

**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 agudos inducidos por la quimioterapia citotóxica
Número de casos anuales:	No especifica
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

Medicamento solicitado:	Granisetron 3mg/3mL inyectable
Institución que lo solicita	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN Norte
Indicación específica:	Prevención de las náuseas y vómitos agudos inducidos por la quimioterapia (CINV). Granisetron en combinación con otros agentes antieméticos, está indicado para: - Prevención de las náuseas y vómitos agudos asociados con cursos iniciales y repetidos de quimioterapia del cáncer altamente emetogénico (HEC) incluyendo dosis altas de cisplatino. - Prevención de las náuseas y vómitos asociados con cursos iniciales y repetidos de quimioterapia del cáncer moderadamente emetogénico (MEC)
Número de casos anuales:	No especifica
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios Fundamentales</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante <u>Criterios complementarios</u> No especifica



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 con que utilizan quimioterapia?

P	Pacientes que reciben quimioterapia emetógena
I	Granisetron
C	Ondansetron
O	Respuesta completa (CR) en la fase general, aguda y tardía Proporción de pacientes que no presentan vómitos y náuseas

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

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso noviembre 2017.

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



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 diciembre del 2017

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
Medline/Pubmed	<p>(((((("Ondansetron"[Mesh]) AND "Granisetron"[Mesh])) OR "Antiemetics"[Mesh]) OR "Serotonin 5-HT3 Receptor Antagonists"[Mesh])) AND ("Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting")) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "last 5 years"[Pdat] AND Humans[Mesh])) OR (((("Granisetron"[Mesh]) AND "Ondansetron"[Mesh]) OR "Serotonin 5-HT3 Receptor Antagonists"[Mesh]) AND (((("PREVENTION OF chemotherapy-induced nausea and vomiting")) OR ("Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting")) OR "emetogenic chemotherapy") OR "Prophylaxis of Cisplatin-Induced Emesis") OR "prevention of chemotherapy-induced emesis")) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND Humans[Mesh]))</p> <p>Se encontraron 125 estudios de los cuales se seleccionó tres revisiones sistemáticas</p>	<p>MET/RS: 03 ECAs: 01</p> <p>Simone G. et al (2016) Billio et al (2010) Navari et al (1995)</p>

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (CINV – Chemotherapy induced nausea and vomiting), constituyen un evento adverso común en los pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico por cáncer⁴, que tiene un efecto perjudicial en la calidad de vida, puede conducir a la reducción de las dosis o la interrupción de la quimioterapia⁵, todo ello por lo cual conllevaría a incrementar el uso innecesario de los escasos recursos sanitarios⁶.

El vómito resulta de la estimulación por múltiples procesos aferentes hacia el centro del vómito localizado en el bulbo raquídeo. Esta zona está ubicada en el IV ventrículo, recibe estímulos desde los quimiorreceptores ubicados en las zonas de activación como

⁴ De Boer-Dennert M, De Wit R, Schmitz PI, et al. En: Gilberto Lopes et al. Aprepitant for Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: An Economic Analysis for Singapore. Value in Health Regional Issue 1 (2012) 66-74.
⁵ Navari, R. e Aapro, M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting. N Engl. J. Med 374; 14
⁶ Hesketh, P. Chemotherapy - induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008;358; 23



son la faringe, el tracto gastrointestinal y sustancias contenidas en la sangre. La zona de los quimiorreceptores, gatillo del centro del vómito, y el tracto GI tienen muchos receptores de neurotransmisores. La activación de estos receptores por agentes quimioterapéuticos o de sus metabolitos son los responsables de la emesis inducida por la quimioterapia. Los principales neurotransmisores son la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT₃), la dopamina, la acetilcolina, corticosteroides, la histamina, cannabinoides, opiáceos y los receptores de neuroquinina-1 (NK-1) o sustancia P que es la vía confluyente final de ellos⁷.

Respecto a la incidencia de la emesis inducida por quimioterapia en general, más del 35% de los pacientes presentan náuseas aguda y 13% presenta emesis aguda. En los pacientes que reciben quimioterapia altamente emética, 60% experimentaron náusea tardía y el 50% presentaron emesis tardía. En los pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emética, 52% presentaron náuseas tardías y el 28% presentaron emesis tardía⁸.

