

19^{as} Jornadas HITOS
ONCOLÓGICOS: LO MEJOR
DE 2024

MADRID 20 - 21 NOVIEMBRE 2024



TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO: NUEVAS COMBINACIONES

Javier Soto Alsar

Oncología Médica – HGU Gregorio Marañón

Unidad de Tumores Digestivos, Neuroendocrinos y Trombosis Asociada al Cáncer

¿POR QUÉ HABLAR DE ANTIÉMESIS?

- Efecto adverso más temido por los pacientes.
- Es uno de los EA más frecuentes en el paciente oncológico (incidencia de hasta el 80% antes del desarrollo de los nuevos fármacos antieméticos).
- Efectos deletéreos importantes: disminución de calidad de vida, ajuste de dosis, desnutrición...
- Control subóptimo en una parte no despreciable de los pacientes.
- Frecuentemente infradiagnosticado/subestimado por parte del personal sanitario.

MALA ADHERENCIA A LAS GUÍAS CLÍNICAS

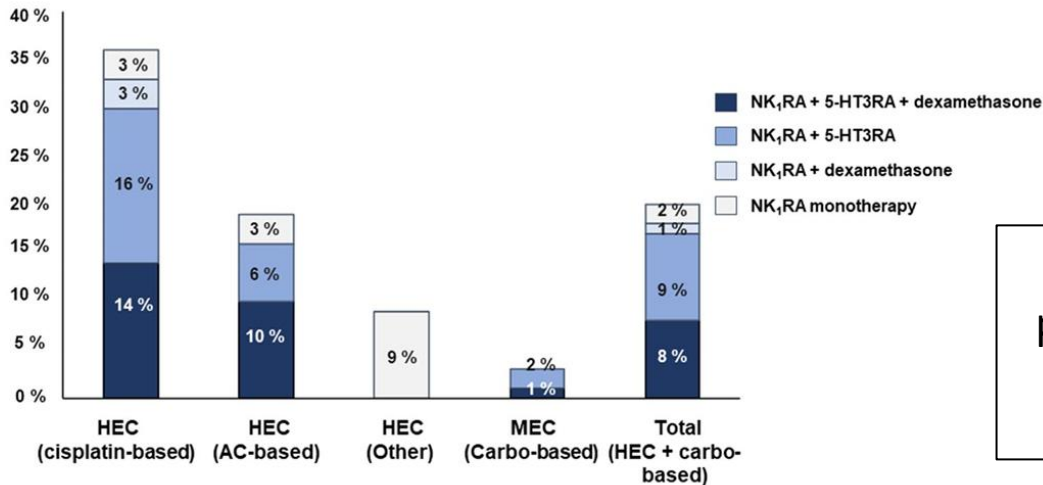
Clinical and Translational Oncology (2021) 23:2155–2162
<https://doi.org/10.1007/s12094-021-02623-8>

RESEARCH ARTICLE



Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the real-world setting in Spain

