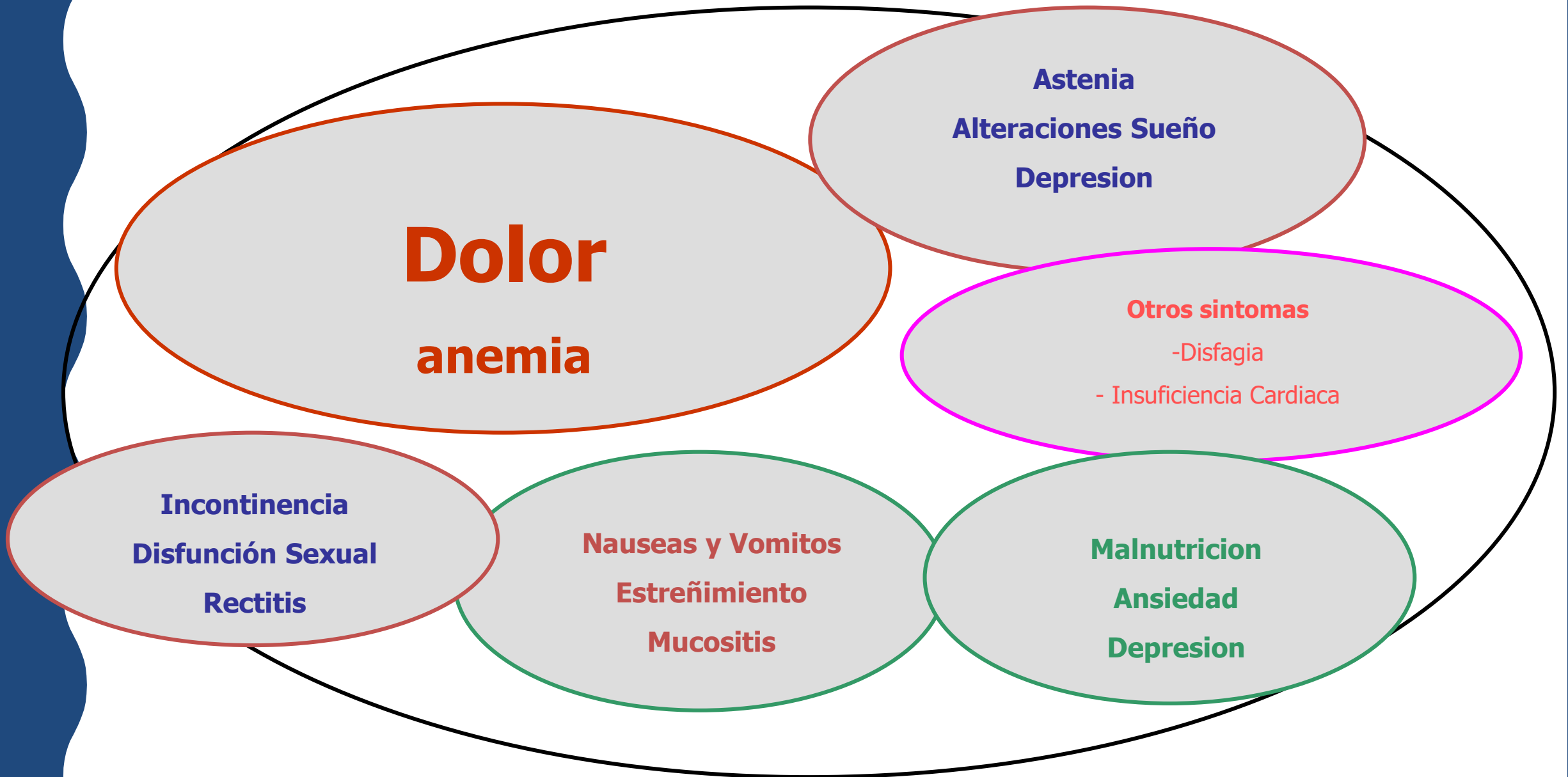
**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**

Declaración de potenciales conflictos de intereses

- ☒ Declaro no tener ningún conflicto de interés.
- ☐ Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de interés:

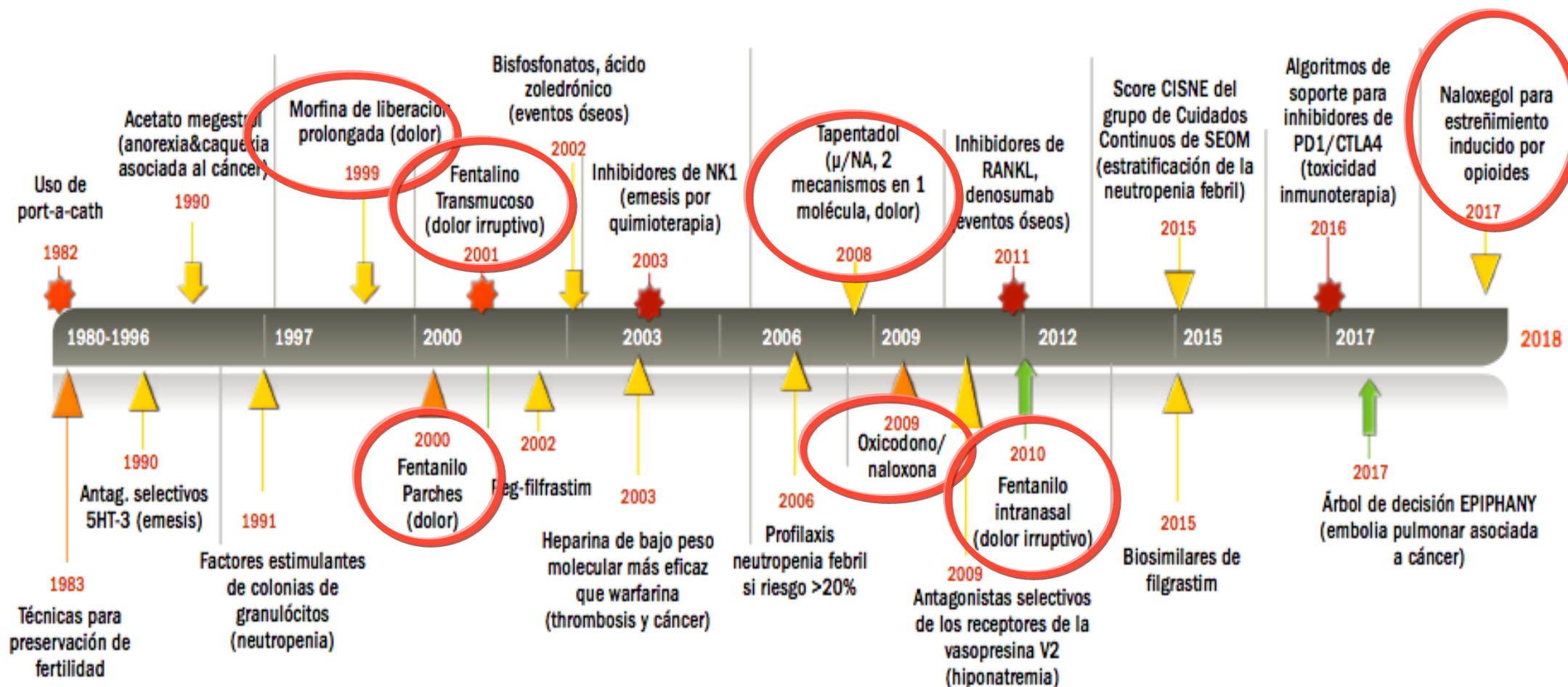
(Ej.: Empleado de..., Becado por..., Consultor en .., Conferenciante en .., Consejero de...)