En general los episodios de CINV, pueden clasificarse en agudos, tardíos, progresivos, anticipados y refractarios. Un CINV agudo es el que ocurre durante las primeras 24 horas después de la administración de la quimioterapia con una intensidad máxima de 5 a 6 horas. Los que ocurren entre las 25 y 120 horas después de la administración de la quimioterapia, se les denomina CINV tardíos o retardados, con una intensidad máxima entre las 48 a 72 horas. El CINV progresivo, es el que ocurre a pesar de un adecuado tratamiento profiláctico. El CINV refractario, son las náuseas y vómitos inducidos por el uso de quimioterapia recurrentes en ciclos anteriores. Finalmente, el CINV anticipatorio, es una respuesta condicionada a la ocurrencia de náuseas y vómitos dados en el ciclo anterior, se presenta antes de la administración de la quimioterapia.^{9,10,11}

Los agentes capaces de provocar emesis se clasifican de acuerdo a su potencial emético en: altamente emetogénicos (90% o más de los pacientes experimentará emesis aguda), moderadamente emetogénicos (30% - 90% de los pacientes experimentan emesis aguda), levemente emetogénicos (10% - 30% de los pacientes experimentará emesis aguda) y mínimamente emetogénicos (menos del 10% de los pacientes experimentará emesis aguda)¹².

A continuación se muestra las drogas quimioterápicas de acuerdo a su potencial emetogénico:

⁷ INEN. Guía de Práctica Clínica para el Control de la emesis inducida por quimioterapia, 2014. Perú

⁸ INEN. Guía de Práctica Clínica para el Control de la emesis inducida por quimioterapia, 2014. Perú

⁹ Faria C, Li X, Nagl N, McBride A. Outcomes Associated with 5-HT₃-RA. Therapy selection in patients with Chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Retrospective Claims Analysis. Am. Health. Drug Benefits. 2014; 7(1):50-58.

¹⁰ Janelins M. et al. Current Pharmacotherapy for Chemotherapy - induced nausea and vomiting in Cancer Patients. Expert Opin Pharmacother. 2013 April; 14(6): 757-766.

¹¹ Navari, R. e Aapro, M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2016; 374:1356-67.

¹² Ettinger D, Armstrong D, Barbour S, et al. (2011) En: En: Gilberto Lopes et al. Aprepitant for Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: An Economic Analysis for Singapore. Value in Health Regional Issue 1 (2012) 66-74.