Y. Escobar Álvarez¹ · J. De Castro Carpeño² · D. Bell³ · A. Drago³ · A. Franceschetti



TOTAL: 34,649 5,100 4,258 29,111 73,118

- 73 oncólogos
- 73.118 pacientes
- 36% recibieron HEC

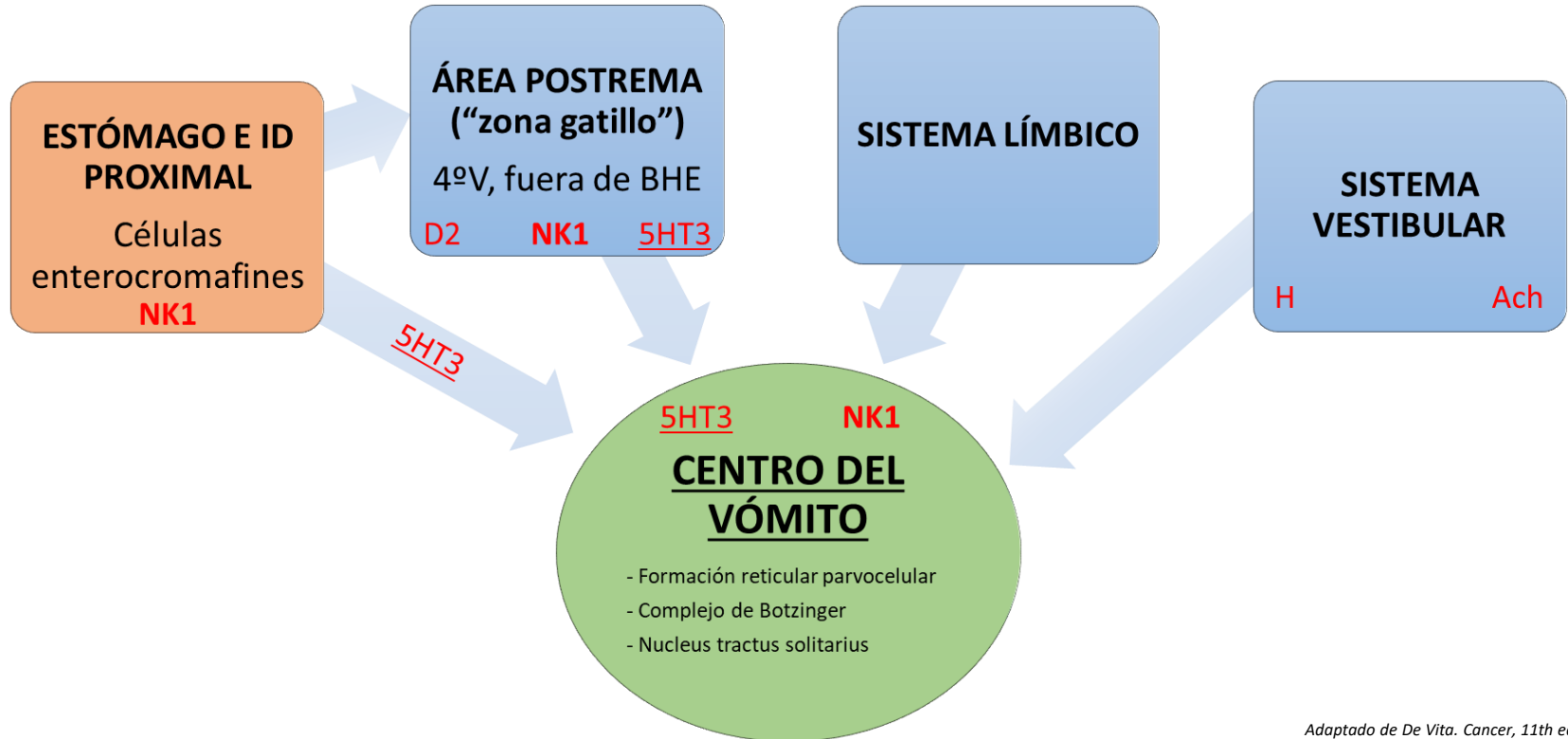
Sólo un 8% del total de los pacientes recibió el tratamiento recomendado en guías

IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN



Sufrir un evento de NaVIQ durante el primer ciclo es un factor determinante para sufrirlo también en los ciclos siguientes, aumentando las probabilidades de NaVIQ en 6,5 veces durante el ciclo 2 y 14 veces en el ciclo 3.¹

FISIOPATOLOGÍA



FISIOPATOLOGÍA

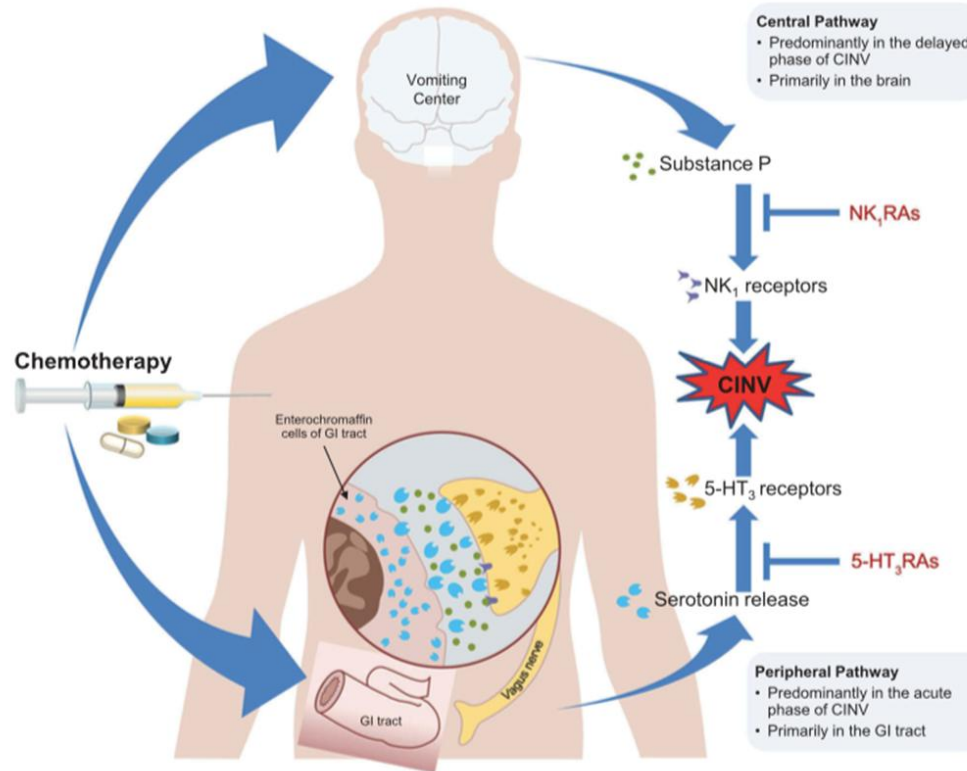
NEUROTRANSMISORES: más de 30 implicados.

