



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

| | |
|---------------------|---|
| Proceso: | Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME |

I. DATOS DE LA SOLICITUD

| | |
|------------------------------------|--|
| Medicamento solicitado: | Granisetron 1mg tableta Granisetron 3mg/3mL inyectable |
| Institución que lo solicita | Seguro Social de Salud – ESSALUD |
| Indicación específica: | Prevención de las náuseas y vómitos inducida por radioterapia |
| Número de casos anuales: | No específica |
| Motivo de la solicitud: | <u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> Conveniencia: Cada producto farmacéutico especifica su conveniencia |

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|--|---|
| Denominación Común Internacional: | Granisetron |
| Formulación propuesta para inclusión | Granisetron 1mg tableta Granisetron 3mg/3mL inyectable |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | Granisetron 1mg tableta: 02 Registros Sanitarios vigentes Granisetron 3mg/3mL inyectable: 06 Registros Sanitarios vigentes |
| Alternativas en el PNUME²: | Ondansetron (como clorhidrato) 8mg tableta Ondansetron (como clorhidrato) 2mg/mL inyectable x 4mL |

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿El granisetron será más efectivo y seguro que el ondansetron en la prevención de las náuseas y vómitos en pacientes que reciben radioterapia?

| | |
|----------|------------------------------------|
| P | Pacientes que reciben radioterapia |
| I | Granisetron |
| C | Ondansetron |
| O | Control completo de la emesis |

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2012. Fecha de acceso enero 2018.



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta enero del 2018

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda

| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado |
|---------------|---|--|
| PubMed | ((("Serotonin 5-HT3 Receptor Antagonists"[Mesh]) OR ("Ondansetrón"[Mesh]) AND "Granisetron"[Mesh])) AND (("Radiation"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh]) = 20 estudios | Ensayo clínico: Spitzer et al 2000 |

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La radioterapia (RT) es una causa importante de las náuseas y vómitos (NyV) en el paciente con cáncer.⁴ En estudios observacionales informaron que la tasa de incidencia acumulada general fue de 80% para NyV en los pacientes sometidos a RT. El Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy analizó la incidencia de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR) en 1020 pacientes que recibieron varios tipos de radioterapia; en el cual el 28% de los pacientes presentaron náuseas o vómitos y la mediana de tiempo hasta el primer episodio de vómito fue de 3 días. En otra cohorte de 368 pacientes sometidos a RT, la incidencia general de náuseas fue de 39% y de vómitos

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

⁴ Feyer P, Jahn F, Jordan K. Radiation induced nausea and vomiting. European Journal of Pharmacology [serial on the Internet]. (2014, Jan 5), [cited January 17, 2018]; 722165-171. Available from: MEDLINE Complete.

7%. Las náuseas fueron más frecuentes en los pacientes sometidos a RT dirigida a la parte baja del abdomen o pelvis (66%) en comparación con los pacientes sometidos a RT dirigida al área de la cabeza y el cuello (48%)⁵.

Las NVIR son muy semejantes a las NyV inducidos por la quimioterapia (NVIQ). La eficacia de los antagonistas de la serotonina en las NVIR confirma la función de la serotonina en la emesis inducida por la radiación⁶.

El sitio de radiación, el volumen, el fraccionamiento, y la dosis determinan la incidencia e intensidad de las NVIR. Al parecer el factor más importante es el campo de radiación. El riesgo de NyV para un paciente sometido a RT depende de múltiples factores además del carácter emetógeno del régimen específico de la RT. Los factores específicos del paciente incluyen la administración simultánea de quimioterapia, edad, sexo, el consumo de alcohol, la ansiedad y los antecedentes de NVIR o NVIQ. En la siguiente Tabla se muestra la estratificación del riesgo⁷:

| Emetogenic potential | Risk of emesis without antiemetic prophylaxis (percent) | Location |
|----------------------|---|---|
| High | Risk > 90 | Total body irradiation (TBI), Total nodal irradiation (TNI) |
| Moderate | Risk 60 to 90 | Upper abdominal irradiation, hemi-body irradiation (HBI) and upper body irradiation (UBI) |
| Low | Risk 30 to 60 | Cranium (all), craniospinal, head and neck, lower thorax region, pelvis |
| Minimal | Risk < 30 | Breast and extremities |