Constelación de síntomas y efectos adversos en el cáncer

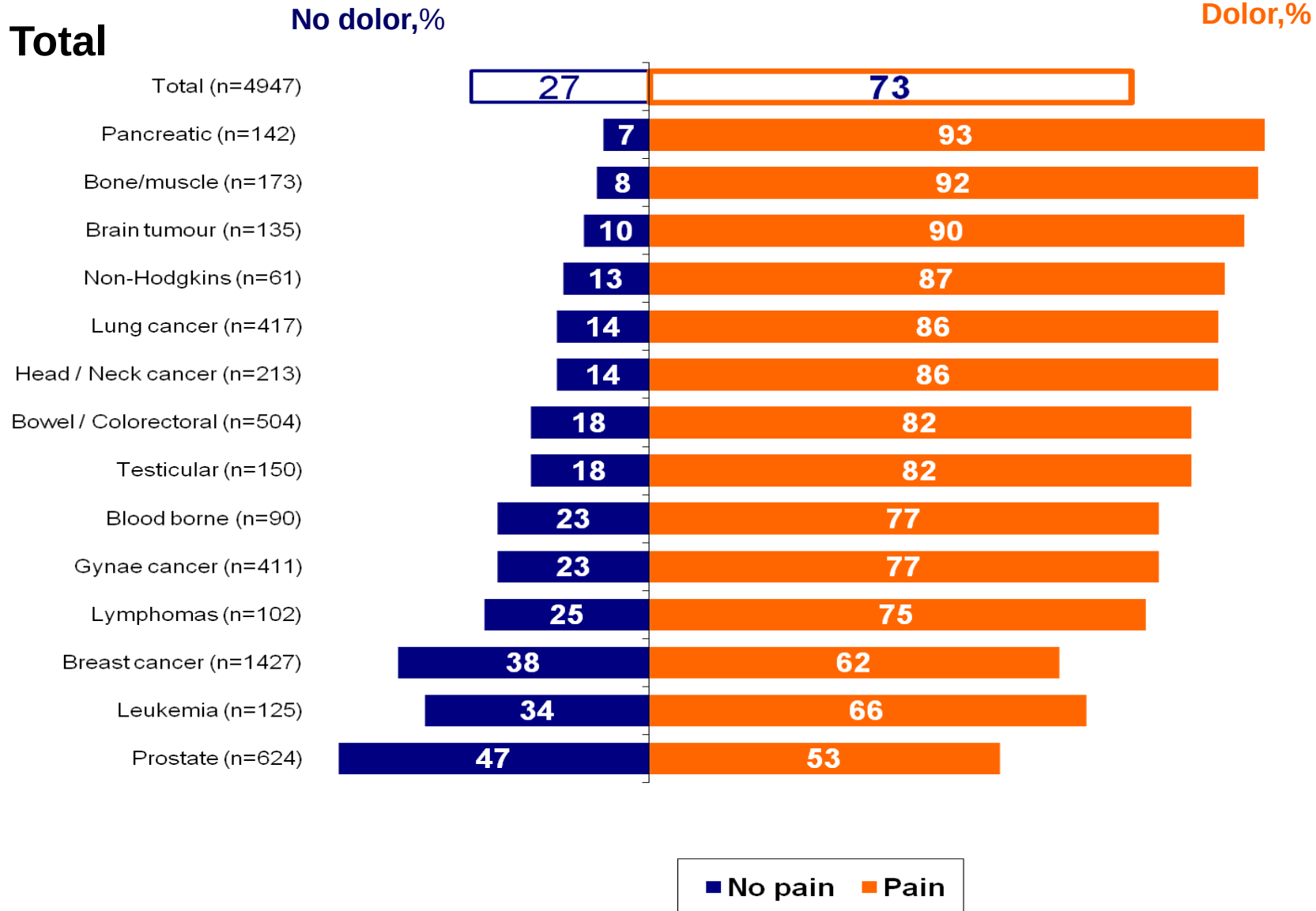


Evolución de la ANALGESIA en Oncología

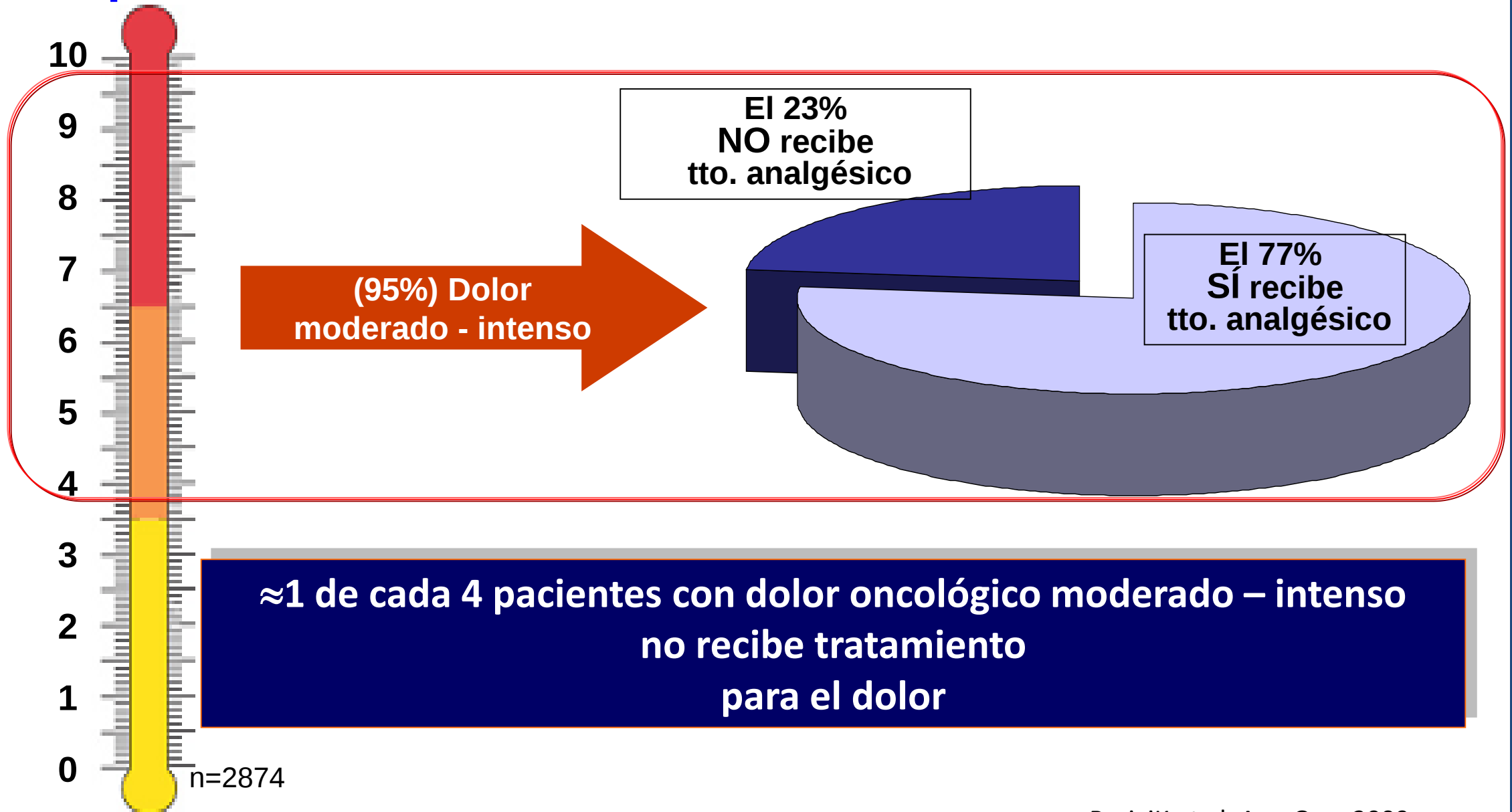
HITOS EN EL TRATAMIENTO DE SOPORTE DEL CÁNCER



Dolor oncológico → Presente en $\approx 2/3$ de los pacientes



El problema del infratratamiento del dolor en el cáncer



Y no será por falta de fármacos.....

OPIOIDES MAYORES MÁS UTILIZADOS EN ESPAÑA		
Nombre	Vía de administración	Liberación
MORFINA	Oral	Rápida
	Oral	Prolongada
OXICODONA	Oral	Rápida
	Oral	Prolongada
OXICODONA + NALOXONA	Oral	Prolongada
FENTANILO	Transdérmico	Prolongada
	Transmucosa (bucal, sublingual, intranasal)	Ultrarrápida
TAPENTADOL	Oral	Rápida
	Oral	Prolongada
BUPRENORFINA	Oral	Rápida
	Transdérmica	Prolongada
HIDROMORFONA	Oral	Prolongada
METADONA	Oral	Prolongada

Consumo de opioides por países

Uso de analgésicos por clase terapéutica y país.

 PAIN IN EUROPE	Weighted Total	UK (n=300)	France (n=300)	Germany (n=302)	Italy (n=300)	Spain (n=301)	Poland (n=300)	Sweden (n=300)	Norway (n=304)	Denmark (n=303)
NSAIDs	44%	23%	25%	54%	68%	49%	71%	27%	24%	38%
Weak Opioids	23%	50%	19%	20%	9%	13%	28%	36%	50%	8%
Paracetamol	18%	38%	38%	2%	6%	8%	8%	26%	45%	0%
COX-2 Inhibitors	6%	3%	6%	8%	7%	2%	1%	7%	11%	8%
Strong Opioids	5%	12%	4%	4%	0%	1%	4%	3%	6%	11%

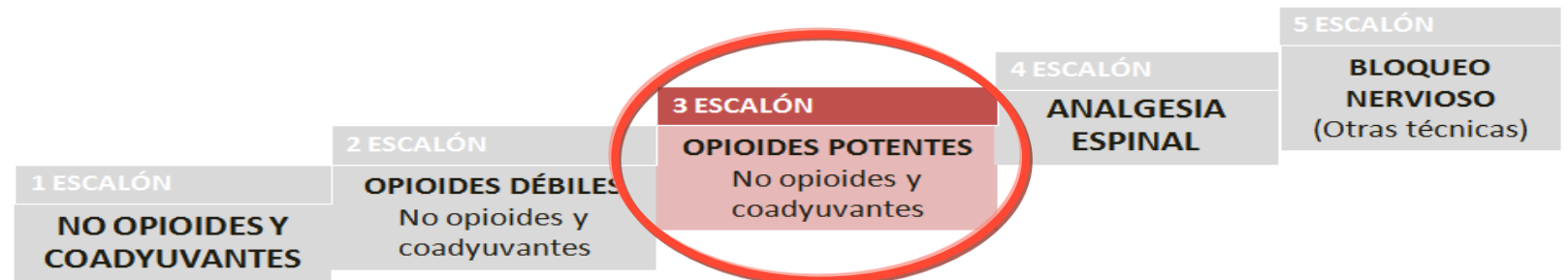


- Breivik H et al. Eur J Pain 2006; 10: 287-333

Opioides potentes de uso en oncología:

MORFINA, OXICODONA, FENTANILO, TAPENTADOL, HIDROMORFONA, BUPRENORFINA, METADONA

- Constituyen la piedra angular del tratamiento del dolor oncológico crónico
- Indicación: dolor crónico **intenso (EVA 7 – 10)**
- **Sin techo analgésico**
- El límite de dosis viene marcado por la aparición de **efectos secundarios**



Morfina de liberación normal y lenta

Opioides mayores: morfina

- Principal componente del opio farmacológicamente activo.
- Analgésico muy potente. **No techo**
- Mec. de acción sobre receptores específicos del S.N.C (μ, δ, κ)
- Acción periférica sobre musculatura lisa.
- Tolerancia y Dependencia Física
- Oral:
 - **MST-12 h**
 - **Sevredol-4h**
 - **Solución Líquida: Oramorph 2/6/20 mg/ml**



Oxicodona y oxicodona con naloxona

Opioides mayores: Oxicodona

- Agonista μ , κ , δ
- Mayor biodisponibilidad oral
 - (50-80%)
- Mitad de dosis que morfina oral (10-80 mg)
- Liberación rápida (38%) y del resto controlada en 12 h ? **no de puede masticar**
- Mayor efectividad en dolor visceral y neuropático
- Menor efecto sobre la inmunidad (cels NK)
- Riesgo de drogodependencia y de depresión respiratoria



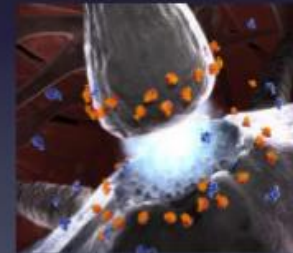
Oxycodona + naloxona (Targin®)

- Absorción < 5 % sin repercusión analgésica
- < % estreñimiento
- Máximo 40 mg naloxona /día



Targin tablets provide effective analgesia to control severe chronic pain

Oxycodone, the opioid component of Targin tablets, is absorbed by the gut and distributed throughout the entire body. It attaches to opioid receptors, including those in the central nervous system (the spinal cord and brain), reducing the body's ability to send signals that it is feeling pain.



Targin significantly reduces opioid-induced constipation

The naloxone (shown in orange) component of Targin tablets acts locally on peripheral opioid receptors in the gut wall. This largely prevents the opioid from attaching to these receptors, inhibiting the oxycodone (shown in blue) from exerting its effects on the digestive system, and significantly reducing opioid-induced constipation.

- Preparados:
 - Acción rápida: administración **cada 4 horas**.
 - Acción retardada: administración **cada 12 horas**

Hidromorfona

Opioides mayores: Hidromorfona

- ℞ Agonista opioide μ
- ℞ Paciente anciano buena tolerancia
- ℞ La mejor calidad de sueño de todos los opioides
- ℞ Dolor moderado-severo vía oral
- ℞ 20% libera 2 1ªh y el resto en el colon con una duración de 24 h
- ℞ Más potente que morfina:
 - 4 mg hidromorfona =
 - 20-30 mg morfina oral
- ℞ I. Renal: ? dosis y ? intervalo
- ℞ I. Hepática: ? dosis 50%



Tapentadol

Tapentadol

Table 2. Five Decades of Development of Drugs for the Treatment of Pain

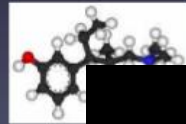
Years	Number of drugs for treatment of pain	
	Specifically developed as analgesics*	Developed for nonpain indications but effective in pain*
1960-1969	4	10
1970-1979	6	
1980-1989	10	
1990-1999	11	
2000-2009	8	
Total	39	20

* Analgesics approved by Food and Drug Administration (FDA) as new molecular entities.
* Drugs from various groups with effectiveness in pain confirmed by meta-analysis (or by FDA approval for the treatment of pain as an additional indication).

