



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Granisetron 3mg/3ml, 1mg/ml Inyectable, 1mg en tabletas
Indicación/Condición Clínica	: Antiemético

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- La Food and Drug Administration (FDA)¹ autoriza el uso de Granisetron:
 - En solución inyectable para la Prevención de las náuseas y / o vómitos asociados con cursos iniciales y repetidos de la terapia del cáncer emetógeno, incluyendo altas dosis de cisplatino.
 - En tabletas, además de la primera indicación, su uso está autorizado en náuseas y vómitos asociados con radiación, incluyendo irradiación total del cuerpo y radiación abdominal fraccionada.
- La European Medicines Agency (EMA)² autoriza el uso de Granisetron: En tabletas y solución inyectable para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos asociados a la quimioterapia y la radioterapia, y también para la prevención de las náuseas y los vómitos retardados asociados a la quimioterapia y la radioterapia.

Pacientes pediátricos

- Granisetron solución inyectable está indicado en pacientes pediátricos de 2 o más años de edad para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos agudos asociados a quimioterapia.

2.1 EFICACIA

- Guideline of American Society Clinical Oncology (ASCO) 2011³ y la Guideline of the European Society of medical Oncology (ESMO) And the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).⁴ Recomienda tres tipos de medicamentos para tratar las náuseas y vómitos inducido por quimioterapicos emetogénicos tales como antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT3, corticoides y antagonistas receptores NK1.

¹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Accesado el 04/12/2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

² European Medicines Agency (EMA).Accesado el 04/12/2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

³ Ethan Basch, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology. Volume 29, number 31, November 1 2011.

⁴ Guías de Antiemesis MASCC/ESMO 2011



Las recomendaciones son en base al potencial emetogénico de los agentes quimioterápicos, listado en la siguiente tabla

Resumen de Nauseas y Vomitos Agudos

Riesgo de emesis	Antiemeticos
Alto	5HT3 + DEX + APR
ANTRACICLINA + CICLOFOSFAMIDA (AC)	5HT3 + DEX + APR
Moderado (diferentes a AC)	PALO + DEX
Bajo	DEX o 5HT3 o ADR
Minimo	Ninguna profilaxis de rutina

5HT3 = Antagonista receptores de serotonina

DEX = DEXAMETASONA

APR = APREPITAN

PALO = PALONOSETRON

ADR = Antagonista de receptores de Dopamina

NOTA: SI EL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR NK1 NO ESTA DISPONIBLE PARA QUIMIOTERAPIA AC, PALONOSETRON ES EL ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES 5HT3 PREFERIDO.

SUBCOMITE DE ANTIEMESIS DE LA A SOCIAION DE CUIDADO DE SOPORTE EN CANCER. - Ann Oncol 2010; www.mascc.org.

© 2011 Asociacion Multinacional de Cuidado de Soporte en Cancer™. Todos los derechos reservados mundialmente. Actualización: Java disponible

RESUMEN DE NAUSEAS Y VOMITOS TARDIOS

GRUPO DE RIESGO EMETICO	ANTIEMETICOS
Alto	DEX + APR
Antraciclico + Ciclofosfamida (AC)	APR
Moderado (diferente de AC)	DEX
Bajo	Ninguna profilaxis de rutina
Minimo	Ninguna profilaxis de rutina

DEX = DEXAMETASONA

APR = APREPITAN

EL SUBCOMITE DE ANTIEMESIS DE LA ASOCIACION MULTINACIONAL DE CUIDADO DE SOPORTE EN CANCER. Ann Oncol 2010; www.mascc.org.

© 2011 Asociacion Multinacional de Cuidado de Soporte en Cancer™. Todos los derechos reservados mundialmente