En las normas de práctica clínica de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en pacientes con riesgo alto de presentar NVIR, recomiendan la profilaxis con un antagonista del receptor 5-HT₃ y corticosteroides. En aquellos pacientes sometidos a RT moderadamente emetógena indican la profilaxis con un antagonista del receptor 5-HT₃, y un ciclo corto c/s dexametasona. En la siguiente Tabla se muestra el esquema de tratamiento de los antieméticos para la radioterapia⁸:

⁵ Feyer P, Jahn F, Jordan K. Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting. Biomed Research International [serial on the Internet]. (2015), [cited January 17, 2018]; 2015893013. Available from: MEDLINE Complete

⁶ Feyer P, Jahn F, Jordan K. Radiation induced nausea and vomiting. European Journal of Pharmacology [serial on the Internet]. (2014, Jan 5), [cited January 17, 2018]; 722165-171. Available from: MEDLINE Complete.

⁷ Feyer P, Jahn F, Jordan K. Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting. Biomed Research International [serial on the Internet]. (2015), [cited January 17, 2018]; 2015893013. Available from: MEDLINE Complete

⁸ Feyer P, Jahn F, Jordan K. Radiation induced nausea and vomiting. European Journal of Pharmacology [serial on the Internet]. (2014, Jan 5), [cited January 17, 2018]; 722165-171. Available from: MEDLINE Complete



Antiemetic dosing by radiation risk category (ASCO Guidelines (Basch et al., 2011)).

| Risk category | Dose | Schedule |
|--|--|--|
| High emetic risk 5-HT ₃ receptor antagonist | | 5-HT ₃ receptor antagonist before each fraction throughout XRT; continue for at least 24 h after completion of XRT |
| Granisetron ^a | 2 mg oral; 1 mg or 0.01 mg/kg IV | |
| Ondansetron ^a | 8 mg oral twice daily; 8 mg or 0.15 mg/kg IV | |
| Palonosetron ^b | 0.50 mg oral; 0.25 mg IV | |
| Dolasetron | 100 mg oral only | |
| Tropisetron | 5 mg oral or IV | |
| Corticosteroid Dexamethasone | 4 mg oral or IV | During fractions 1-5 |
| Moderate emetic risk 5-HT ₃ receptor antagonist | Any of the above listed agents are acceptable; note preferred options ^b | 5-HT ₃ receptor antagonist before each fraction throughout XRT |
| Corticosteroid Dexamethasone | 4 mg IV or oral | During fractions 1-5 |
| Low emetic risk 5-HT ₃ receptor antagonist | Any of the above listed agents are acceptable; note preferred options | 5-HT ₃ receptor antagonist either as rescue or prophylaxis; if rescue is used, then prophylactic therapy should be given until the end of XRT |
| Minimal emetic risk 5-HT ₃ receptor antagonist | Any of the above listed agents are acceptable; note preferred options | Patients should be offered either class as rescue therapy; if rescue is used, then prophylactic therapy should be given until the end of XRT |
| Dopamine receptor antagonist Metoclopramide | 20 mg oral | |
| Prochlorperazine | 10 oral or IV | |

Abbreviations: 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine-3; IV, intravenous; XRT, radiation therapy.

^a Preferred agents.

^b No data are currently available on the appropriate dosing frequency with palonosetron in this setting. The Update Committee suggests that dosing every second or third day may be appropriate for this agent.

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO⁹

a. FARMACODINAMIA

Granisetron es un antiemético potente y un antagonista sumamente selectivo de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃).

b. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la administración oral es lineal, hasta 2,5 veces la dosis recomendada en adultos. El granisetron se distribuye ampliamente y su volumen medio de distribución se aproxima a 3L/kg. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 65% aproximadamente y se metaboliza principalmente en el hígado por oxidación seguido de conjugación. El aclaramiento ocurre fundamentalmente a través del metabolismo hepático.