Receptores de dopamina: **D2**

Receptores de serotonina: **5HT3**

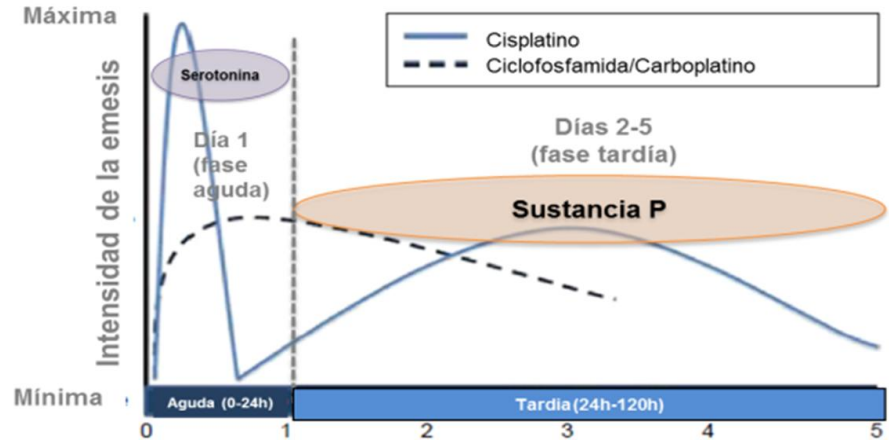
Receptores de sustancia P: **NK1**

FISIOPATOLOGÍA



TIPOS DE EMESIS

1. **Aguda:** <24h tras QT.
2. **Tardía/diferida:** 24-120h tras QT.
3. **Anticipatoria/psicógena.** Previo a QT.
4. **Incidental-episódica:** >120h tras QT.



FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

ALTO ÍNDICE TERAPÉUTICO: **Corticoides (dexametasona).**

- Mecanismo de acción desconocido (acción antiinflamatoria/inhibición de prostaglandinas).
- Eficacia probada en múltiples estudios randomizados.
- Eficaz para emesis aguda y diferida.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

ALTO ÍNDICE TERAPÉUTICO: Antagonistas de receptores de 5HT3 (5HT3 RA).

- Primera generación: ondansetrón, granisetron.
 - Sin diferencias en la prevención de la emesis aguda (Vm 5-12h).
 - Efectos adversos: cefalea, estreñimiento, somnolencia, elevación transaminasas, alargamiento QTc.
- Segunda generación: palonosetrón.
 - Vida media más prolongada (40h).
 - Prevención de la emesis aguda y diferida.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

ALTO ÍNDICE TERAPÉUTICO: Antagonistas de receptores de NK1 (NK1 RA).

	Vía	Posología	Vida media	Inhibidor CYP3A4
Aprepitant	VO	3 días	9-13h	Sí
Fosaprepitant (profármaco)	IV	Día 1	11h	Sí
Netupitant*	VO	Día 1	88h	Sí
Rolapitant	VO	Día 1	180h	No

Reducción dosis DXM

* NEPA (netupitant/palonosetrón): dosis única VO, sinergismo.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

ALTO ÍNDICE TERAPÉUTICO: **Olanzapina.**

- Antagonista de receptores de dopamina, serotonina, muscarínicos colinérgicos e histamina.
- Eficacia en la prevención de emesis aguda, diferida y psicógena.
- Dosis con mayor evidencia: 10mg.
- Efectos secundarios: aumento de peso, somnolencia.

ORIGINAL ARTICLE

Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Rudolph M. Navari, M.D., Rui Qin, Ph.D., Kathryn J. Ruddy, M.D., Heshan Liu, Ph.D., Steven F. Powell, M.D., Madhuri Bajaj, M.D., Leah Dietrich, M.D., David Biggs, M.D., Jacqueline M. Lafky, M.S., and Charles L. Loprinzi, M.D.

Table 2. Primary End Point According to Study Group.

Variable	Olanzapine (N = 192)	Placebo (N = 188)	Total (N = 380)	P Value ^a	Adjusted P Value [†]
number/total number (percent)					
0–24 hr after chemotherapy					
No nausea	135/183 (73.8)	82/181 (45.3)	217/364 (59.6)	<0.001	0.002
Nausea	48/183 (26.2)	99/181 (54.7)	147/364 (40.4)		
25–120 hr after chemotherapy					
No nausea	75/177 (42.4)	45/177 (25.4)	120/354 (33.9)	0.001	0.002
Nausea	102/177 (57.6)	132/177 (74.6)	234/354 (66.1)		
0–120 hr after chemotherapy					
No nausea	66/177 (37.3)	39/178 (21.9)	105/355 (29.6)	0.002	0.002
Nausea	111/177 (62.7)	139/178 (78.1)	250/355 (70.4)		

Objetivo primario: prevención émesis (aguda y tardía)