- UpToDate. *Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. 2012.⁵ Menciona que todos los antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃) de primera generación tales como ondansetron, granisetron y dolasetron parecen ser igualmente efectivos en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en las dosis recomendadas. Los autores hacen referencia a dos metaanálisis cuyos resultados no mostraron ventajas claras tanto para Ondansetrón o Granisetron en la profilaxis de la emesis aguda o diferida. La eficacia de los antagonistas del receptor 5-HT₃ mejora significativamente cuando se combinan con los glucocorticoides y una sola dosis de una antagonista del receptor 5-HT₃ antes de la quimioterapia, es terapéuticamente equivalente a las dosis múltiples. Las formulaciones orales e intravenosas en la dosis propuesta son equivalentes tanto en eficacia como en seguridad.
- Billio A. et al. 2010.⁶ Realizaron una Revisión sistemática para comparar la eficacia de diferentes antagonistas receptores de serotonina (AR 5-HT₃) en el control de la emesis aguda y retardada inducida por quimioterapia altamente emetogénica, 9 de los 16 estudios comparaban ondansetrón versus granisetron y un pequeño número de ensayos evaluaron tropisetron, dolasetron, ramosetrón y palonosetrón, los autores señalan que ellos no pueden asegurar cuál de estos medicamentos sería una opción frente a las otras. La mayoría de los ensayos compararon granisetron frente a ondansetrón cuyos efectos fueron similares, se pueden considerar como fármacos equivalentes para la prevención de las náuseas y vómitos agudos y retardados en pacientes que reciben quimioterapia. Por lo tanto, la elección del AR 5-HT₃ a utilizar para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos deben ser influenciadas por las condiciones locales, incluyendo los costos de los fármacos y la disponibilidad. Un estudio de 1114 participantes que compararon palonosetrón más dexametasona en comparación con el granisetron y dexametasona mostraron que la combinación de Palonosetrón y dexametasona parecieron ser mejores en retrasar las náuseas y los vómitos. Como los resultados de este único ensayo son limitados y porque otro ensayo que comparó palonosetrón con ondansetrón demostró una falta de beneficio, se necesita más evidencia antes de que palonosetrón puede ser recomendada como el AR 5-HT₃ de elección para la prevención de las náuseas y vómitos retardados.
- Jordan K. et al 2007.⁷ Diseñaron un metaanálisis para evaluar la eficacia comparativa de cuatro antagonistas de los receptores 5-HT₃ comúnmente utilizados en el tratamiento agudo de las náuseas y vómitos inducido por quimioterapia, el análisis global de todos los estudios demostraron que Granisetron y Ondansetron tienen eficacia comparable en dosis igualmente potentes en los estudios donde los pacientes recibieron quimioterapia con y sin cisplatino. En el subanálisis de dosis:

⁵ Hesketh, P. et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. UpToDate. Literature review version 19:2:May 2011

⁶ Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006272. DOI: 10.1002/14651858.CD006272.pub2

⁷ Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* (2007) 15:1023-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205281>



- Granisetron de 3 mg fue superior en eficacia antiemética comparado con Ondasetron 8mg (en quimioterapia moderadamente emetogénica).
- No hubo diferencias en eficacia entre las diferentes dosis de Granisetron.
- Altas dosis de Ondansetron pueden ser más efectivos que bajas dosis de Ondansetron para quimioterapia a base de cisplatino, aunque los resultados de este análisis fueron afectados por alto grado de variación entre los estudios individuales.

No se hicieron comparaciones con la dosis comúnmente usada de Granisetron 1mg IV debido a la falta de estudios que comparen esta dosis con Ondansetron.

- Granisetron 3mg y Ondansetron 8mg o 32 mg fueron igualmente eficaces en la prevención de la emesis inducida por cisplatino en un estudio multicentrico, doble ciego, aleatorizado. El control completo se observó en 59%, 51% y 56% de los pacientes que recibieron 8mg de Ondansetron, 32mg de Ondansetron y Granisetron, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos. Todos los regímenes fueron bien tolerados, con dolor de cabeza que ocurrió en el 9% de los pacientes⁸.
- En otro estudio, los pacientes se dividieron en dos grupos de estudio según el potencial emético de la quimioterapia. El ondansetrón se dosificó 16 a 24 miligramos (mg) por vía intravenosa (IV) para la emesis aguda y 8 mg por vía oral dos veces al día para la prevención de la emesis retardada. Granisetron se administró 3 mg IV para la emesis aguda y emesis diferida. La protección completa de emesis fue en el 69% y el 67% de los pacientes que recibieron ondansetrón y granisetron, respectivamente. Las tasas de eficacia fueron mayores cuando los antieméticos se utilizaron para la prevención de la emesis durante las primeras 24 horas después de la quimioterapia. La protección completa de la emesis retardada fue 39% en pacientes que recibían ondansetrón y 36% en los pacientes que recibieron granisetron. Los autores concluyen que mientras que el ondansetrón y el granisetron son eficaces para el control de la emesis aguda, su eficacia contra la emesis retardada es subóptima. Granisetron y ondansetrón lograron tasas de respuesta similares en la prevención de la quimioterapia.⁹
- Dosis recomendada:
Granisetron:
 - Vía Oral: 2mg dosis única o 1mg dos veces al día
 - Intravenoso: 0.01mg/kg (máx 1mg) en el día 1Ondansetrón:
 - Vía oral: 16-24 mg
 - Intravenoso: 8-24mg (máx 32 mg/día)