PALEXIA

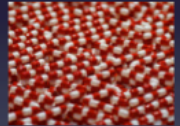


- FDA aprobado 2008 y licencia junio 2009 dolor agudo mod-severo
- 2010 EMEA dolor crónico
- 2011 AEMPS dolor crónico
- 1º ANALGÉSICO EN 25 AÑOS para tto dolor moderado-severo



Tapentadol Agonista μ e inhibidor NA

- DOBLE MECANISMO DE ACCIÓN:
 - MOR: agonista opioide μ
 - NRI: Inhibición de la recaptación de noradrenalina
- EFECTO SINERGICO MAYOR QUE POR SEPARADO
- Enantiomero puro SIN METABOLITOS ACTIVOS
- Oral 50,100,150,200,250 mg
- 4-6 h rápida, 12 h lib retard (biod; 32%)
- D máx: 500 mg/día
- Potencia entre tramadol y morfina
 - 200 g/día TRAM= 100 mg/día TAP= 40 mg/día MST = 20 mg OXY

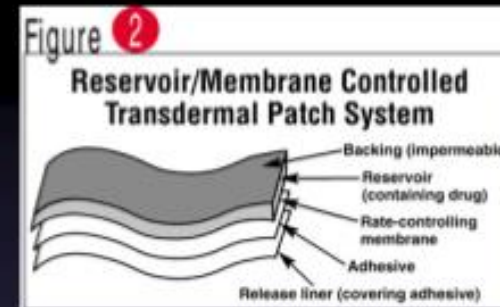
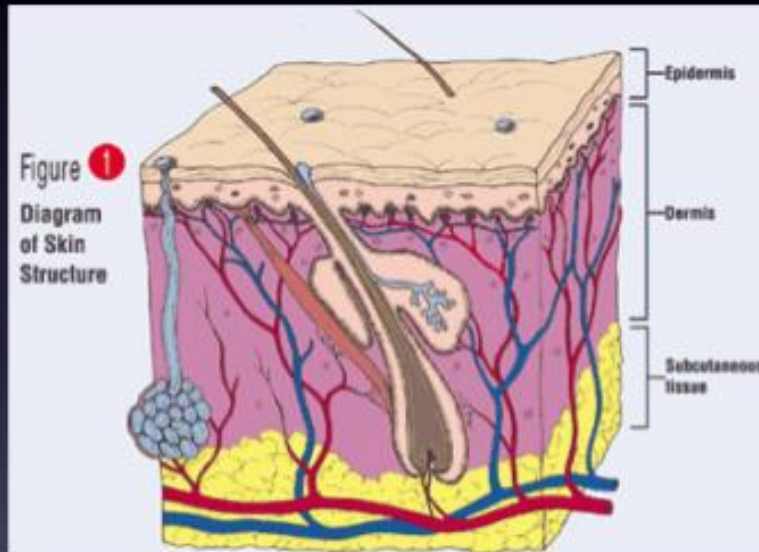


Tapentadol

- POCAS interacciones farmacológicas
- NO EN TTO CON IMAOS
- Precaución con otros depresores del SNC y alcohol
- Adultos > 18 años
- No en embarazadas
- No ajuste especial en ancianos salvo iniciar con dosis bajas
- Efecos 2º: > 5%, mareos y gastrointestinales (nauseas y estreñimiento) en menor medida que otros opioides mayores
- OJO en presencia de insuficiencia respiratoria

La revolucionaria vía transdérmica para la analgesia opioide

Vía transdérmica

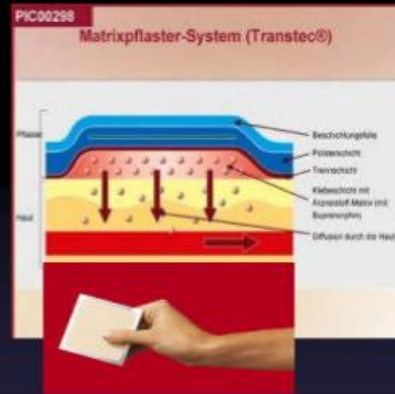


Buprenorfina

Buprenorfina

- Sublingual o TRANSDÉRMICA
- Buen perfil farmacocinético (PM y solubilidad)
- Agonista parcial μ o antagonista ? (compite por el receptor), 30 veces más potente que Morfina
- 52.5 $\mu\text{g/h}$? 25 $\mu\text{g/h}$ fentanilo ? 60 mg MST oral
- Eficaz en dolor osteoarticular, neuropático y oncológico
- Indicación principal ? Dolor crónico no maligno
- Posología: 1 parche/3.5 días (2/sem)

➤ REV. SOC. ESP. DOLOR, DIC 2004



Fentanilo

Fentanilo transdérmico

➤ Ficha técnica:

- DCM: 3º Escalón
- Opiode + potente de uso clínico (excepto sufentanilo)
- 80-100 > morfina
- DCNM: Precaución en la escalada
- Inicio tras 16-24 h
- Parche 12/25 = 45/90 mg/día morfina oral
- No se puede cortar
- $T^{\circ}\text{C} > 40^{\circ}$? 1/3 mayor absorción



Utilidad del fentanilo transdérmico

- Parches cutáneos que se administran cada **72 horas**
- Colocar en una zona de **piel sin pelo**
- El **efecto analgésico** comienza a las **12-14 horas**. Al retirar el parche e interrumpir su uso la analgesia continua durante **16-24 horas**.
- **No recomendado** para el **control agudo del dolor**. Su administración debe iniciarse una vez **titulada** la dosis de opiáceos
- Produce **menos estreñimiento** que la morfina

Especialmente útil en:

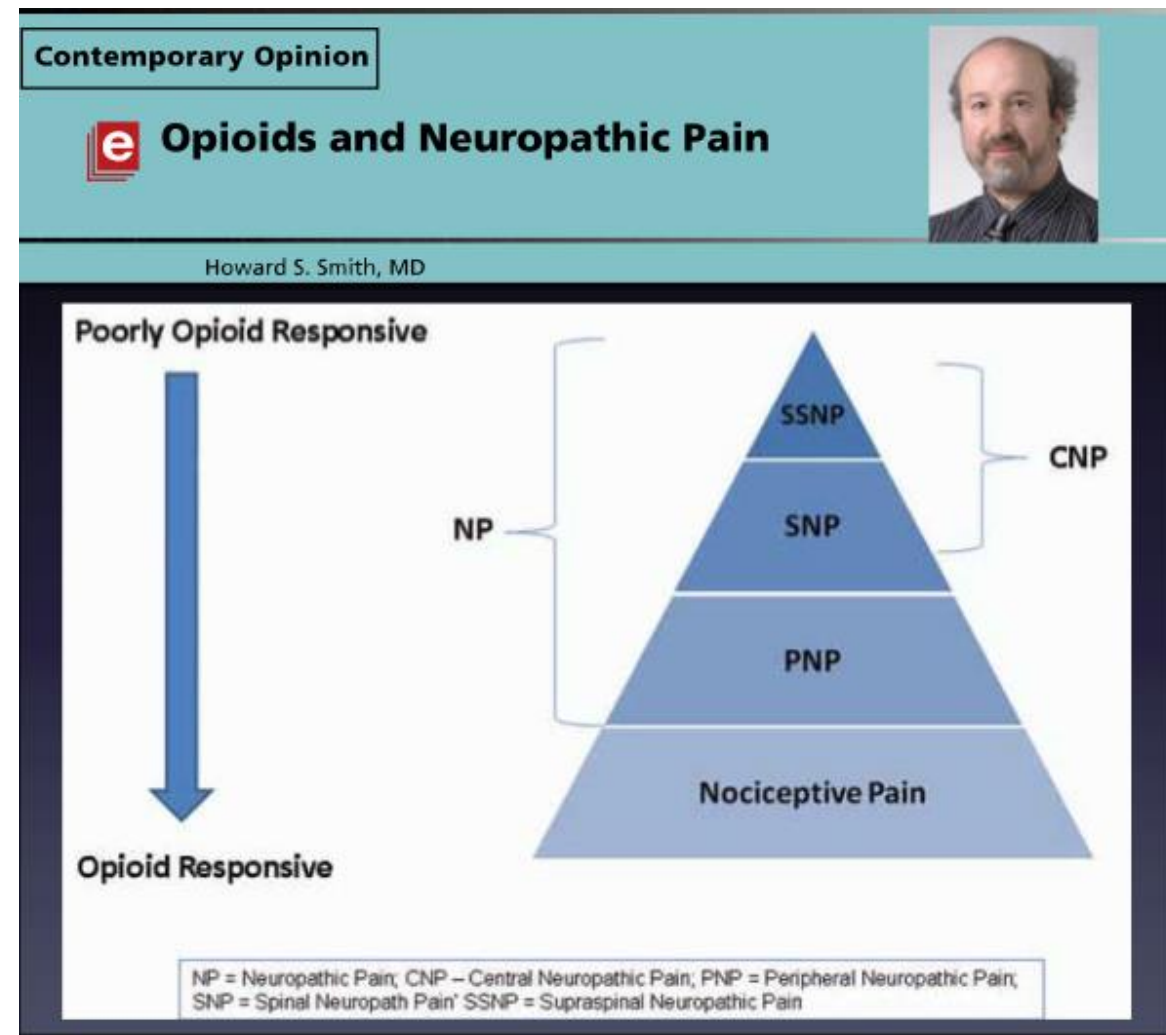
- Pacientes con **dificultad o imposibilidad de utilizar la vía oral**
- Pacientes con **obstrucción intestinal**
- Pacientes con **insuficiencia renal**
- **Intolerancia a los efectos secundarios de otros opioides potentes**

Papel de los opioides en el dolor neuropático



OPIOIDES 1ª ELECCIÓN D. NEUROPÁTICO

- 1.- Durante la implantación de una dosis terapéutica eficaz
 - 2.- Episodios de exacerbación de dolor severo
 - 3.- Dolor neuropático agudo
 - 4.- Dolor neuropático oncológico
 - TRAMADOL, OXICODONA,
 - ¿TAPENTADOL?



Manejo multidisciplinario del dolor oncológico.