La excreción urinaria media del granisetron inalterado representa el 12% de la dosis, mientras que la de los metabolitos asciende al 47% de la dosis. El resto se elimina por las heces en forma de metabolitos. La semivida plasmática media de los pacientes tratados por las vías oral e intravenosa es de unas 9 horas aproximadamente, con una gran variabilidad interindividual.

Los datos de los pacientes con insuficiencia renal grave indican que los parámetros farmacocinéticos medidos después de administrar una sola dosis intravenosa, son generalmente similares a los de los sujetos sanos y en insuficiencia hepática no precisa ajuste.

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Granisetron. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; enero 2018]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>



VI. TRATAMIENTO

a. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

EE.UU (2016)¹⁰

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), por sus siglas en inglés), para el tratamiento preventivo de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia indica lo siguiente:

- Para pacientes tratados con radioterapia altamente emetógena, recomiendan un antagonista del receptor 5-HT3 antes de cada fracción y un curso de 5 días de dexametasona.
- En el caso de radioterapia moderadamente emetógena recomiendan un antagonista del receptor 5-HT3 antes de cada fracción y es opcional el curso de 5 días de dexametasona.
- En pacientes que reciben en combinación quimioterapia y radioterapia, la terapia antiemética está basada en la emetogenicidad de la quimioterapia, a menos que el riesgo emético de la radioterapia sea mayor.

EUROPA (2016)¹¹

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), en su guía de práctica clínica para la prevención de la quimioterapia y radioterapia que inducen náuseas y vómitos, mencionan que anteriormente se han publicado guías de antieméticos con estudios no aleatorizados, y controlados.

En el año 2012, una revisión sistemática y meta-análisis¹² evaluó la profilaxis con AR 5-HT3 en una sola o múltiples fracciones de radioterapia, de los cuales nueve estudios incluyeron irradiación en diferentes sitios. En dicho estudio los autores concluyeron que los AR 5-HT3 son superiores al placebo o a los antagonistas de los receptores de la dopamina en la prevención de vómitos durante la radioterapia y en cuanto al control de náuseas la evidencia es menos concreta. La dosis y duración de la profilaxis con una AR 5-HT3 sigue sin estar clara, así como comparaciones entre diferentes AR 5-HT3; por lo tanto, este análisis no cambia las recomendaciones de las guías existentes.

Las recomendaciones actualizadas se resumen en la siguiente Tabla:

¹⁰ Hesketh P, E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. Downloaded from jco.ascopubs.org on. Febrero , 2016

¹¹ Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla R, van der Wetering M, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals Of Oncology: Official Journal Of The European Society For Medical Oncology* [serial on the Internet]. (2016, Sep), [cited January 18, 2018]; 27(suppl 5): v119-v133. Available from: MEDLINE Complete.

¹² Salvo N, Doble B, Khan L et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 408–417

Table 5. Radiotherapy emetic risk levels and MASCC/ESMO antiemetic guidelines update

| Emetic risk level | Area of treatment | Antiemetic guideline | MASCC level of scientific confidence/level of consensus | ESMO level of evidence/grade of recommendation |
|-------------------|--|--|---|--|
| High | Total body irradiation | Prophylaxis with a 5-HT ₃ -RA + DEX | High/high (for the addition of DEX: moderate/high) | II/B (for the addition of DEX: III/C) |
| Moderate | Upper abdomen, craniospinal | Prophylaxis with a 5-HT ₃ -RA + optional DEX | High/high (for the addition of DEX: moderate/high) | II/A (for the addition of DEX: II/B) |
| Low | Cranium | Prophylaxis or rescue with DEX | Low/high | IV/D |
| | Head and neck, thorax region, pelvis | Prophylaxis or rescue with DEX, a dopamine RA or a 5-HT ₃ -RA | Low/high | IV/D |
| Minimal | Extremities, breast | Rescue with DEX, a dopamine receptor antagonist or a 5-HT ₃ -RA | Low/high | IV/D |
| Concomitant CRT | In patients undergoing concomitant CRT, the antiemetic prophylaxis should be according to the guidelines for CINV for the used chemotherapy. However, in case the emetic risk of RT is higher than that of the concomitant CT, then the risk level of RT has to be chosen to tailor the antiemetic treatment | | Low/high | IV/D |

