



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACION DE LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento : Palonosetrón 250mcg/5ml inyectable

Indicación/Condición Clínica :

- Como terapia antiemética en el tratamiento y prevención de las NVRQ en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con quimioterapia moderada o altamente emetizante.
- Tratamiento y prevención de las NVRQ en pacientes mujeres con cáncer de mama que recibirán tratamiento con adriamicina / Ciclofosfamida.
- Para la prevención de las náuseas y vómitos agudos asociados al curso inicial y los cursos repetidos de quimioterapia para el cáncer moderadamente emetogénica.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Indicaciones Clínicas aprobadas:

EMA-AEMPS¹:

- Prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emética en adultos.
- Prevención de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia oncológica moderadamente emética en adultos

FDA²:

- Además de las indicadas por EMA-AEMPS, está indicado en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios.

Posología, forma de preparación y administración:

Administración de 250 mcg de palonosetrón en una sola inyección intravenosa rápida aproximadamente 30 minutos antes de iniciar la quimioterapia. Se deberá administrar durante un periodo de 30 segundos.

- Ancianos: no es necesario ajustar la dosis
- Población pediátrica: no hay experiencia en niños.
- Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. No hay datos disponibles para los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que se sometan a Hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

¹ European Medicines Agency (EMA). ALOXI® (Palonosetron) 2010 [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

² Food and Drug Administration (FDA). ALOXI® (Palonosetron) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



Características comparadas con Ondansetrón:

Nombre	Palonosetrón	Ondansetrón
Presentación	Vial 250 mcg solución inyectable	-Ampollas 4mg/2ml -Ampollas 8mg/4ml -Comprimido 4 y 8 mg
Posología	250 mcg 30 min antes de quimioterapia	-QT moderadamente emetógenas; 8 mg iv antes y 8 mg/12 h vo durante 5 días después. -QT altamente emetógena: 8-32mg iv antes y 8 mg /12h vo durante 5 días después
Indicaciones	Prevención de las náuseas y los vómitos, agudos o tardíos, asociados a quimioterapia moderada o altamente emetógena	-Prevención de náuseas y vómitos, agudos o tardíos, asociados a quimioterapia moderada o altamente emetógena. -Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.
Características diferenciales (semivida eliminación)	40h	3h

- Palonosetrón no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Sin embargo Ondansetrón medicamento considerado en el PNUME si se encuentra considerada en sus tres presentaciones (inyectable, tabletas y liquido oral)³

2.1 EFICACIA

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): emite la siguientes conclusion: "palonosetrón puede ser adecuado para el uso en segunda o tercera línea después de que otros antagonistas 5HT3 hayan sido utilizados. La formulación oral es generalmente preferida por los pacientes, y esto junto con los costos, hay que tenerlo en cuenta a la hora de seleccionar el antagonista 5HT3 ideal para un paciente individual
- UpToDate. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. 2011. ⁴Menciona que los antagonistas de receptores de serotonina (5-HT3) de primera generación parecen ser igualmente efectivos cuando se administran a la dosis recomienda. Sin embargo el agente de segunda generación Palonosetrón puede ser más efectivo que los de primera generación para prevenir la emesis retardada.
- Billio A. et al. 2010. ⁵ 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

³ WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

⁴ Hesketh, P. et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. UpToDate. Literature review version 19:2:May 2011

⁵ Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006272. DOI: 10.1002/14651858.CD006272.pub2



emetogénica, 9 de los 16 estudios comparaban ondasetrón versus granisetrón y un pequeño número de ensayos evaluaron tropisetrón, dolasetrón, 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 granisetrón frente a ondasetrón 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. No hay suficiente evidencia para saber si alguno de los diferentes AR 5-HT₃ tienen efectos similares o diferentes. 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 granisetrón 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.

- Aapro MS et al. 2006.⁶ Realizaron un estudio de fase III de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, estratificado de grupos paralelos con comparador activo. Se incluyeron 667 pacientes a los que se les dividió en tres grupos: grupo palonosetrón 0.25mg, grupo palonosetrón 0.75mg y grupo ondasetrón 32mg. La administración de dosis única de dexametasona 20mg I.V. 15 min antes del inicio de la quimioterapia en algunos pacientes según criterio médico. Los criterios de inclusión fueron: ≥ 18 años con enfermedad maligna confirmada, naïve o no naïve y previsión de quimioterapia con una dosis única altamente emetógena con cisplatino, ciclofosfamida, carmustina, dacarbacina o mecloretamina). Los criterios de exclusión fueron: haber tomado medicación antiemética 24 horas antes de la quimioterapia (incluido corticoides), tratamiento con anticonvulsivantes, náuseas ó vómitos en las 24 horas anteriores a la quimioterapia, vómitos de otra etiología orgánica, historia de náuseas o vómitos (moderados, graves) después de anteriores ciclos de quimioterapia. Los resultados principales fueron: Proporción de pacientes con respuesta completa durante la fase: 59.2% para el grupo de palonosetrón 0.25mg y 57% para el grupo Ondansetrón 32mg. Los resultados secundarios fueron: Proporción de pacientes con respuesta completa para vómitos y náuseas retardadas (24-120 h): 45.3% para el grupo palonosetrón 0.25mg y 38.9% para el grupo ondasetrón 32mg. Proporción de pacientes con respuesta global (0-120h): 40.8% para el grupo palonosetrón 0.25mg y 38.9% para el grupo de ondansetrón. En general los resultados no mostraron diferencias significativas en el control de la emesis entre palonosetrón y ondasetrón.