DOLOR ONCOLÓGICO CATEGORÍAS DE MANEJO

Tipo de tratamiento	Ejemplos
Farmacológico	Opioides No Opioides y Adyuvantes
Intervencionista	Bloqueos nerviosos Terapia implantable
Rehabilitatorio	Ejercicio dirigido y modulado Terapia ocupacional
Psicológico	Psicoeducación Terapia Cognitivo Conductual
Neuroestimulación	Transcutánea Dispositivos implantables
Otros	Radioterapia Bifosfonatos

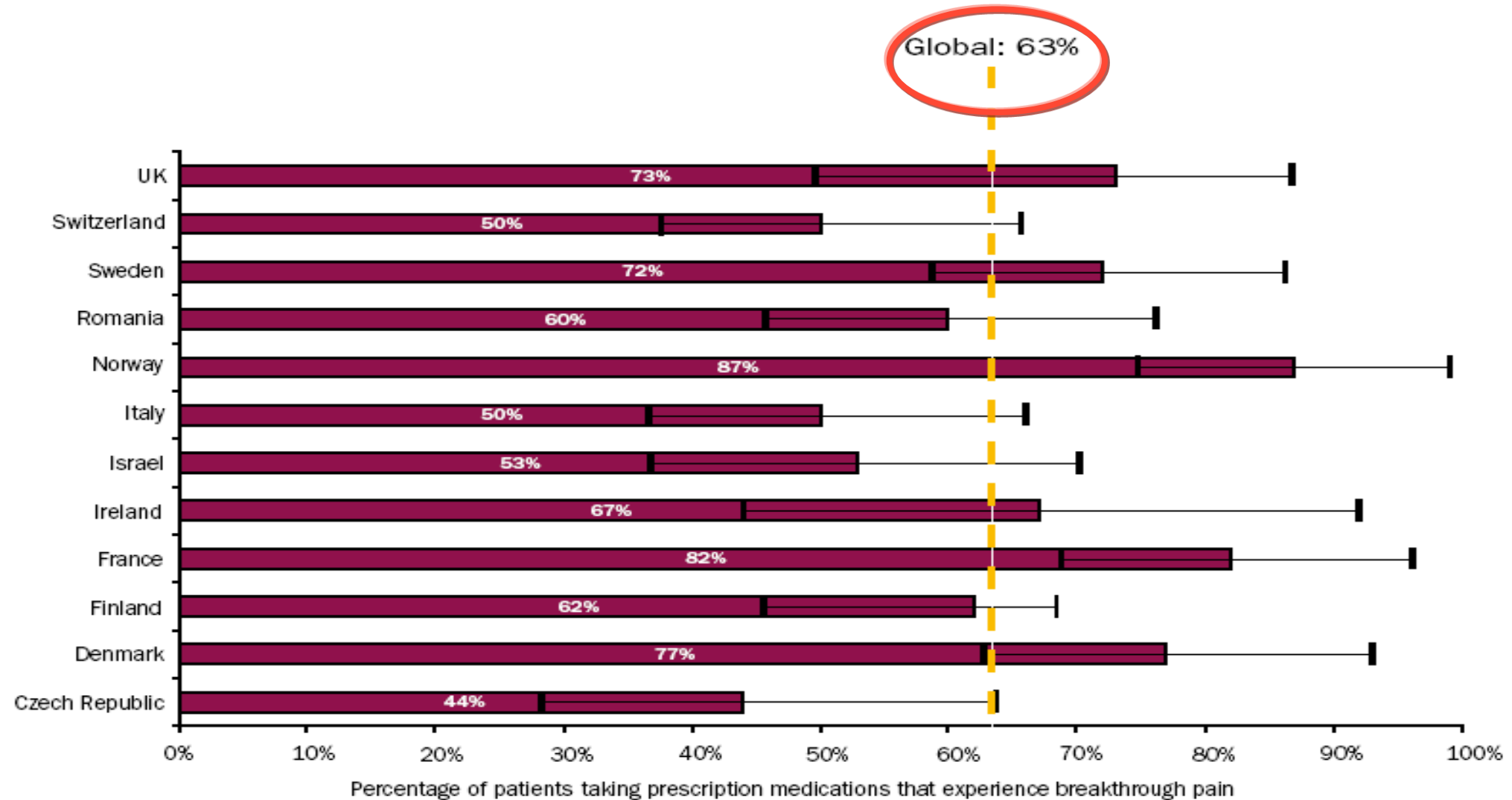
Portenoy R. Treatment of cancer pain. Lancet 2011; 377: 2236-47.

“ Irrumpe” el dolor irruptivo oncológico

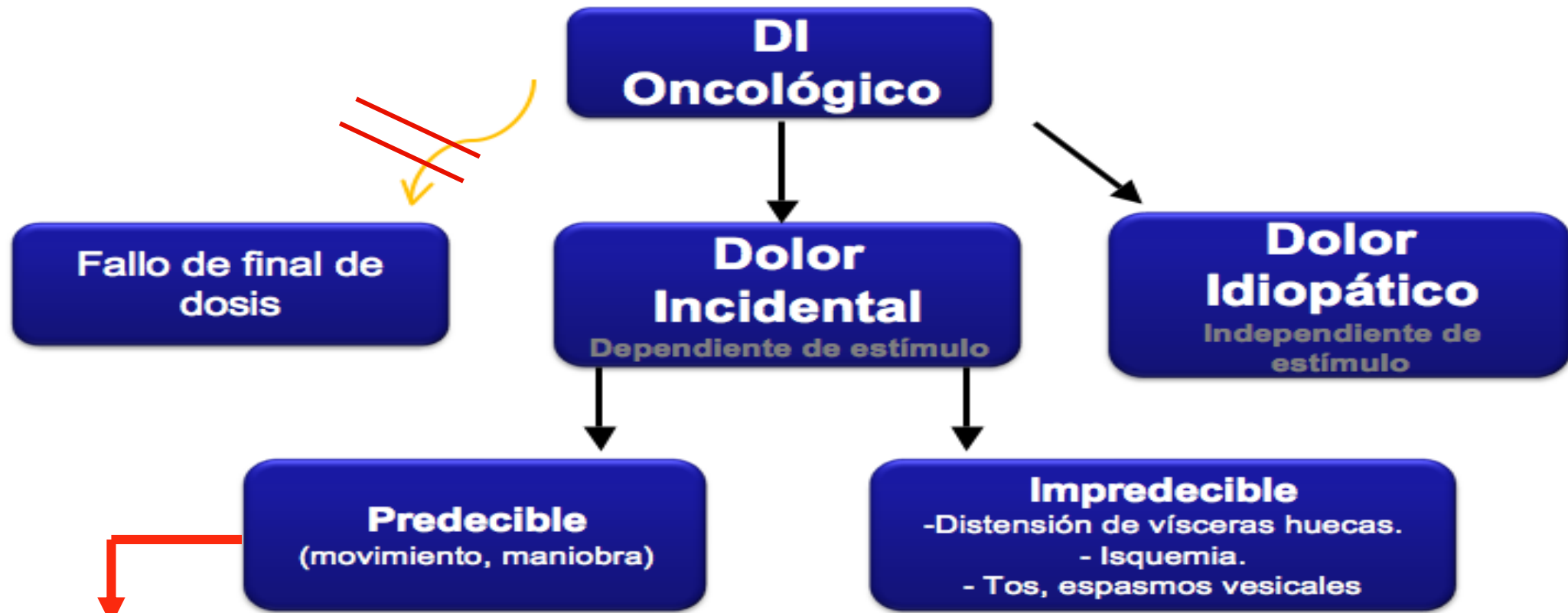
Definición Dolor irruptivo

- Exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7), y corta duración (usualmente < 20-30 min), que aparece sobre un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5), mediante el uso fundamental de opioides mayores.
- 2002: SEOM, SECPAL, SED

Prevalencia del dolor irruptivo



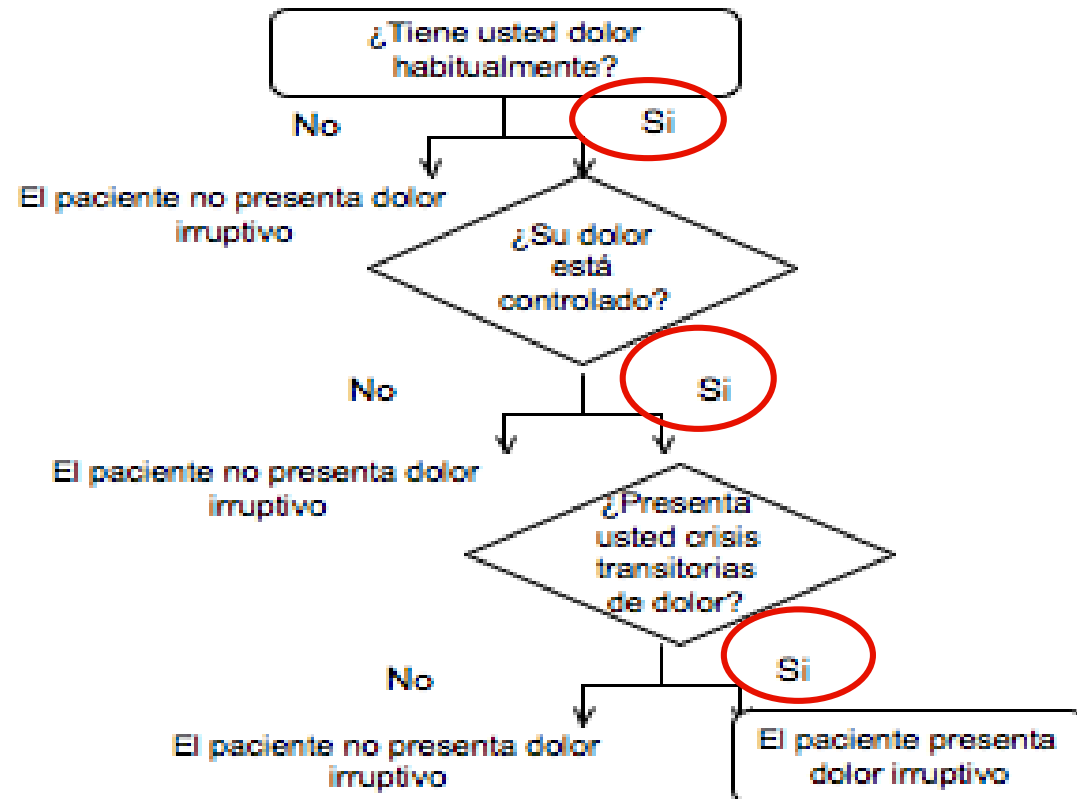
Clasificación del DIO.



- Las maniobras de movilización en **afectación ósea**: levantarse/andar
- La **ingesta/deglución** en pacientes con mucositis oral.
- Ciertas **pruebas diagnósticas** (PET, TAC, rastreo en paciente con metástasis óseas).
- La aplicación de un **tratamiento** que requiera postura o técnica dolorosa: **radioterapia**.
- Las curas (escaras, tumores).

Diagnóstico del DIO: algoritmo de Davies.