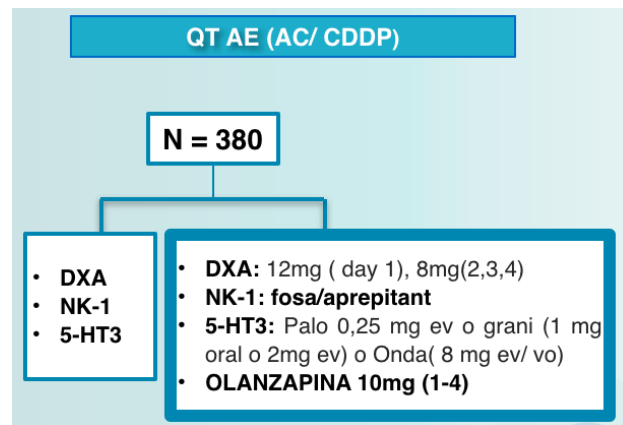


Table 3. Complete Response According to Study Group.*

Complete Response	Olanzapine (N = 192)	Placebo (N = 188)	Total (N = 380)	Odds Ratio†	P Value‡	Adjusted P Value§
number/total number (percent)						
0–24 hr after chemotherapy				0.30		
No	26/182 (14.3)	64/181(35.4)	90/363 (24.8)			
Yes	156/182 (85.7)	117/181 (64.6)	273/363 (75.2)		<0.001	<0.001
25–120 hr after chemotherapy				0.55		
No	54/163 (33.1)	80/168 (47.6)	134/331 (40.5)			
Yes	109/163 (66.9)	88/168 (52.4)	197/331 (59.5)		0.007	0.007
0–120 hr after chemotherapy				0.39		
No	59/162 (36.4)	101/170 (59.4)	160/332 (48.2)			
Yes	103/162 (63.6)	69/170 (40.6)	172/332 (51.8)		<0.001	<0.001

Objetivo secundario: RC (no vómitos, no medicación de rescate).

Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Hironobu Hashimoto, Masakazu Abe, Osamu Tokuyama, Hideaki Mizutani, Yosuke Uchitomi, Takuhiro Yamaguchi, Yukari Hoshina, Yasuhiko Sakata, Takako Yanai Takahashi, Kazuhisa Nakashima, Masahiko Nakao, Daisuke Takei, Sadamoto Zenda, Koki Mizukami, Satoru Iwasa, Michiru Sakurai, Noboru Yamamoto, Yuichiro Ohe

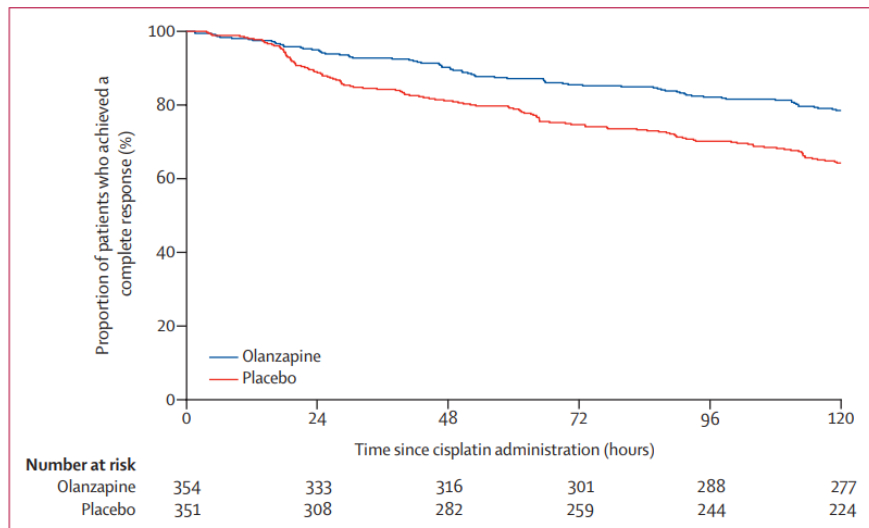


Figure 2: Kaplan-Meier plot showing time to treatment failure for olanzapine and placebo

	Olanzapine (n=355)			Placebo (n=351)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Constipation	32 (9%)	19 (5%)	1 (<1%)	21 (6%)	16 (5%)	0
Hiccups	31 (9%)	4 (1%)	0	19 (5%)	2 (1%)	0
Somnolence	137 (39%)	15 (4%)	1 (<1%)	103 (29%)	13 (4%)	0
Insomnia	15 (4%)	2 (1%)	0	22 (6%)	4 (1%)	0
Dizziness	28 (8%)	1 (<1%)	0	11 (3%)	0	0
Dry mouth	73 (21%)	1 (<1%)	0	32 (9%)	0	0

Table 3: Treatment-related adverse events in the safety population

Possible menor tasa de EAs que 10mg

Limitaciones:

- Población asiática.
- Solo QT basada en cisplatino.
- No comparación frente a olanzapina 10mg.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

BAJO ÍNDICE TERAPÉUTICO.

- Antidopaminérgicos: metoclopramida, domperidona, haloperidol.
 - Metoclopramida a dosis altas bloquea los receptores 5-HT₃.
 - Efectos adversos: irritabilidad, insomnio, fatiga, reacciones extrapiramidales.
- Benzodiacepinas: lorazepam.
 - Utilidad en emesis anticipatoria.
 - Coadyuvante en emesis refractaria.
- Cannabinoides: dronabinol.

EVALUACIÓN DEL RIESGO EMETÓGENO

Factores *DEPENDIENTES* DEL PACIENTE.