2.2 SEGURIDAD

- Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con Granisetron son cefalea y estreñimiento, que pueden ser transitorias. Al igual que otros antagonistas de receptor 5-HT₃, se han notificado casos de modificaciones del

⁸ Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al: Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. *Oncology* 1994; 51:113-118

⁹ Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al: Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 1994; 74:1945-1952



ECG con prolongación del intervalo QT con granisetron. Esto puede tener consecuencias clínicas en pacientes con arritmias preexistentes o con trastornos de la conducción cardiaca. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes con co-morbilidades cardiacas, en tratamiento con quimioterapia cardiotoxica y/o con anomalías electrolíticas concomitantes.¹⁰

- La incidencia de efectos adversos fueron estadísticamente similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la tendencia para una alta incidencia de dolor de cabeza y constipación fue asociado con el uso de ondansetrón.¹¹

2.3 REGISTROS

A Diciembre 2012, Granisetron 3mg/3ml inyectable cuenta con 6 Registros Sanitarios, Granisetron 1mg/ml cuenta con 3 Registros Sanitarios y Granisetron de 1mg tabletas cuenta con un Registro Sanitario.¹²

2.4 COSTO

- El costo de Granisetron 3mg/3ml inyectable es: S/ 62.22 (INEN- 01/01/11) y S/ 38.86 (EsSalud – 22/06/11)¹³
- El costo de Granisetron 1mg/1ml inyectable es: S/ 28.72 (Sector privado)¹⁴
- El costo de Granisetron 1mg tabletas es: S/ 22.90 (EsSalud – 24/01/12)
- El costo de Ondansetrón 8mg x 4ml inyectable es: S/ 0.55 (EsSalud -12/10/12) y S/ 0.70 (MINSa -14/01/11)
- El costo de Ondansetrón 8mg tabletas es: S/ 0.47 (MINSa – 10/02/11)

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos una ventaja de hasta 5% en disminución en emesis aguda en regímenes altamente emetogenicos.

Respecto a la seguridad es similar a la terapia estándar.

El análisis de costo incremental respecto a la terapia estándar muestra que para cada evento de emesis aguda evitada por Granisetron hay que gastar S/. 1360 nuevos soles por ciclo por paciente. Estos recursos al año representan dejar de dar terapia antiemética convencional a 186 pacientes o dejar sin Quimioterapia a 5 pacientes al año con régimen altamente emetogénico (Ver Cuadro).

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Granisetron en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

¹⁰ European Medicines Agency (EMA).Accesado el 04/12/2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

¹¹ Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al: Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 1994; 74:1945-1952

¹² Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. Accesado el 04/12/12

¹³ Sistema Electrónico de Contrataciones del estado (SEACE). Consultado el 06/12/12 a través de: <http://www.comprasestatales.org/index.php/seace.html>

¹⁴ Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos- DIGEMID. Accesado el 04/12/12 a través de: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

Medicamentos	R. Aprepitant	R. Palonosetrón	R. Granisetron	R. Estándar
Aprepitant 125mg /80mg VO	360			
Dexametasona EV	1	2.28	2.28	2.28
Ondansetrón 32 mg EV + 6 tab 8mg	3.6			5.02
Palonosetrón		325		
Granisetron			73	
Total¹⁵	364.6	327.28	75.28	7.3
Costo Incremental	357.3	319.98	67.98	
Variación Eficacia	0.2 ¹⁶	0.19 ¹⁷	0.05 ¹⁸	
Seguridad	Se compensa con las interacciones en el CP450 ¹⁹	Similar ²⁰	Similar ²¹	
Dinero/paciente complicado/ciclo	1786.5	1684.1	1359.6	
Dinero/paciente complicado/año	16078.5	15156.9	12236.4	
Pacientes desprotegidos con estándar	245	231	186	
Pacientes desprotegidos con estándar/año	2203	2076	1676	
Días de Quimioterapia que dejo de administrar	34	32	26	
Pacientes que dejo de tratar con Quimioterapia/año	7	6	5	

¹⁵ Anexo de Convenio FISSAL-INEN para el costo del régimen de Quimioterapia con Cisplatino-Fluorouracilo

¹⁶ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant 2004

¹⁷ Gralla R. et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol 2003;14(10): 1570-7

¹⁸ Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al: Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. Oncology 1994; 51:113-118

¹⁹ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant 2004

²⁰ Aapro MS et al. A phase II, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann oncol 2006; 17(9): 1441-9

²¹ Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al: Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 1994; 74:1945-1952