18. La anamnesis al paciente debería incluir inicialmente un diagnóstico diferencial de su dolor. Para ello, en una primera fase se formularán al paciente las preguntas correspondientes al algoritmo de Davies¹, para de este modo determinar si el paciente presenta o no DIO.



Características de los fentanilo transmucoso para el DIO

Clin Transl Oncol (2012) 14:499-504
DOI 10.1007/s12094-012-0831-1

CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY

Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)
recommendations for clinical practice

Juan A. Virizuela · Yolanda Escobar · Javier Cassinello · Pablo Borrega

Fentanilo:	ACTIQ®	EFFENTORA®	PECFENT®	ABSTRAL®	INSTANYL®	BREAKYL®	AVARIC®
Aplicación:	AplicTMO	Comp buc/sl	Espray IN pec	Tableta SL	Espray IN Ac	Película bucal	Comp SL
Dosis inicio:	200 mcg	100 mcg	100mcg	100mcg	50 mcg	200mcg	133 mcg
Tpo aplicac:	15 min	14-25 min	Inmediato	Inmediato	Inmediato	15-30 min	Inmediato
Analg signific:	15 min	10 min	5 min	7-11 min	5-10 min	15 min	6 min
Tmax*:	20-40 min	48 min	20 min	30-60 min	12-15 min	60 min	50-90 min
Tpo a 2ª dosis:	30 min	30 min	4 horas	15-30 min	10 min	4 horas	15-30 min
Biodisponibilidad:	50% (abs)	65% (abs)	120% (relat)	70% (estim)	89% (abs)	71% (abs)	70% (no abs)
Precisa titulación:	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Precisa saliva:	Si	Si	No	Si	No	Si	Si
Autorregulable:	Si	No	No	No	No	No	No

T_{max}*: tiempo para alcanzar la concentración máxima

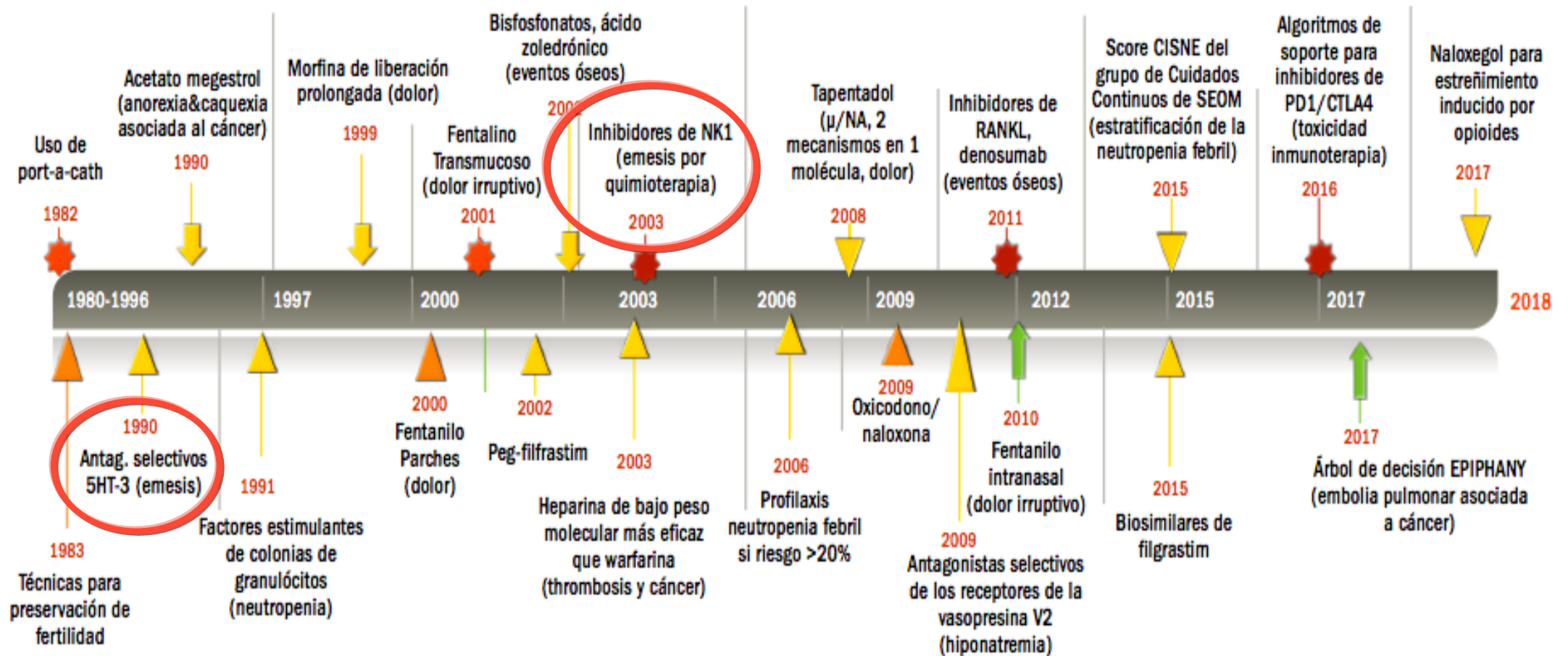
(modificado de Virizuela JA, Escobar Y et al. C&T Oncology 2012)

OMS (1990): "Cancer Pain Relief and Palliative Care".

"Estar libre de dolor debería considerarse como un **derecho** de todo paciente oncológico y el **acceso** a las medidas terapéuticas, una forma de respetar tal derecho".

¿Podemos considerarlo un objetivo cumplido 29 años después?

HITOS EN EL TRATAMIENTO DE SOPORTE DEL CÁNCER



Las NaVIQ todavía son un notable problema clínico



1. Grunberg SM et al. Cancer. 2004;100(10):2261.
2. Cohen L et al. Support Care Cancer. 2007;15(5):497–503.
3. Bloechl-Daum B et al. J Clin Oncol. 2006;24(27):4472.

1. Young A et al. E cancer medical science 2013;7:296.
2. Partridge AH et al. J Nat Can Inst. 2002;94:652.
3. Salsman JM et al. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:149.

Categorías de riesgo emetógeno según tipos de QTP

ALTA

Riesgo en casi todos los pacientes (>90%)

MODERADA

Riesgo en 30-90% de los pacientes

BAJA

Riesgo en 10-30% de los pacientes

MÍNIMA

Riesgo en menos del 10%

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis Version 1.2017. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
2. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016. Available at: www.mascc.org/antiemetic-guidelines.
3. Basch E et al. J Clin Oncol. 2011; 29:4189–4198.
4. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):381-6. Available at: <http://www.instituteforquality.org/antiemetics-asco-clinical-practice-guideline-update>

Neurotransmisores implicados en la emesis postquimioterapia

Agents and Key Pathways Influencing Emetic Control

Highly Selective Targeted Antiemetics

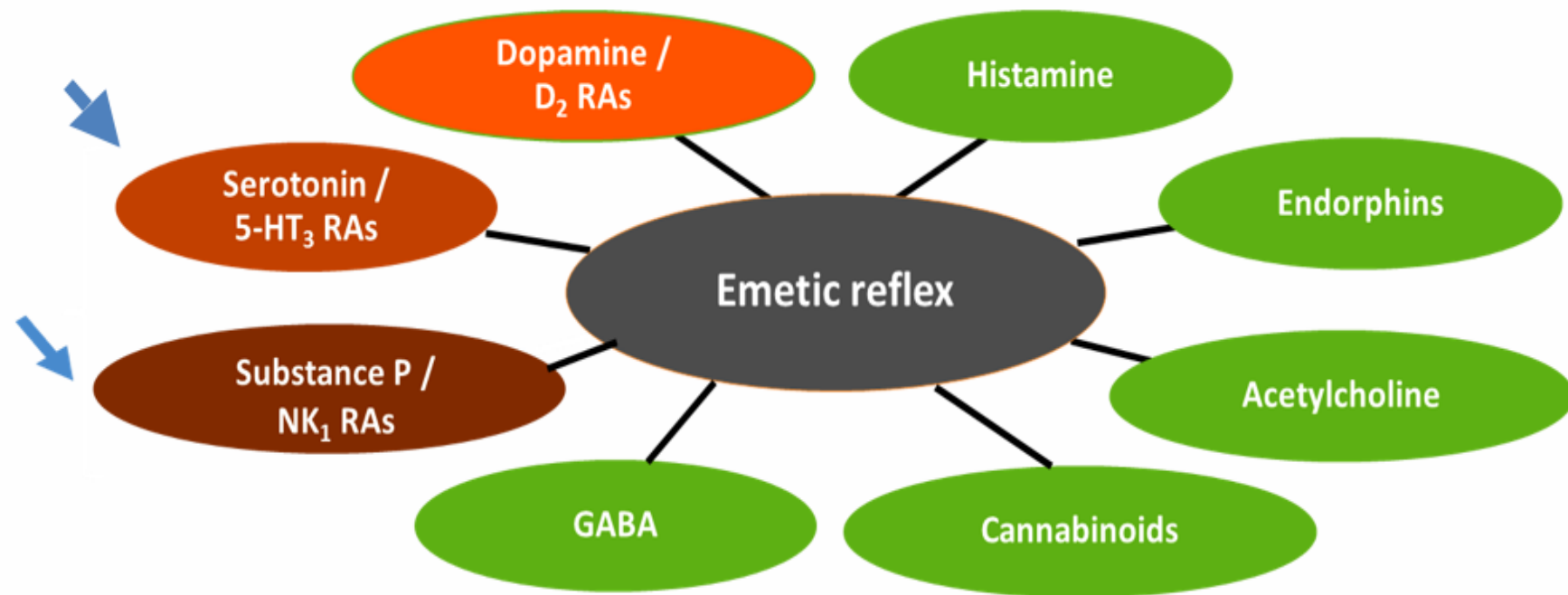
- Serotonin Type 3 Receptor Antagonists (5HT₃ RA)
- Neurokinin Receptor Antagonists (NK₁ RA)

Advantages: Active and few side-effects

Less Targeted Antiemetics

- Corticosteroids (typically Dexamethasone)
- Olanzapine

Disadvantages: Off-target side-effects



DA = dopamine; GABA = gamma-aminobutyric acid; NK = neurokinin

RAs = receptor antagonists

Fármacos usados en profilaxis de NAVIQ: Diferente índice terapéutico

Antagonistas de receptor 5-HT ₃	• 1ª generación (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron) • 2ª generación (palonosetron) > VM
Antagonistas de receptor NK ₁	• Aprepitant • Fosaprepitant
Corticoides	• Dexametasona
Antidopaminérgicos	Metoclopramida, fenotiazinas, butirofenonas
Otros	Benzodiacepinas, antihistamínicos, cannabis, olanzapina

Antagonistas 5-HT3: Setrones

- Eficacia similar para todos excepto Palonosetrón, que supera a los demás en la profilaxis de emesis **aguda y retardada** en **QME *** y en profilaxis de emesis **retardada** en **QAE***.
- Similar perfil de toxicidad: cefalea y estreñimiento, sobre todo.
- Las formulaciones **orales e intravenosas** tienen la misma eficacia
- **No** está demostrado que añadir anti 5-HT3 a la dexametasona mejore el control de emesis **retardada** (por lo tanto, limitarlos a la emesis **aguda**).