- Pacientes jóvenes (<50 años).
- Sexo femenino.
- Consumo de alcohol bajo o nulo.
- Alteraciones psicológicas: ansiedad.
- Expectativas del paciente respecto a la emesis.
- Mal descanso nocturno.
- Radioterapia concomitante.
- Antecedentes de emesis en tratamientos QT previos.
- Antecedentes de cinetosis o emesis gravídica.
- Mal estado general del paciente, deshidratación.
- Medicación concomitante: opioides.
- Tumor: obstrucción intestinal, mtx SNC sintomáticas.

CINV Risk Assessment

CINV Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting

Updated per the 2023 MASCC/ESMO Guidelines, this tool estimates your patient's risk for CINV. CINV can be prevented with the correct antiemetic drug combination.

☒ I declare that I am a HealthCare professional.

Get Started

This educational tool is derived from a number of published references and is based on MASCC emetogenicity classification (Jordan, et al. 2017). The tool was developed from 1188 patients who received 4187 cycles of chemotherapy. It has undergone internal validation and it has to be prospectively validated in a new sample of patients. The health information contained herein is provided for educational purposes only and is not meant to be a substitute for the advice of other healthcare professionals. All decisions regarding patient care must be made with a healthcare professional considering the unique characteristics of the patient. <https://academic.oup.com/annals/article/30/4/1200/3116572>

© 2024 Helsinn

EVALUACIÓN DEL RIESGO EMETÓGENO

POTENCIAL EMETÓGENO DEL TRATAMIENTO.

ALTO

Riesgo en casi todos los pacientes (>90%)

MODERADO

Riesgo en 30-90% de los pacientes

BAJO

Riesgo en 10-30% de los pacientes

MÍNIMO

Menos del 10% en riesgo

EVALUACIÓN DEL RIESGO EMETÓGENO

POTENCIAL EMETÓGENO DEL TRATAMIENTO.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2024 Antiemesis

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

EMETOGENIC POTENTIAL OF PARENTERAL ANTICANCER AGENTS

LEVEL	AGENT
High emetic risk (>90% frequency of emesis) ^a	• AC combination defined as any chemotherapy regimen that contains an anthracycline and cyclophosphamide • Carboplatin AUC ≥4 • Carmustine >250 mg/m² • Cisplatin • Cyclophosphamide >1500 mg/m² • Dacarbazine • Doxorubicin ≥60 mg/m² • Epirubicin >90 mg/m² • <u>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki</u> • Ifosfamide ≥2 g/m² per dose • Mechlorethamine • Melphalan ≥140 mg/m² • <u>Sacituzumab govitecan-hziy</u> • Streptozocin
Moderate emetic risk (>30%–90% frequency of emesis) ^a	• Aldesleukin >12–15 million IU/m² • Amifostine >300 mg/m² • Bendamustine • Busulfan • Carboplatin^b AUC <4 • Carmustine^b ≤250 mg/m² • Clofarabine • Cyclophosphamide^b ≤1500 mg/m² • Cytarabine >200 mg/m² • Dactinomycin^b • Daunorubicin^b • Dinutuximab • Doxorubicin^b <60 mg/m² • Dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin • Epirubicin^b ≤90 mg/m² • Idarubicin^b • Ifosfamide^b <2 g/m² per dose • Irinotecan^b • Irinotecan (liposomal) • Lurbinectedin • Melphalan <140 mg/m² • Methotrexate^b ≥250 mg/m² • Mirvetuximab soravtansine-gynx • Naxitamab-gqgk • Oxaliplatin^b • Romidepsin • Temozolomide • Trabectedin^b



ADC mismo riesgo
emetógeno que HEC

Table framework is based on the emetogenicity classifications described in the following publications: Hesketh PJ, et al. J Clin Oncol 1997;15:103-109. Grunberg SM, et al. Support Care Cancer 2011;19:S43-S47.

EVALUACIÓN DEL RIESGO EMETÓGENO

POTENCIAL EMETÓGENO DEL TRATAMIENTO.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2024 Antiemesis

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

EMETOGENIC POTENTIAL OF ORAL ANTICANCER AGENTS

LEVEL	AGENT			
Moderate to high emetic risk ^a (≥30% frequency of emesis): Prophylaxis required on days of oral anticancer agent administration	• Azacitidine^w • Busulfan ≥4 mg/day • Ceritinib • Cyclophosphamide ≥100 mg/m²/day	• Fedratinib • Lomustine (single day) • Midostaurin • Mitotane	• Selinexor^x • Temozolomide >75 mg/m²/day	
Moderate to high emetic risk ^{a,v} (≥30% frequency of emesis): As needed (PRN) dosing is <i>initially</i> appropriate on days of oral anticancer agent administration	• <u>Adagrasib</u> • <u>Avapritinib</u> • <u>Binimetinib</u> • Bosutinib >400 mg/day • <u>Cabozantinib</u>	• <u>Crizotinib</u> • <u>Dabrafenib</u> • <u>Elacestrant</u> • Enasidenib • <u>Encorafenib</u>	• Estramustine • Etoposide • <u>Imatinib >400 mg/day</u> • <u>Lenvatinib >12 mg/day</u>	• <u>Niraparib</u> • <u>Olaparib</u> • Procarbazine • <u>Rucaparib</u>

Table framework is based on the emetogenicity classifications described in the following publications: Hesketh PJ, et al. J Clin Oncol 1997;15:103-109. Grunberg SM, et al. Support Care Cancer 2011;19:S43-S47.