5-HT₃-RA, 5-HT₃-receptor antagonist; CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting; CT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; DEX, dexamethasone; RT, radiotherapy.

COLOMBIA (2016)¹³

La Guía Colombiana de Cuidados Paliativos, en relación al manejo preventivo de las náuseas y vómitos inducidos por la radioterapia, recomienda el uso de corticoides, domperidona, metoclopramida o combinaciones de corticoides con metoclopramida o domperidona, dependiendo de la intensidad de los síntomas. (*Recomendación D*)

INGLATERRA (2013)¹⁴

La guía de uso de antieméticos para la prevención de náuseas y vómitos inducido por la radioterapia indica lo siguiente:

- La mayoría de los pacientes que reciben radioterapia fraccionada no necesitan antieméticos.
- Los pacientes de alto riesgo deben usar antieméticos orales profilácticos generalmente como un antagonista del receptor 5HT₃ antes de la radioterapia.
- Los pacientes de riesgo moderado deben usar terapia antiemética oral profiláctica, como ondansetron, metoclopramida o domperidona. En aquellos pacientes que usan cursos prolongados de ondansetron debe evitarse debido al riesgo de estreñimiento severo.
- Paciente de bajo riesgo, como la radioterapia de mama, cabeza y cuello, extremidades o cerebro no requiere terapia antiemética de rutina. Si estos pacientes experimentan vómitos deben excluirse otras causas antes de suponer que se debe a la radioterapia.

¹³ MINSALUD. Guía de Práctica Clínica Cuidados Paliativos 2016. Colombia.

¹⁴ NHS. Guidelines for the Use of Antiemetics. 2013. Greater Manchester

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Se encontró un ensayo clínico de **Spitzer et al**¹⁵ que comparó granisetron y ondansetron con un control histórico en una población pequeña y las características demográficas no fueron homogéneas así como la evaluación que fue realizada por protocolo, considerándose éste estudio de baja calidad.

SPITZER ET AL, (2000)¹⁶ realizaron un estudio doble ciego randomizado y en paralelo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de granisetron y ondansetron para la profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por la irradiación corporal total hiperfraccionada (TBI).

Un total de treinta y cuatro pacientes recibieron granisetron oral (2mg, 1 h antes de la primera fracción diaria de radiación) u ondansetron (8mg, 1.5 h antes de cada fracción de TBI). El grupo control estuvo conformada por 90 pacientes que no recibieron antagonista del receptor 5-HT3. La *variable principal de eficacia* fue la proporción de pacientes con ausencia de episodios eméticos “cero” durante el período de estudio de 4 días. Las *variables secundarias de eficacia* incluyeron la cantidad de episodios eméticos a lo largo de las primeras 24 h (día 0) y durante todo el período de estudio de 4 días, la proporción de pacientes sin episodios eméticos en el día 0, y el tiempo para que se presente la primera emesis.

En el *resultado primario* se obtuvo 26,7% para el ondansetron y 33,3% para granisetron los que fueron significativamente más eficaces que los agentes antieméticos utilizados en el grupo control histórico (0%). En la siguiente Tabla se detalla los resultados:

Table 2 Emetic episodes by day (intent-to-treat population)

| Day | Emetic episodes | Granisetron (n = 18) | | Ondansetron (n = 15) | | HC (n = 90) | | 99% CI | |
|------------------|-----------------|----------------------|------|----------------------|------|-------------|------|-----------------------------|--------------------------|
| | | n | % | n | % | n | % | Granisetron vs HC | Ondansetron vs HC |
| 0 | 0 | 11 | 61.1 | 7 | 46.7 | 6 | 6.7 | (20.9, 84.7) ^a | (5.5, 78.0) ^a |
| | 1-2 | 1 | 5.6 | 4 | 26.7 | 48 | 53.3 | — ^b | — ^b |
| | 3-5 | 6 | 33.3 | 4 | 26.7 | 31 | 34.4 | — ^b | — ^b |
| | <5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 | (-17.7, 23.8) | (-17.8, 27.7) |
| Overall (4 days) | 0 | 6 | 33.3 | 4 | 26.7 | 0 | 0.0 | (6.4, 69.2) ^a | (0.9, 67.3) ^a |
| | 1-2 | 4 | 22.2 | 3 | 20.0 | 10 | 11.1 | — ^b | — ^b |
| | 3-5 | 8 | 44.4 | 5 | 33.3 | 30 | 33.3 | — ^b | — ^b |
| | <5 | 0 | 0.0 | 3 | 20.0 | 50 | 55.6 | (-71.4, -24.2) ^a | (-63.1, 1.8) |

CI = confidence interval; HC = historical control.

^aP < 0.01; ^bno statistical comparison was performed.

El control emético completo, definido sin episodios eméticos y el no uso de medicación antiemética de rescate, fue significativamente más frecuente en los grupos de granisetron (27,8%) y ondansetron (26,7) que el control histórico, tal como se muestra en la siguiente Tabla:

¹⁵ Spitzer T, Friedman C, Bushnell W, Frankel S, Raschko J. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. Bone Marrow Transplantation [serial on the Internet]. (2000, July), [cited January 18, 2018]; 26(2): 203-210. Available from: MEDLINE Complete

¹⁶ Spitzer T, Friedman C, Bushnell W, Frankel S, Raschko J. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. Bone Marrow Transplantation [serial on the Internet]. (2000, July), [cited January 18, 2018]; 26(2): 203-210. Available from: MEDLINE Complete

**Table 3** Complete emetic control by day (intent-to-treat population)

| Day | Granisetron | | Ondansetron | | HC | | 99% CI | |
|------------------|-------------|------|-------------|------|-------|------|---------------------------|---------------------------|
| | n/n | % | n/n | % | n/n | % | Granisetron vs HC | Ondansetron vs HC |
| 0 | 11/18 | 61.1 | 7/15 | 46.7 | 2/90 | 2.0 | (25.9, 87.6) ^a | (10.9, 80.4) ^a |
| 1 | 5/10 | 50.0 | 6/11 | 54.5 | 18/90 | 20.0 | — ^b | — ^b |
| 2 | 7/8 | 87.5 | 7/8 | 87.5 | 4/90 | 4.4 | — ^b | — ^b |
| 3 | 5/8 | 62.5 | 4/6 | 66.7 | 17/90 | 18.9 | — ^b | — ^b |
| Overall (4 days) | 5/18 | 27.8 | 4/15 | 26.7 | 0/90 | 0.0 | (2.9, 64.3) ^a | (0.9, 67.3) ^a |

CI = confidence interval; HC = historical control.

^aP < 0.01; ^bno statistical comparison was performed.

En el resultado secundario de control completo de las náuseas (sin náuseas y el no uso de antieméticos de rescate), la mayor proporción se presentó en el grupo de granisetron (11,1%) y ondansetron (13,3%) como se muestra en la siguiente Tabla:

Table 4 Occurrence of complete nausea control by day and overall intent-to-treat population

| Day | Granisetron | | Ondansetron | | HC | | 99% CI | |
|------------------|-------------|------|-------------|------|------|------|---------------------------|-------------------|
| | n/n | % | n/n | % | n/n | % | Granisetron vs HC | Ondansetron vs HC |
| 0 | 8/18 | 44.4 | 4/15 | 26.7 | 2/90 | 2.2 | (11.4, 75.9) ^a | (-2.6, 64.8) |
| 1 | 2/10 | 20.0 | 4/11 | 36.4 | 8/89 | 9.0 | — ^b | — ^b |
| 2 | 2/7 | 28.6 | 4/8 | 50.0 | 1/89 | 1.1 | — ^b | — ^b |
| 3 | 3/8 | 37.5 | 4/6 | 66.7 | 9/87 | 10.3 | — ^b | — ^b |
| Overall (4 days) | 2/18 | 11.1 | 2/15 | 13.3 | 0/90 | 0.0 | (-5.4, 47.3) | (-5.2, 54.5) |

CI = confidence interval; HC = historical control.