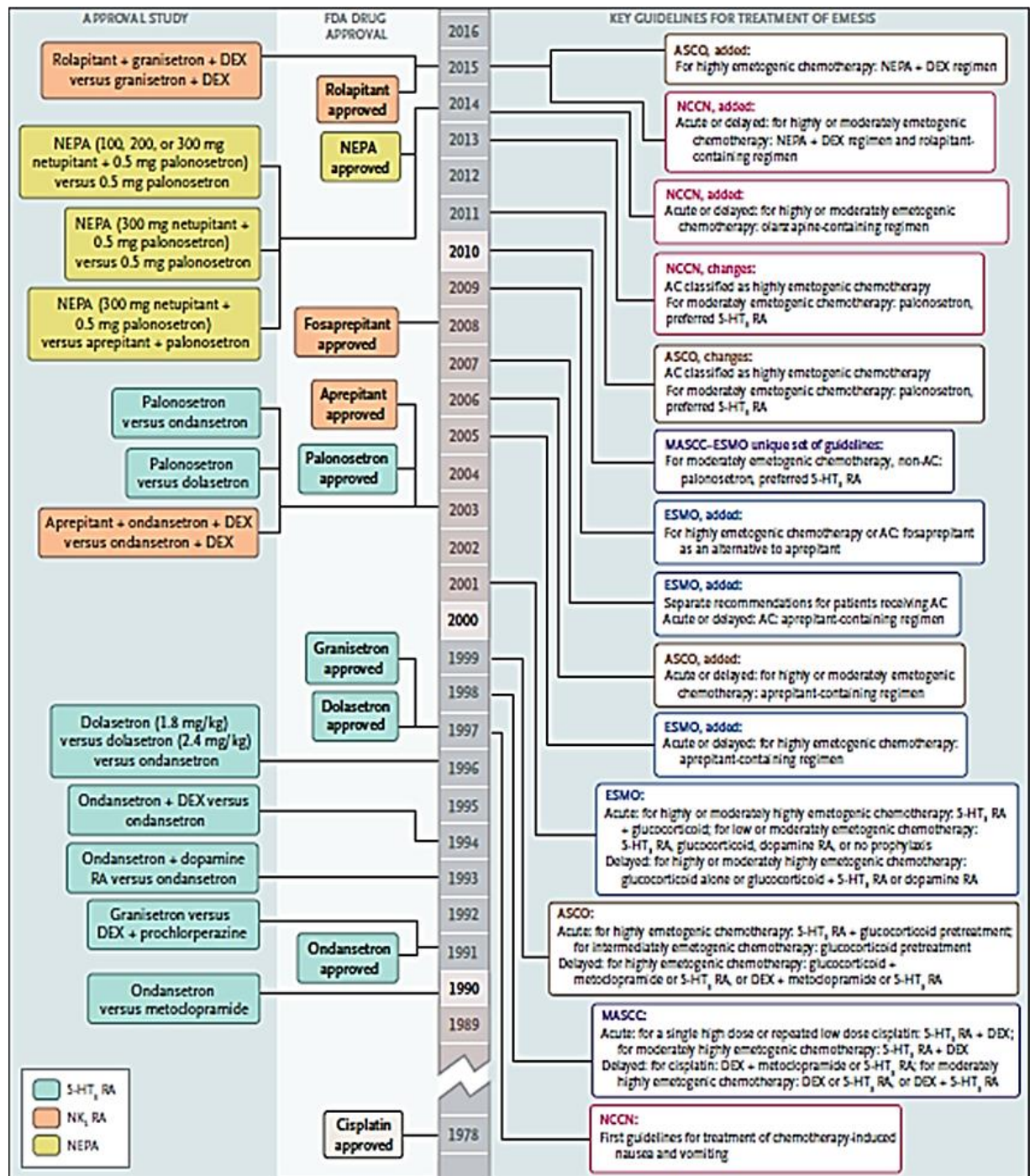
High - emesis risk, >90%	Moderate - risk, 30%–90%	Low - emesis risk, 10%–30%	Minimal - emesis risk, <10%
Actinomycin -D	Carboplatin	Bortezomib	Bleomycin
Carmustine	Cyclophosphamide (<1,500 mg/m ²)	Capecitabine	Busulfan
Cisplatin	Cytarabine (>1g/m ²)	Cetuximab	Chlorambucil
Cyclophosphamide (>1,500 mg/m ²)	Daunorubicin	Cyclophosphamide (oral)	Cladribine
Dacarbazine	Doxorubicin	Cytarabine (>1g/m ²)	Fludarabine
Mustine	Epirubicin	Docetaxel	Hydroxyurea
Streptozotocin	Idarubicin	Doxorubicin – liposomal	Melphalan
	Ifosfamide	Etoposide	Methotrexate (<100 mg/m ²)
	Irinotecan	Gemcitabine	Meraptopurine
	Melphalan	Methotrexate (>100 mg/m ²)	Tioguanine
	Oxaliplatin	Mitomycin C	Vinblastine
	Trabectedin	Mitoxantrone	Vincristine
	Temozolomide	Paclitaxel	Vinorelbine
	Treosulfan	Procarbazine (oral)	
		Pemetrexed	
		Topotecan	
		Trastuzumab	
		5-Fluorouracil	

Fuente: Adaptado de Jordan K et al. (2007) en Clinical Guideline for the use of Anti- emetic for the Prevention and Treatment of Chemotherapy induced Emesis. Royal Cornwall Hospital

Los pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena (HEC) y quimioterapia moderadamente emetógena (MEC) son la mayoría de esta población que sufren náuseas y vómitos. Los corticosteroides, más comúnmente usados es la dexametasona y que fue utilizado por primera vez para el tratamiento de CINV a principios de la década de 1990. A partir de entonces, la adición de antagonistas del receptor de serotonina (5HT3RA) mostró una mejoría adicional en el CINV agudo, que actúa a través de vías nerviosas periféricas de los tractos gastrointestinales. Además, estudios recientes encontraron que dexametasona más 5HT3RA y los antagonista de receptor de neurocinina-1 (NK-1RAs) lograron mayores avances en el control de la CINV; además esta asociación podría desempeñar un rol tanto en la fase aguda como tardía mediante el bloqueo de las acciones de la sustancia P (SP) en el centro de vómitos del cerebro¹³.