*QAE:Quimioterapia Altamente Emetógena
QME:Quimioterapia Moderadamente Emetógena

M.G. Kris:J Clin Oncol, 2006
Saito M et al. Lancet 2009

Antagonistas NK-1: Antineuroquininas

Antagonistas NK-1 en QAE.

Autor	Características	Resultado
Hesketh 2003	Estudio fase III 530 pacientes Aprepitant vs placebo en QAE	<u>Aprepitant</u> aumentó las respuestas completas globales (agudo-diferido), 52,3% vs 72,7%.
Poli-Bigelli 2003	Estudio fase III 569 pacientes Aprepitant vs placebo en QAE	Aprepitant aumentó las respuestas completas globales (agudo-diferido), 43,3% vs 62,7%.
Schmoll 2006	Estudio fase III. 489 pacientes Aprepitant vs placebo en QAE	Aprepitant aumento las respuestas completas globales, 61% vs 72%
Grunberg 2011	Estudio fase III. 2322 pacientes <u>Aprepitant vs fosapr. en QAE</u>	<u>Fosaprepitant</u> es no inferior a la formulación oral en respuestas completas 72,3 vs 71,9.

Hesketh.J Clin Oncol 2003; 21:4112.

Poli-Bigelli. Cancer 2003; 97: 3090.

Schmoll. Annals of Oncology 2006; 17:1000.

Grunberg 2011; 29:1495.

Antagonistas NK-1: Antineuroquininas

Antagonistas NK-1 en QME.

Autor	Características	Resultado
Warr 2005 Herrstedt 2005*	Estudio fase III 866 pacientes Aprepitant vs placebo en QME	Aprepitant aumentó las respuestas completas globales (agudo-diferido), 42% vs 51%. El beneficio se mantiene en ciclos posteriores*
Rapoport 2012	Estudio fase III 848 pacientes Aprepitant vs placebo en QME	Aprepitant aumentó las respuestas completas globales (agudo-diferido), 56,7% vs 68,7%.

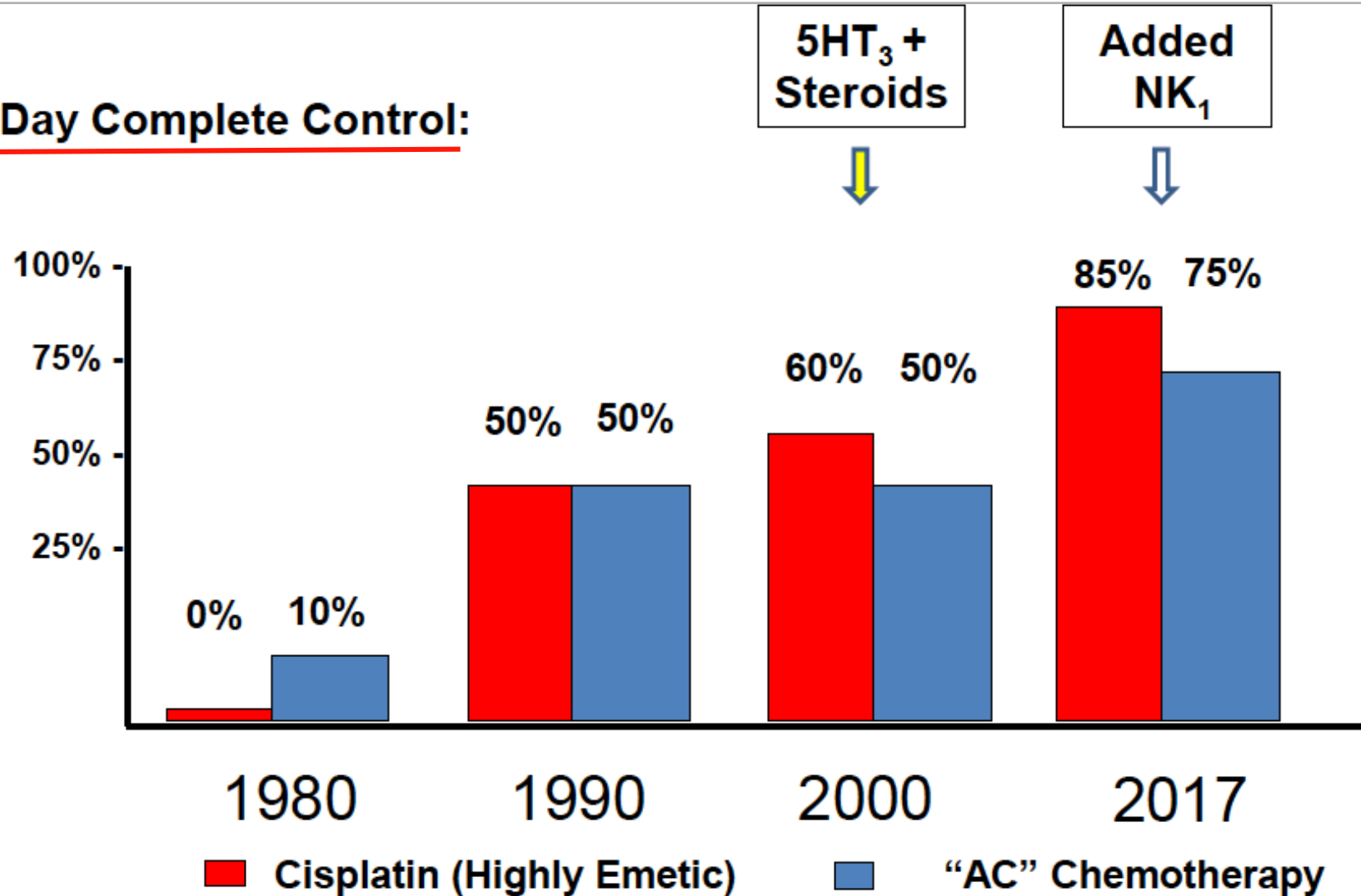
Warr. J Clin Oncol 2005; 23:2822.

Herrstedt. Cancer 2005; 104:1548.

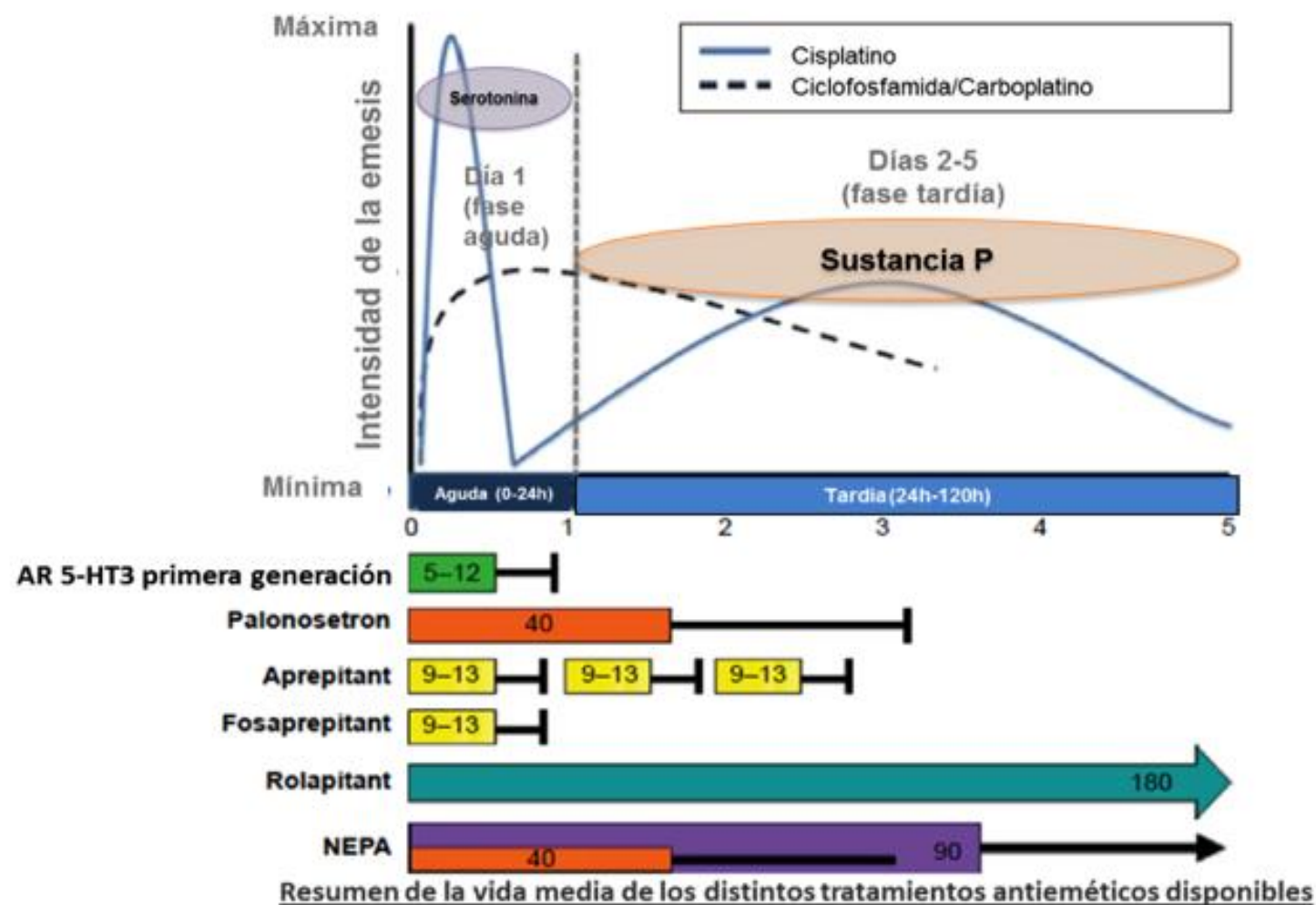
Rapoport . Support Care Cancer 2012; 18:423.

¿Qué aportan los anti-NK1 a los setrones?

5-Day Complete Control:



Secuencia temporal de la emesis y duración del efecto de los fármacos



Adaptado de Lorusso V, Karthaus M, Aapro M. Review of oral fixed-dose combination netupitant and palonosetron (NEPA) for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Future Oncol. 2015;11(4):565-577.

Nuevos fármacos para tratar las NAVIQ

- Rolapitant
 - NK₁ receptor antagonist with different metabolic pathway
- NEPA
 - Fixed-dose combination of netupitant (NK₁ receptor antagonist [NK₁RA]) + palonosetron (5HT₃ receptor antagonist [5HT₃RA])
- Olanzapine
 - A nonspecific neuroleptic agent
 - Clear antiemetic and antinausea activity
 - Questions persist regarding dose and role

Rolapitant

ALERTA

Según los estudios postautorización, la **forma inyectable** de rolapitant puede producir efectos adversos graves (**shock anafiláctico, anafilaxia**) y reacciones de hipersensibilidad durante la administración, reacciones no registradas en los ensayos clínicos que se realizaron con la formulación oral.