El 67% de pacientes (n=447) recibieron dexametasona en forma concomitante el día 1. En este subgrupo de pacientes los resultados de la respuesta completa (RC)

⁶ Aapro MS et al. A phase III, 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



para la fase aguda, retardada y global fueron los únicos resultados estadísticamente significativos de todo el estudio.

Palonosetrón fue al menos tan efectivo como ondasetrón en el control de las NVIQ durante las primeras 24 horas (59, 66 y 57% de respuesta completa para palonosetrón de 0.25mg, 0.75 mg y ondasetrón respectivamente). Las tasas de respuesta completa fueron ligeramente altas con palonosetrón que ondasetrón durante la fase retardada (24 a 120 horas)

- Gralla R. et al. 2003.⁷ Realizaron un estudio de fase III, de no inferioridad, multicentrico aleatorizado, doble ciego, controlado. Se incluyeron 563 pacientes que se dividieron en tres grupos: grupo palonosetrón 0.25mg, grupo palonosetrón 0.75mg y grupo ondansetrón 32mg. Los criterios de inclusión fueron: ≥ 18 años con enfermedad maligna confirmada y previsión de quimioterapia moderadamente emetogena con carboplatino, epirrubicina ifosfamida, irinotecan o mitoxantrona. Ningún paciente recibió corticoides como tratamiento. Los criterios de exclusión fueron los mismos que los del estudio de *Aapro et al.* Los resultados: Respuesta completa (sin emesis y sin medicación de rescate) Fase aguda (0-24h): (81% para el grupo de palonosetrón de 0.25mg y 68.6% para el grupo de ondasetrón, fase retardada (24-120h) 74.1% para el grupo de palonosetrón de 0.25mg y 55.1% para el grupo de ondasetrón). La dosis de ondasetrón en el estudio no fue la dosis recomendada por las guías. Considerando que el tiempo de vida media de ondasetrón es de 4 horas (10 veces inferior al de palonosetrón) es de esperar que la emesis retardada sea inferior en el grupo control.

2.2 SEGURIDAD

- Aapro et al. 2006. Las reacciones adversas reportadas en este estudio fueron: Dolor de cabeza, 8% en el grupo palonosetrón 0.25mg y 10.8% en el grupo de ondansetrón, estreñimiento 4.4% en el grupo palonosetrón 0.25mg y 2.2% en el grupo de ondansetrón, diarrea 1.3% en el grupo palonosetrón 0.25mg y 2.2% en el grupo de ondansetrón.⁸
- Gralla et al.2003. Las reacciones adversas reportadas en este estudio fueron: Dolor de cabeza, 4.8% en el grupo palonosetrón 0.25mg y 5.3% en el grupo de ondansetrón, estreñimiento 1.6% en ambos grupos, mareo 0.5% en el grupo palonosetrón 0.25mg y 3.2% en el grupo de ondansetrón⁹

2.3 COSTO

- El Costo de palonosetrón 250mcg/5ml inyectable es: S/ 325.38¹⁰
- El costo de Ondansetrón 2mg/ml x 4ml inyectable es: S/ 0.55¹¹

⁷ 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

⁸ 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

⁹ 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

¹⁰ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). INEN 01/07/2010. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



2.4 REGISTROS

Palonosetrón 250mcg/5ml inyectable se encuentra en fase de evaluación para reinscripción.¹²

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos una ventaja de hasta 19% en disminución en emesis aguda en regímenes altamente emetogénicos.

Respecto a la seguridad es similar a la terapia estándar aunque reportes muestran una cierta ventaja respecto a la prolongación del intervalo QT, sin embargo las múltiples interacciones medicamentosas por el CYP3A4 y CYP2C9 compensan las desventajas de la terapia estándar.

El análisis de costo incremental respecto a la terapia estándar muestra que para cada evento de emesis aguda evitada por Palonosetrón hay que gastar S/. 1684 nuevos soles por ciclo por paciente. Estos recursos al año representan dejar de dar terapia antiemética convencional a 231 pacientes o dejar sin Quimioterapia a 6 pacientes al año con régimen altamente emetogénico (Ver Cuadro).

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

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	
Total¹³	364.6	327.28	75.28	7.3
Costo Incremental	357.3	319.98	67.98	
Variación Eficacia	0.2 ¹⁴	0.19 ¹⁵	0.05 ¹⁶	

¹¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 16/10/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹² Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]

¹³ Anexo de Convenio FISSAL-INEN para el costo del régimen de Quimioterapia con Cisplatino-Fluorouracilo

¹⁴ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant 2004

¹⁵ Gralla R. et al. Palonosetrón 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 palonosetrón with ondansetrón. *Ann Oncol* 2003;14(10): 1570-7

¹⁶ Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al: Ondansetrón compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. *Oncology* 1994; 51:113-118



Medicamentos	R. Aprepitant	R. Palonosetrón	R. Granisetrón	R. Estándar
Seguridad	Se compensa con las interacciones en el CP450 ¹⁷	Similar ¹⁸	Similar ¹⁹	
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	

¹⁷ EMEA. Scientific Discussion for the approval Aprepitant 2004

¹⁸ Apro MS et al. A phase II, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondasetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann oncol 2006; 17(9): 1441-9

¹⁹ 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