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO



SPECIAL ARTICLE

2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting

J. Herrstedt^{1,2}, R. Clark-Snow³, C. H. Ruhlmann^{4,5}, A. Molassiotis⁶, I. Olver⁷, B. L. Rapoport^{8,9}, M. Aapro¹⁰, K. Dennis¹¹, P. J. Hesketh¹², R. M. Navari¹³, L. Schwartzberg¹⁴, M. L. Affronti^{15,16}, M. A. Garcia-Del-Barrio^{17,18}, A. Chan¹⁹, L. Celio²⁰, R. Chow²¹, M. Fleury²², R. J. Gralla²³, R. Giusti²⁴, F. Jahn²⁵, H. Iihara²⁶, E. Maranzano²⁷, V. Radhakrishnan²⁸, M. Saito²⁹, P. Sayegh³⁰, S. Bosnjak³¹, L. Zhang³², J. Lee³³, V. Ostwal³⁴, T. Smit⁸, A. Zilic³¹, K. Jordan^{35,36} & F. Scotté^{37*}, on behalf of the participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference 2022*

NOVEDADES GUÍAS ESMO-MASCC 2023 VS 2019

- **HEC**

- Regímenes ahorradores de dexametasona.
- Uso de olanzapina.

- **MEC**

- Carboplatino: recomendaciones dependientes de dosis.
- Oxaliplatino: recomendaciones dependientes de FR demográficos.
- Nuevos agentes moderadamente emetógenos (ADC).
- Regímenes ahorradores de dexametasona.
- Uso de olanzapina.

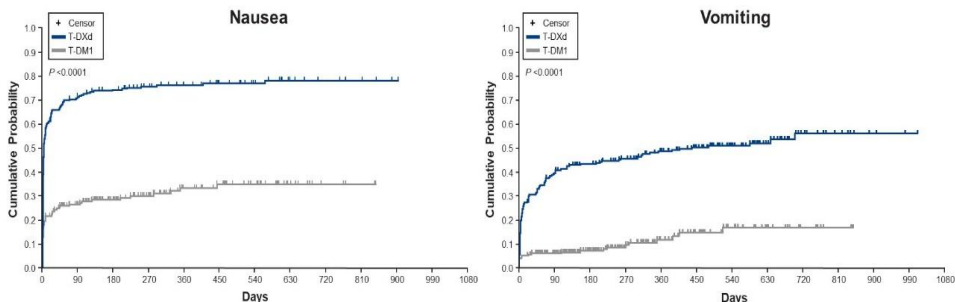
TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO FASE AGUDA

EMETIC RISK GROUP			ANTIEMETICS				
High Non-AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁	+	OLZ
High AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁	+	OLZ
Moderate Carboplatin ≥ AUC 5 Oxaliplatin women ≤ 50 years	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁		
Moderate (other than above)	5-HT ₃	+	DEX				
Low	5-HT ₃	OR	DEX	OR	DOP		
Minimal	No routine prophylaxis						
5-HT ₃ = serotonin ₃ receptor antagonist		DEX = DEXAMETHASONE		NK ₁ = neurokinin ₁ receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or oral or i.v. NEPA (combination of netupitant and palonosetron)		OLZ = OLANZAPINE	
						DOP = dopamine receptor antagonist	

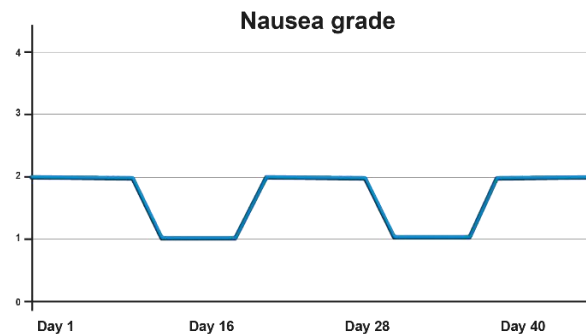
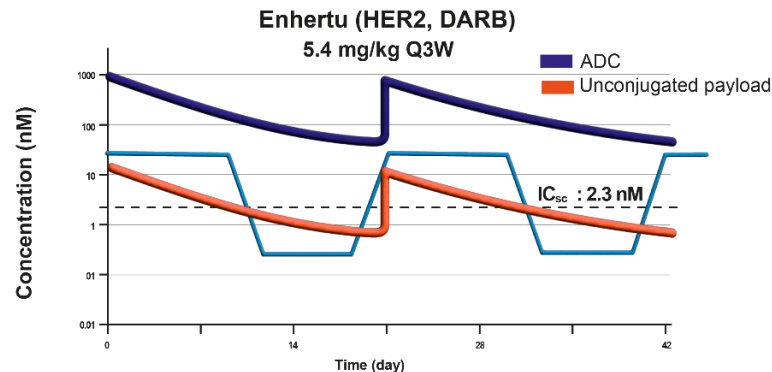
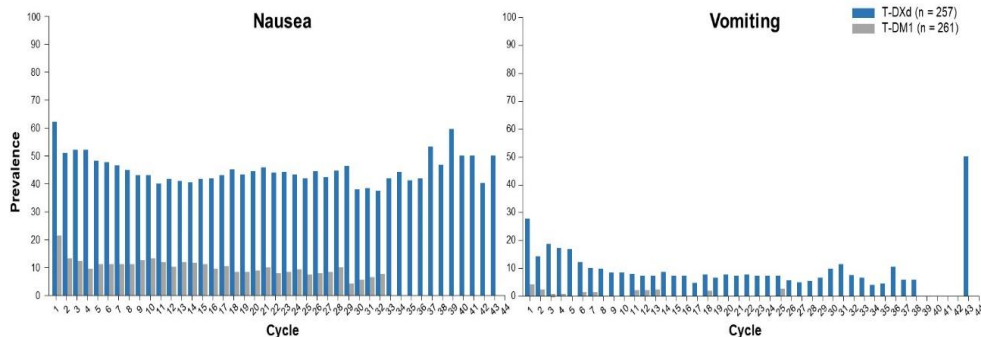
RIESGO EMETÓGENO DE LOS ADCs