Rolapitant es un **antagonista selectivo y de largo tiempo de acción** del receptor de NK-1 ^{1,2}

WALTHAM, Mass. and ZUG, Switzerland, April 26, 2017 (GLOBE NEWSWIRE) -- TESARO, Inc. (NASDAQ:TSRO), an oncology-focused biopharmaceutical company, today announced that the European Commission (EC) has approved VARUBY® (oral rolapitant tablets) for the prevention of delayed nausea and vomiting associated with highly and moderately emetogenic cancer chemotherapy in adults. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is a frequent and debilitating, yet often preventable, side effect of chemotherapy.

- Rolapitant es **seguro y bien tolerado**, con una incidencia de efectos adversos similar cuando se compara con la del brazo control en los ensayos randomizados.
- Rolapitant **no tiene ninguna actividad sobre la función de CYP3A4⁴. (no precisa ajuste de dosis de corticoides)**
- Rolapitant es un **inhibidor de CYP2D6, BCRP y P-gp**; los pacientes tendrían que ser monitorizados si reciben fármacos que sean sustrato de CYP2D6, BCRP o P-gp y tengan una ventana terapéutica estrecha ⁵

1.-Duffy RA et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;102:95-100

2.-Wang X et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2017

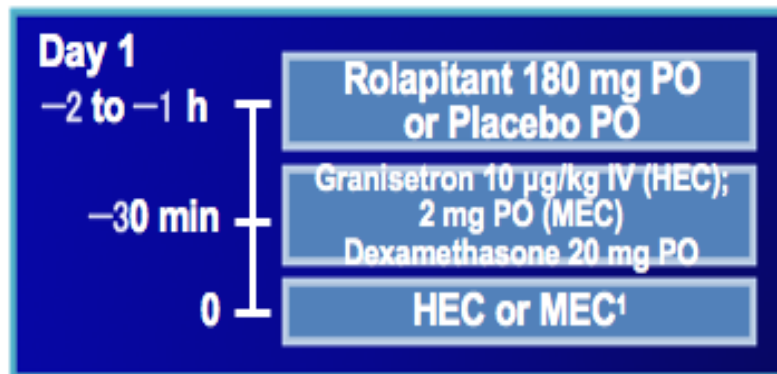
3.-. VARUBI™ (rolapitant) [prescribing Information]. Waltham, MA: TESARO, Inc; 2015. 2. Duffy RA et al. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;102:95-100.

4.- Schwartzberg L et al. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16;1071-8.

5.-Rapoport B et al. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16;1079-89

Estudios con rolapitant en fase 3: HEC1, HEC2 y MEC/AC

HEC1: N=532; HEC2: N=555;
MEC/AC: N=1369
1:1 Randomization



Dexamethasone 8 mg BID PO Days 2-4 (HEC
only); Granisetron Days 2-3 (MEC only)

Events of emesis and use of rescue
medication were recorded for 5 days

Up to 5
additional
cycles

- Dos estudios en **QAE** basada en **cisplatino**
- Un estudio en **QME** que incluye ambos tipos de régimen: “**MEC auténticos** y **AC** (about 50/50 split).”
- Un estudio **fase II** randomizado controlado con placebo con 4 dosis diferentes; la dosis de 180 mg fue la usada en los **fase III**, incluidos los estudios multi-ciclo y de seguridad

BID=Twice daily, PO=Oral, HEC=cisplatin ≥ 60 mg/m².

MEC=cyclophosphamide IV (<1500 mg/m²), doxorubicin, epirubicin, carboplatin, idarubicin, ifosfamide, irinotecan, daunorubicin, cytarabine IV (>1 g/m²).

Schwartzberg L et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:1071-8. Rapoport B et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:1079-89.

NEPA

NEPA (Akynzeo®): combinación oral fija de **netupitant**, -un nuevo antagonista del receptor NK_1 altamente selectivo- y **palonosetrón**, -un antagonista del receptor $5-HT_3$ ⁴⁻⁵- clínicamente superior*¹⁻³ y con un perfil farmacológico diferente.

AKYNZEO®

PALONOSETRÓN
Antagonista del receptor $5-HT_3$ recomendado por las guías^{2,3}

NETUPITANT
Nuevo antagonista del receptor NK_1 de acción prolongada^{7,8}



- Acción antagonista del receptor $5-HT_3$ ¹
- Exclusiva inhibición cruzada – inhibe la respuesta mediada por la sustancia P relacionada con la emesis tardía¹
- Las Guías NCCN 2015 consideran que Palonosetrón es superior a otros antagonistas $5-HT_3$ en la prevención de la emesis asociada a QME, particularmente en la fase retardada⁴

- Potente antagonista selectivo del receptor NK_1 ^{7,8}
- Antagonista del receptor de acción prolongada que actúa sobre las NaVIQ tardías^{7,8}

Indicado para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino y para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia oncológica moderadamente emetógena.

1. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014; 5(722):26–37.
2. AKYNZEO® (netupitant/palonosetrón HCl) capsules. Summary of Product Characteristics.
3. Basch E et al. J Clin Oncol. 2011; 29:4189–4198.
4. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V1.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2016 Feb 1;34(4):381-6. Available at: <http://www.instituteforquality.org/antiemetics-asco-clinical-practice-guideline-update>
6. Rojas C et al. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(2):362–368.
7. Spinelli T et al. J Clin Pharmacol. 2014; 54(1):97–108.
8. Rizzi A et al. Peptides. 2012; 37:86–97.

Resumen del programa de desarrollo clínico del NEPA

Área de investigación principal:

Prevención de NaVIQ agudos y tardíos asociados con la **quimioterapia altamente y moderadamente emetógena (QAE y QME).**

Ensayos clínicos pivotaes		
1	2	3
QAE: NETU 07-07 (estudio de superioridad en fase II de NEPA + DEX frente a Palo oral + DEX, N = 694; búsqueda de dosis) ¹	QME: NETU 08-18 (estudio de superioridad en fase III de NEPA + DEX frente a Palo oral + DEX, N = 1455) ²	Estudio de seguridad en QAE/ QME: NETU 10-29 (estudio de seguridad en fase III de NEPA + DEX frente a PALO + DEX, N = 413) ³

Todos los estudios son multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, con un grupo control de tratamiento activo.

1. Hesketh PJ et al. Ann Oncol. 2014;25:1340-6

2. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25:1328-33.

3. Gralla R, et al. Ann Oncol. 2014;25:1333-9.

Olanzapina como antiemético

- Olanzapine is an antipsychotic agent available orally
- Phase II and phase III trials have indicated antiemetic activity
 - Methodologic issues have troubled most trials
- Side effects include sedation at a higher level than with other agents
- Affects a variety of neurotransmitter receptors
 - Different than most modern antiemetics
 - Implications: possible benefit with broader spectrum...but potential of more side-effects
- Olanzapine presents a new dilemma:
 - For the first time in 3 decades, we need to choose between antiemetic efficacy and side effects

⁵ Navari et al. *N Engl J Med* 2016

Olanzapine as an Antiemetic - Overview and Issues -

- What is its role?:
 - As the 4th drug in a combination¹ ? or
 - Initial therapy as a replacement for an NK₁RA² ? or
 - For patients who have not done well during the prior cycle?
- What is the dose?:
 - 10 mg per day (US trials)¹, 5 mg per day (Japanese trial)³
- What is the schedule?:
 - Daily for 4 days¹?
 - We are studying just 1 dose at bedtime on the evening following chemotherapy

Recomendaciones de NCCN/ASCO/MASCC/ESMO para la EMESIS AGUDA

Emetic risk groups		Antiemetics					
High (non-AC)	5-HT ₃ RA	+	DEX	+	NK ₁ RA	±	OLA*
High: anthracycline + cyclophosphamide (AC) ^a	5-HT ₃ RA	+	DEX	+	NK ₁ RA	±	OLA*
Carboplatin ^b	5-HT ₃ RA	+	DEX	+	NK ₁ RA		
Moderate ^c	5-HT ₃ RA ^d	+	DEX	±	OLA*		
Low	5-HT ₃ RA	OR	DEX	OR	DRA ^e		
5-HT ₃ RA = serotonin receptor antagonist	DEX = dexamethasone	NK ₁ RA= neurokinin 1 receptor antagonist		PALO = palonosetron		DRA = dopamine receptor antagonist	OLA = Olanzapina

* The addition of OLA is recommended in HEC by ASCO, is one possible option in HEC and MEC by NCCN and only when nausea is an issue by MASCC/ESMO

^a If an NK₁ RA is not available for AC chemotherapy, palonosetron is the preferred 5-HT₃ RA for MASCC/ESMO.

^b Carboplatin is considered as "high-MEC" by ASCO and MASCC/ESMO, and reclassified as HEC by NCCN an NK₁ RA should be added in all cases.

^c An NK₁ RA is recommended as option in MEC for selected patients with additional risk factors or who have failed previous therapy with 5-HT₃ antagonist plus steroid by NCCN.

^d Palonosetron and granisetron extended-release injection formulation are the preferred 5-HT₃ RAs in MEC regimens without an NK₁ RA by NCCN.

^e Not for ASCO.

Recomendaciones de NCCN/ASCO/MASCC/ESMO para la EMESIS RETARDADA

Emetic risk groups	Antiemetics				
High (non-AC)	NK ₁ RA ^a	+	DEX	±	OLA*
High: anthracycline + cyclophosphamide (AC)	NK ₁ RA ^a	±	DEX**	±	OLA*
Carboplatin ^b	NK ₁ RA ^a	±	DEX**	±	OLA*
Moderate ^c			DEX	±	OLA*
Low		-			

^a NK1 RA (aprepitant 80 mg) only if aprepitant 125 mg was used on Day 1. Other NK1 RAs, netupitant, rolapitant, aprepitant 165 mg or fosaprepitant 150 mg do not need repeat doses.

^{*} The addition of OLA is recommended in HEC by ASCO, is one possible option in HEC and MEC by NCCN and only when nausea is an issue by MASCC/ESMO.

^{**} DEX is recommended in AC by NCCN and, If APR on D1, APR or DEX by MASCC/ESMO.

^b Carboplatin: DEX is recommended only by NCCN over AUC ≥4

^c Only for regimens with known delayed CINV potential by MASCC/ESMO and ASCO.