En la siguiente Figura se muestra la variación de los regímenes de tratamiento de CINV a través del tiempo:

¹³ Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, Fang W, Kang S, Zhang L, et al. Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis. Journal Of The National Cancer Institute [serial on the Internet]. (2016, Oct 30), [cited December 18, 2017]; 109(2): Available from: MEDLINE Complete.



V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO¹⁴

a. FARMACODINAMIA

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

¹⁴ 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>



b. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la administración oral es lineal, hasta 2,5 veces la dosis recomendada en adultos. El granisetrón 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 granisetrón 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.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UPTODATE¹⁵, para el ***“Prevention and treatment of chemotherapy – induced nausea and vomiting in adults”*** señala lo siguiente:

En los pacientes que reciben esquemas que incluyen cisplatino u otros agentes antineoplásico con alto riesgo emético, se recomienda la indicación de pautas de fármacos antieméticos combinados: un antagonista del receptor 5-HT₃, dexametasona y un antagonista del receptor NK1 y olanzapina.

Para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente ematogénica, en los pacientes que reciben regímenes basados en carboplatino, recomiendan un antagonista del receptor NK1 y un receptor antagonista del 5HT₃ y dexametasona el primer día.

Los pacientes que reciben regímenes basados en no carboplatinos se recomienda la combinación de palonosetrón más dexametasona en el día 1. Si no se dispone de palonosetrón, pueden sustituirlo por un fármaco de primera generación de antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como: ondansetrón o granisetrón. Para evitar la fase tardía, está recomendado el tratamiento con dexametasona en los días 2 y 3.

Un total de cuatro antagonistas del receptor 5-HT₃ están actualmente aprobados en los Estados Unidos: ondansetrón, granisetrón, dolasetrón y palonosetrón. Diversos ensayos comparativos aleatorizados, bien estructurados, no han logrado demostrar ninguna

¹⁵ Hesketh P. Prevention and treatment of chemotherapy – induced nausea and vomiting in adults. UpToDate® (version 77.0). [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre del 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



diferencia convincente en la eficacia o la tolerabilidad entre los tres agentes de primera generación (ondansetrón, granisetron y dolasetron) cuando se usan en dosis efectiva¹⁶.

Una dosis única de un antagonista del receptor 5-HT₃ antes de la quimioterapia es terapéuticamente equivalente a un esquema de dosis múltiple. La eficacia de los antagonistas del receptor 5-HT₃ mejora significativamente cuando se combinan con glucocorticoides.

BESTPRACTICE¹⁷, menciona lo siguiente:

La adición de aprepitant a un régimen antiemético convencional de un antagonista de 5HT₃ más un corticosteroide reduce las náuseas y los vómitos relacionados con el tratamiento en personas que reciben quimioterapia altamente emetógena (*Evidencia de calidad moderada*).

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

EE.UU (2016)

El *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹⁸, en su Guía de práctica clínica de "**Antiemesis**" clasifica el régimen de tratamiento de acuerdo al riesgo emético.

Quimioterapia intravenosa de alto riesgo emético – Prevención de emesis aguda y tardía

HIGH EMETIC RISK INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY - ACUTE AND DELAYED EMESIS PREVENTION ^{f,g,h,i,j}	
DAY 1: Select option A, B, C, D, E, F (order does not imply preference) All are category 1, start before chemotherapy. ^h	DAYS 2, 3, 4:
A: <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg PO once • 5-HT₃ RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^{l,m} 	A: ^v <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 • Dexamethasone 8 mg^{l,m} PO/IV daily on days 2, 3, 4
B: <ul style="list-style-type: none"> • Fosaprepitant 150 mg IV once • 5-HT₃ RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once^k, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once^{l,m} 	B: ^v <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone 8 mg^{l,m} PO/IV daily on day 2, then dexamethasone 8 mg^{l,m} PO/IV twice daily on days 3, 4