DESTINY-Breast03: Safety Update DCO Sept 7, 2021

Time to First Occurrence of Nausea and Vomiting



Prevalence of Nausea and Vomiting

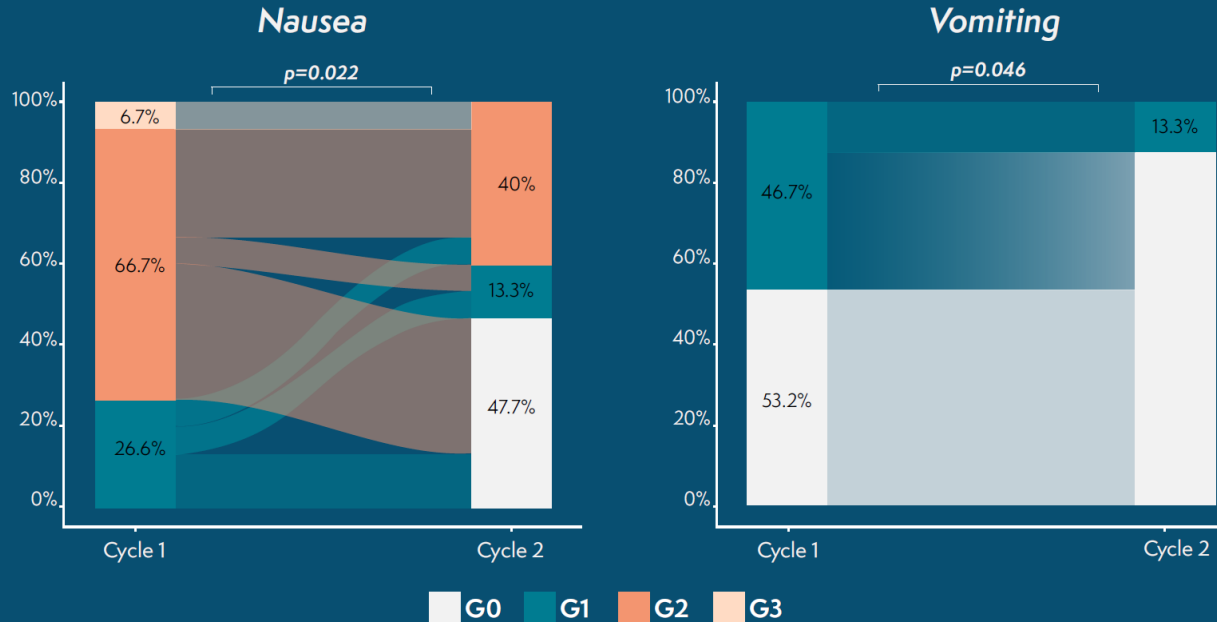


1. Bianchini G. et al. *Cancers (Basel)*. 2022

2. Rugo et al. *ESMO Open*. 2022

RIESGO EMETÓGENO DE LOS ADCs

Improved control of nausea and vomiting
when adding a **NK1RA in T-DXd treatment**