Recomendaciones SEOM para antiemesis en QAE

Recomendaciones para el control de NaVIQ			
Grupo de riesgo emetógeno	Opción	Prevención en la fase aguda DÍA 1	Prevención en la fase tardía DÍAS 2,3 y 4
Elevado y combinaciones con AC (>90%)	A	AR 5-HT ₃ * + AR NK ₁ + DEX	(AR NK ₁ **) + DEX
	B	NEPA + DEX	DEX
	C	Olanzapina + palonosetrón + DEX	Olanzapina

*Se recomienda palonosetrón debido a su superioridad en el control de la emesis tardía.

**Cuando se administra aprepitant el día 1, administrar aprepitant días 2 y 3.

QAE: quimioterapia altamente emetógena;
NEPA: netupitant + palonosetrón.

Recomendaciones SEOM para antiemesis en QME

Recomendaciones para el control de NaVIQ

Grupo de riesgo emetógeno	Opción	Prevención en la fase aguda DÍA 1	Prevención en la fase tardía DÍAS 2 y 3
<u>Moderado con carboplatino</u>	A	AR 5-HT ₃ * + DEX ± AR NK ₁ ⁺	Si no AR NK ₁ : DEX Si APR 125mg día 1: APR 80 mg D2 y D3 Si no APR: Nada
	B	NEPA + DEX ⁺	Nada
Resto de riesgo moderado (30-90%)	A	AR 5-HT ₃ * + DEX ± AR NK ₁	DEX [#] Alternativa: AR 5-HT ₃ + OLA [#]
	B	NEPA + DEX	DEX [#] Alternativa: AR 5-HT ₃ + OLA [#]
	C	Olanzapina + palonosetrón + DEX	OLA

*Se recomienda palonosetrón debido a su superioridad.

⁺ Para carboplatino, algunas guías recomiendan utilizar triple terapia.

[#] Administrar dexametasona o AR 5-HT₃ + OLA para esquemas con potencial de emesis retardada; no como tratamiento de rutina.

QME: quimioterapia moderadamente emetógena; NEPA: netupitant + palonosetrón

Recomendaciones SEOM para antiemesis en QT de BAJO/MÍNIMO riesgo emetógeno

Recomendaciones para el control de NaVIQ		
Grupo de riesgo emetógeno	Prevención en la fase aguda DÍA 1	Prevención en la fase tardía DÍAS 2 y 3
Bajo 10-30%	DEX o ARD (metoclopramida) o AR 5-HT3	No profilaxis de rutina
Mínimo <10%	No profilaxis de rutina	No profilaxis de rutina

Si un paciente experimenta NaVIQ, se debe considerar, para los ciclos siguientes de QT, el tratamiento antiemético de siguiente nivel.

Antiemesis recomendada en otras situaciones

QT de MÚLTIPLES DÍAS

Debe considerarse: vía de administración, duración de la acción de los AR 5- HT3, dosificación o los factores de riesgo individual.

QAE y QME: AR 5-HT3 + DEX (fase aguda) y DEX (fase tardía).

Si no se considera un NK1, **palonosetrón** es el AR 5HT3 de elección. En **QAE** puede considerarse la adición de un **AR NK1**.

NaVIQ REFRACTARIA y TTO. RESCATE

Ajustar el régimen como si se tratara de un **grupo de alto riesgo**.

Algunos pacientes pueden requerir utilizar otros tratamientos con MoA diferentes: **lorazepam, alprazolam, olanzapina, proclorazina o haloperidol**.

Olanzapina ha demostrado superioridad a metoclopramida en un estudio reciente.

NaVIQ ANTICIPATORIOS

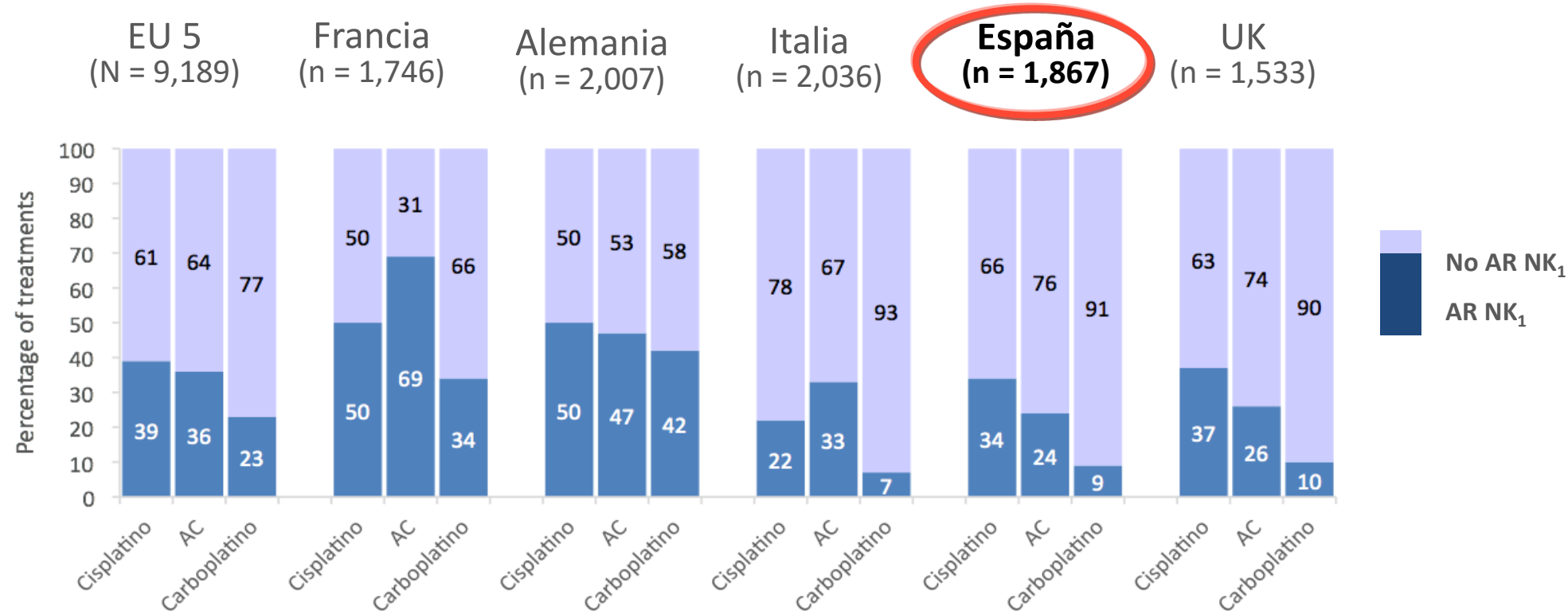
La mejor manera de prevenirlos es **el mejor control posible de las NaVIQ en fase aguda y tardía**.

Terapias **conductuales o hipnosis** (NEII GR B) o **benzodiacepinas** (NEII GR A) se pueden utilizar para tratar las NaVIQ anticipatorios.

QT: quimioterapia; QAE: quimioterapia altamente emetógena; QME, quimioterapia moderadamente emetógena; NE: nivel de evidencia

SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). Clin Transl Oncol. 2016 Dec;18(12):1237-1242.

Uso de anti- NK1 en 5 países europeos



- En general, el uso de la AR NK1 es bajo en los cinco países de la UE:
 - Los AR NK1 se prescriben con mayor frecuencia en Francia y Alemania, y su uso es más reducido en España, Reino Unido e Italia.
- Los AR NK1 se utilizan sobre todo para regímenes de tratamiento con cisplatino en Alemania, Reino Unido y España, y en la configuración de CA en Francia e Italia.
- Los AR NK1 se prescriben en ≤10% de los tratamientos basados en carboplatino en Italia, España y el Reino Unido.

¿Seguimos las recomendaciones clínicas en antiemesis?

¿Tiene importancia clínica seguirlas?

Efecto del tratamiento antiemético acorde con recomendaciones clínicas en NAVIQ: resultados globales, en la fase aguda y diferida.

Estudio clínico del Registro Paneuropeo de Emesis (PEER)

Grado de **adhesión** a las **recomendaciones clínicas** para el tratamiento antiemético según el **grado de emetogenicidad** de la quimioterapia y las **fases de la emesis**.

Data with Adherence

- Prospective, observational, multicenter study in patients with solid tumors receiving HEC or MEC
- Two cohorts:
 - Guideline-consistent (GC), n = 287
 - Guideline-inconsistent (GI), n = 704
- GC had higher rates of:
 - Complete response: 60% vs. 51%; p = 0.008
 - No emesis: 63% vs. 59% (NS)
 - No nausea: 48% vs. 41% (NS)
 - No CINV: 43% vs. 34%; p = 0.016

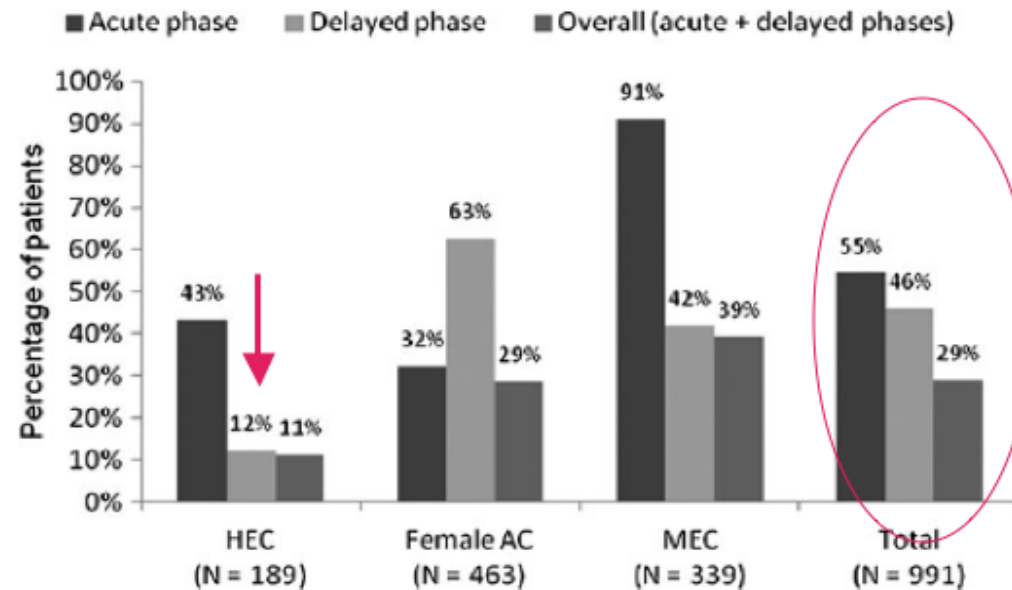


Figure 1. Prevalence of guideline-consistent CINV prophylaxis (GCCP) for cycle 1 single-day chemotherapy, by emetogenicity of chemotherapy and for the total study population. For the overall study period, patient assignment to the GCCP cohort was based on guideline consistency during both acute and delayed phases (0–120 h post-chemotherapy). AC, anthracycline plus cyclophosphamide; HEC, highly emetogenic chemotherapy; MEC, moderately emetogenic chemotherapy.



¡Muchas gracias por vuestra atención!

Eskerrik asko