¹⁶ Longstreth G, Hesketh P. Characteristics of antiemetic drugs. UpToDate® (version 21.0). [Internet]. [Fecha de consulta: enero del 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁷ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Aspergillosis. [actualizada el 30/08/2016; consultado el 23/10/17]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/treatment/details.html>

¹⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. Version 2.2017

Quimioterapia intravenosa de riesgo emetico moderado – Prevención de emesis aguda y tardía**DAY 1:** Select option G, H, I, J, K, L (order does not imply preference)All are category 1, start before chemotherapy.^h**DAYS 2, 3:**

G: • 5-HT3 RA (choose one): ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once (preferred) ▶ Granisetron 10 mg SQ once ^k (preferred), or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once ^m	G: • Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3 OR • 5-HT3 RA monotherapy ^z : ▶ Granisetron 1-2 mg (total dose) PO daily or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV daily on days 2 and 3 ▶ Ondansetron 8 mg PO twice daily or 16 mg PO daily or 8-16 mg IV daily on days 2, 3 ▶ Dolasetron 100 mg PO on days 2, 3
H: • Aprepitant 125 mg PO once ^w • 5-HT3 RA (choose one) ^x : ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once ^k , or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once ^m	H: • Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 • ± Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3
I: • Fosaprepitant 150 mg IV once ^w • 5-HT3 RA (choose one) ^x : ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once ^k , or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once ^m	I: • ± Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3
J: • Rolapitant 180 mg PO once ^{n,w,y} • 5-HT3 RA (choose one) ^x : ▶ Palonosetron 0.25 mg IV once ▶ Granisetron 10 mg SQ once ^k , or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy. ▶ Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once ▶ Dolasetron 100 mg PO once • Dexamethasone 12 mg PO/IV once ^m	J: • ± Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV daily on days 2, 3
K: • Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once ^{p,q} • Dexamethasone 12 mg PO/IV once ^m	K: • ± Dexamethasone 8 mg ^m PO/IV on days 2, 3
L: • Olanzapine 10 mg PO once ^{r,s} • Palonosetron 0.25 mg IV once • Dexamethasone 20 mg IV once ^m	L: • Olanzapine 10 mg PO daily on days 2, 3 ^s

EE.UU (2016)

La Guía de Práctica Clínica de la *Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)*¹⁹, por sus siglas en inglés) en lo que respecta a “**Antiemetics**”, recomienda:

Para el tratamiento preventivo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetogénica, el uso de una combinación de fármacos antieméticos que incluye a un antagonista del receptor de neuroquinina 1 – NK1 y un antagonista del receptor 5-HT3. La combinación oral de netupitant y palonosetrón (NEPA) más dexametasona es una opción de tratamiento adicional.

Tanto la dexametasona como un antagonista del receptor 5-HT3 recomiendan para los pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia.

Los pacientes pediátricos que reciben quimioterapia altamente o medianamente emetógena deben ser tratados con un antagonista del receptor 5-HT3 y corticosteroides.

¹⁹ Hesketh P, E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. Downloaded from jco.ascopubs.org on. Febrero, 2016



EUROPA (2016)

La *Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)*²⁰ en su Guía de práctica clínica para la **“Prevención de la quimioterapia y radioterapia que inducen náusea”**, indican lo siguiente:

- Para la prevención de quimioterapia altamente emetógena sin antraciclina-ciclofosfamida (AC), incluyen un régimen de tres medicamentos: un antagonista de receptores (AR) de 5-HT₃, dexametasona y un AR de NK1 (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant), administrados antes de la quimioterapia [*nivel de confianza MASCC: alto; Nivel de consenso MASCC: alto; Nivel ESMO de evidencia I; Grado de recomendación de ESMO: A*].
- En mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia de AC, indican un régimen de tres medicamentos antes de la quimioterapia que incluye dosis únicas de AR de 5-HT₃, dexametasona y un AR NK1 RA (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) [*nivel de confianza MASCC: alto; Nivel MASCC de consenso: alto; Nivel de evidencia ESMO I; Grado ESMO de recomendación: A*].
- En pacientes que reciben algunos agentes de quimioterapia de mediano riesgo emético (MEC) como oxaliplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, con potencial emesis tardía consideran el uso de dexametasona durante los días 2-3 [*nivel de confianza MASCC: baja; Nivel de consenso MASCC: moderado; ESMO nivel de evidencia III; Grado de recomendación de ESMO: C*]. En pacientes que reciben MEC con potencial emesis tardía no lo recomiendan como profilaxis de rutina [*nivel de confianza MASCC: no hay confianza posible; Nivel de consenso MASCC: alto; ESMO nivel de evidencia IV; Grado de recomendación de la ESMO: D*].
- En pacientes que utilizan MEC como carboplatino que inducen náusea y vómitos agudos indican una combinación de un AR de NK1, dexametasona y AR 5-HT₃ [*nivel de confianza MASCC: moderado; Nivel de consenso MASCC: moderado; Nivel ESMO de evidencia II; Grado de recomendación de ESMO: B*].

COLOMBIA (2016)

La *Guía Colombiana de Cuidados paliativos*²¹, en relación al **Manejo preventivo de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia**, recomienda lo siguiente:

- En los vómitos inducidos por quimioterapia con moderado o bajo riesgo de emesis, se recomienda la asociación de antagonistas de 5HT₃ (como ondansetrón) y corticoides. (*Recomendación B*)
- En los vómitos inducidos por quimioterapia con alto riesgo de emesis se recomienda la asociación de antagonistas de 5HT₃, corticoides y aprepitant. (*Recomendación B*)
- En los vómitos irruptivos tras el tratamiento con quimioterapia o radioterapia pueden utilizarse los corticoides, domperidona, metoclopramida o combinaciones de corticoides con metoclopramida o domperidona, dependiendo de la intensidad de los síntomas. (*Recomendación D*)

²⁰ Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla R, Bruera E. 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* 27 (Supplement 5): v119–v133, 2016

²¹ MINSALUD. Guía de Práctica Clínica Cuidados Paliativos 2016. Colombia.

**PERÚ (2016-2014)**

Las Guías de práctica clínica del *Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN-Norte)*²² y del *Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (2014)*²³ para el **"Control de la emesis inducida por quimioterapia"** dividen su esquema de tratamiento de acuerdo al riesgo emético de la quimioterapia:

Quimioterapia Altamente Emetogénica

Esquemas recomendados	
Esquema-1 Nivel de evidencia: 1	Esquema-2 Nivel de evidencia: 1
<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista de serotonina (5-HT3) (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Granisetron 2 mg PO - Ondasetron 16- 24 mg PO o 8 -16 mg IV día 1 - Palonosetron 0.25 mg IV día 1 • Corticoides (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona 12mg PO o IV día 1, luego 8 mg PO días 2 -4 • Antagonista de Neurokinina (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Aprepitant 125 mg PO día 1, 80 mg PO días 2-3 o puede utilizar - Fosaprepitant 150 mg IV día • Puede adicionarse adyuvantes(lorazepam o ranitidina o omeprazol) 	<ul style="list-style-type: none"> - Olanzapina - Palonosetron - Dexametasona - Adyuvantes (lorazepam y ranitidina u omeprazol)

Quimioterapia Moderadamente emetogénica

Esquema recomendados	
Esquema-1 Nivel de evidencia:1	Esquema-2 Nivel evidencia: 1
<p>Día 1 de tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonista de serotonina (5-HT3) (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Granisetron 2mg PO x día - Ondasetron - Palonosetron • Corticoides (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona 12mg PO o IV día 1 • Antagonista de neurokinina 1 (uno de su elección) <ul style="list-style-type: none"> - Aprepitant 125mg PO día 1, 80mg PO días 2 -3 • Puede adicionarse como adyuvantes como lorazepam, ranitidina u omeprazol <p>Día 2 y 3 tratamiento Nivel evidencia:1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antagonista de Serotonina (5HT3) (uno de su elección) Ondasetron 8mg 	<p>Día 1: olanzapina, palonosetron y dexametasona</p> <p>Día 2: olanzapina 10mg</p>

²² Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN-Norte). Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia. 2016. Perú. Disponible en: http://www.irenorte.gob.pe/pdf/normatividad/documentos_normativos/IREN/GPC/2016%20RD%20075%20GPC%20para%20el%20Control%20de%20la%20Emesis%20Inducida%20por%20Quimioterapia.pdf

²³ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia. 2014. Perú. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2015/05062015_RJ%20044%202015%20J%20INEN%20Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20para%20el%20Control%20de%20la%20Emesis%20Inducida%20por%20Quimioterapia.pdf



VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se encontraron dos revisiones sistemáticas [*Simino et al (2016)*²⁴] y [*Billio et al (2010)*²⁵] que comparan la eficacia de diferentes antagonistas del receptor de la serotonina (AR 5-HT₃) en el control de la emesis inducida por la quimioterapia en pacientes con cáncer.

SIMINO G, ET AL (2016)²⁶, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y efectividad del antagonista del receptor de serotonina en pacientes con cáncer quienes estuvieron sometidos a la quimioterapia, para lo cual compararon ondansetrón con granisetron, dolasetron, tropisetron y palonosetron.

Los datos fueron recolectados usando CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); CENTRAL; MEDLINE/PubMed; bases de datos LILACS; literatura gris; y búsqueda manual. La calidad metodológica de los ensayos se evaluó utilizando la escala de Jadad modificado; para evaluar el riesgo de los sesgos de los ECAS usaron la herramienta de la Colaboración Cochrane y en el caso de los estudios observacionales utilizaron la Escala Newcastle-Ottawa. La búsqueda fue completada hasta noviembre de 2015.

Los *resultados primarios* evaluados fueron: proporción de pacientes con respuesta parcial y falla (ausencia de respuesta completa) para la náusea aguda (AN) y el vómito agudo (AV) de las (0 a 24) horas después del inicio de la infusión de quimioterapia (CT). El *resultado secundario* fueron la respuesta parcial y falla (ausencia de respuesta completa) en la fase tardía por vómitos (DV) y nauseas (DN). Los estudios fueron evaluados en un ciclo de tratamiento de CT. Los resultados se expresaron como riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y considerando un valor significativo de $p < 0,05$. Se incluyeron en la evaluación un total de 26 estudios.

Los estudios que responden a nuestra pregunta clínica son 12 ensayos clínicos y 3 cohortes que compararon ondasetron (OND) vs granisetron (GRA).

Resultado primario: En la evaluación de AN y AV muestran que no hay diferencia significativa entre el grupo de pacientes de OND y GRA, tal como se muestra en la siguiente Tabla:

²⁴ Simino G, Marra L, Andrade E, Acúrcio F, Reis I, Cherchiglia M, et al. Efficacy, safety and effectiveness of ondansetron compared to other serotonin-3 receptor antagonists (5-HT₃RA) used to control chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. *Expert Review Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2016, Sep), [cited January 11, 2018]; 9(9): 1183-1194. Available from: MEDLINE Complete.

²⁵ 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

²⁶ Simino G, Marra L, Andrade E, Acúrcio F, Reis I, Cherchiglia M, et al. Efficacy, safety and effectiveness of ondansetron compared to other serotonin-3 receptor antagonists (5-HT₃RA) used to control chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. *Expert Review Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2016, Sep), [cited January 11, 2018]; 9(9): 1183-1194. Available from: MEDLINE Complete.



Intervención	Outcomes	Estudios	N	RR	P value	I ² %
OND vs GRA	AN	10 ECAs	4917	1.02 (0.96 – 1.09)	0.53	0
	AV	12 ECAs	5066	0.97 (0.91 – 1.03)	0.27	8
	AN	3 cohortes	475	1.07 (0.86 – 1.34)	0.55	
	AV	3 cohortes	475	1.16 (0.73 – 1.85)	0.53	

En la evaluación del resultado de AN en el subgrupo de pacientes que utilizaron quimioterapias altamente emetogénicos (HEC) mostraron que no había diferencia en la eficacia en los 5 ECAs que compararon ondansetron y granisetron. Sin embargo, en la evaluación de resultado de AV en el subgrupo de HEC que comparó ondansetron con granisetron, el ondasetron mostró una mayor eficacia con un RR=0.92 (0.85-1.00), p=0.04 y I²=0%. En el subgrupo de los pacientes que utilizaron quimioterapia medianamente emetogena (MEC) en la evaluación de AV la diferencia no fue estadísticamente significativa entre estos dos medicamentos.