^aP < 0.01; ^bno statistical comparison was performed.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

SPITZER ET AL, 2000¹⁷ realizaron un estudio doble ciego randomizado y en paralelo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de granisetron y ondansetron para la profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por la irradiación corporal total hiperfraccionada (TBI). En lo que respecta a los eventos adversos encontraron que con más frecuencia fueron el dolor de cabeza como se muestra en la siguiente Tabla:

Table 5 Most frequently reported adverse experiences (AEs) (overall incidence >7%)

| AE | Granisetron (n = 18) | | Ondansetron (n = 16) | |
|------------------|-------------------------|------|-------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Headache | 5 | 27.8 | 3 | 18.8 |
| Diarrhea | 4 | 22.2 | 1 | 6.3 |
| Asthenia | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Insomnia | 1 | 5.6 | 2 | 12.5 |
| Peripheral edema | 1 | 5.6 | 2 | 12.5 |
| Back pain | 0 | 0.0 | 2 | 12.5 |
| Rash | 0 | 0.0 | 2 | 12.5 |

^aGranisetron and ondansetron were not statistically compared.

¹⁷ Spitzer T, Friedman C, Bushnell W, Frankel S, Raschko J. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. Bone Marrow Transplantation [serial on the Internet]. (2000, July), [cited January 18, 2018]; 26(2): 203-210. Available from: MEDLINE Complete

**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO**

| Medicamento | Dosis | Costo unitario (S/.) | Costo de tratamiento (S/.) |
|-------------------------|--|----------------------|----------------------------|
| Granisetron 1mg tableta | 2mg x 4 días Total = 8 tabletas | 36.41 ¹⁸ | 291.28 |
| Ondansetron 8mg tableta | 8mg (c/8 horas x 3 días) =9 tabletas 8mg c/12 horas el 4 día = 2 tabletas Total = 11 tabletas | 2.53 ¹⁹ | 27.83 |
| | | | 263.45 |

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO**a. AGENCIAS REGULADORAS**

| Medicamento | Food and Drug Administration (FDA) ²⁰ | AEMPS ²¹ |
|-------------|---|---|
| Granisetron | En solución inyectable, está indicado 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. | Granisetron en tableta e inyectable está indicado para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos agudos como diferido, asociados con quimioterapia y radioterapia. Granisetron 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. |

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos²², no se encuentra incluido el granisetron en tableta e inyectable.

c. PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²³ no se encuentra incluido el medicamento granisetron tableta e inyectable.

¹⁸ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>.

¹⁹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>.

²⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Granisetron. [En línea]. [enero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Granisetron. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; enero 2018]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

²² WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

²³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: enero 2018



XI. CONCLUSIONES

En la revisión de la evidencia respecto al medicamento granisetron tableta e inyectable para la prevención de las náuseas y vómitos inducida por la radioterapia, en los sumarios no se encontró información ni en las evaluaciones de tecnologías sanitarias que comparen granisetron versus ondansetron para la indicación solicitada.

Asimismo, solo se encontró un estudio de baja calidad y pequeña población en el cual ondansetron presentaba similar eficacia que el granisetron en el control emético y en cuanto a la seguridad granisetron presentó una mayor proporción de diarreas, dolor de cabeza y astenia.

Por lo tanto, en base a la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento Granisetron tableta e inyectable para la indicación antes mencionada, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que la evidencia no demuestra que tenga un mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con la alternativa (ondansetron) considerada en el PNUME.