AHORRO DE DEXAMETASONA

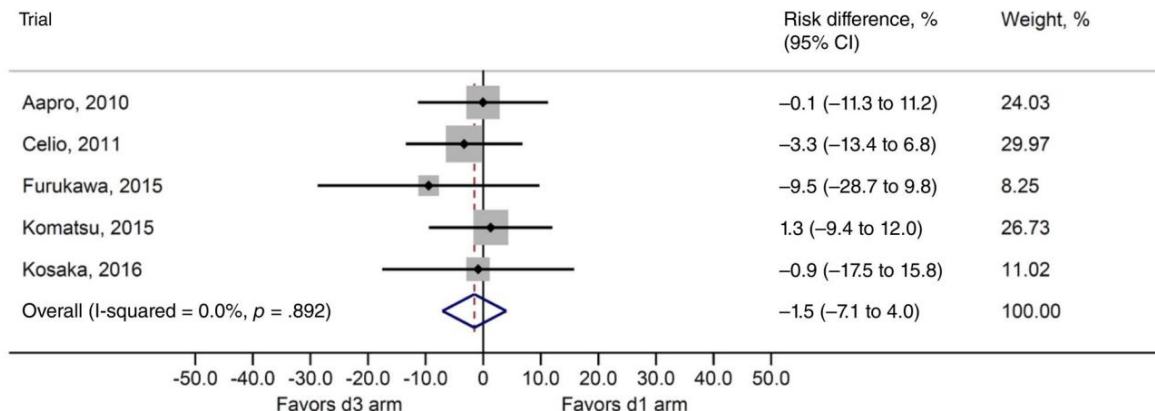


Figure 2. Risk difference for complete response rate: Overall* and by study. d3 arm: Palonosetron plus 3-day dexamethasone. d1 arm: Palonosetron plus 1-day dexamethasone. *Overall combined (pooled) result with fixed-effect model. Abbreviation: CI, confidence interval.

- HEC – AC
- MEC

Article | Published: 16 November 2023

Clinical Studies

Dexamethasone-sparing on days 2–4 with combined palonosetron, neurokinin-1 receptor antagonist, and olanzapine in cisplatin: a randomized phase III trial (SPARED Trial)

HEC-CDDP: peor control en la fase tardía y global

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO FASE TARDÍA

EMETIC RISK GROUP		ANTIEMETICS	
High Non-AC*	OLZ	+	DEX
High AC*	OLZ		
Moderate Carboplatin ≥ AUC 5* Oxaliplatin women ≤ 50 years*	No additional routine prophylaxis		
Moderate (other than above)	No additional routine prophylaxis		
Low and Minimal	No additional routine prophylaxis		

*If aprepitant 125 mg is used on day 1, then aprepitant 80 mg x 1 should be administered days 2-3.

DEX =
DEXAMETHASONE

OLZ =
OLANZAPINE

¿INDIVIDUALIZAR ANTIEMESIS EN MEC?

ENSAYO CLÍNICO MYRISK

- Estudio fase IV, internacional, multicéntrico, intervencional, abierto, aleatorizado, controlado, de brazos paralelos.
- Evaluación de la eficacia y seguridad de **NEPA** oral en pacientes que reciben **MEC con alto riesgo** de desarrollar NaVIQ basada en una **herramienta de predicción**.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE NAVIQ

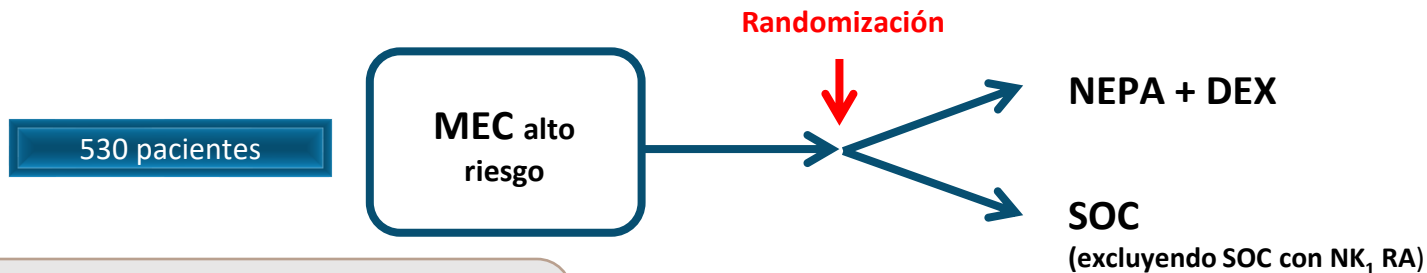
Predictive factor	Before a cycle of chemotherapy
Baseline score	10
Impact of patient risk factors	
Patient < 60 age	+1
Expectation (anticipation) of nausea and/or vomiting	+1
Patient has a history of morning sickness during a previous pregnancy	+1
Patient is about to receive platinum or anthracycline chemotherapy	+2
Patient used non-prescribed antiemetics at home in the prior cycle	+3
Patient has nausea or vomiting in the prior cycle	+5
About to receive the 2 nd cycle	-5
About to receive $\geq$ 3 rd cycle	-6

Score ≥ 13 puntos
→ alto riesgo

¿INDIVIDUALIZAR ANTIEMESIS EN MEC?

ENSAYO CLÍNICO MYRISK

- Estudio fase IV, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado de brazos paralelos.
- Evaluación de la eficacia y seguridad de **NEPA** oral en pacientes que reciben **MEC con alto riesgo** de desarrollar NaVIQ basada en una **herramienta de predicción**.



Objetivo primario → RC global (0-120h) durante 3 ciclos de QT

Objetivos secundarios

- RC fase aguda (<24h) y tardía (25-120h).
- Evaluar utilidad herramienta de predicción de riesgo.
- Seguridad, QoL y gastos sanitarios.

EFEMÉRIDE



1877

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