Resultado Secundario: En la evaluación de los resultados de DN y DV no mostraron diferencia significativa cuando se comparó OND con GRA, tal como se muestra en la siguiente Tabla:

Intervención	Outcomes	Estudios	N	RR	P value	I ² %
OND vs GRA	DN	3 ECAs	364	1.02 (0.79 – 1.31)	0.90	37
	DV	3 ECAs	198	1.18 (0.88 – 1.59)	0.27	0
	DV	2 cohortes	233	1.28 (0.22 – 7.30)	0.78	

BILLIO ET AL (2010)²⁷, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar la eficacia de diferentes antagonistas del receptor de la serotonina (AR 5-HT₃) en el control de la emesis aguda y diferida inducida por la quimioterapia altamente emetógena en pacientes con cáncer.

Se realizaron búsquedas hasta marzo del 2009 en el registro especializado del Grupo Cochrane, PubMed, EMBASE y bases de datos LILACS. Los *resultados primarios* evaluados fueron la proporción de pacientes que no presentaron náuseas y vómitos en la fase aguda; y los *resultados secundarios* fueron la no presencia de vómitos y nauseas en la fase tardía, asimismo evaluaron los eventos adversos.

Se incluyeron un total de 16 estudios de los cuales 9 estudios evaluaron granisetron vs ondansetron. Los autores señalaron 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 ondansetron cuyos efectos fueron similares como se muestran en las Figuras 1.5, 1.6 y 1.20; asimismo se pueden considerar como fármacos equivalentes para la prevención de las náuseas y vómitos agudos y retardados en

²⁷ 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.

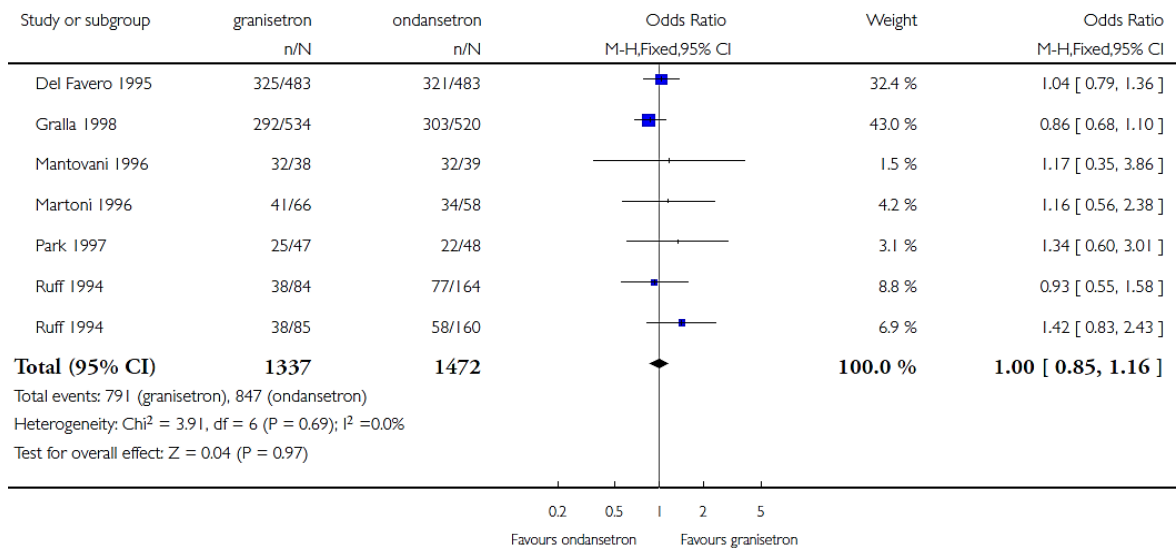
pacientes que reciben quimioterapia. Por lo tanto, la elección del AR 5-HT3 a utilizar para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos deben ser influenciadas por las condiciones locales, incluyendo los costos de los fármacos y la disponibilidad.

Analysis 1.5. Comparison 1 Granisetron versus ondansetron, Outcome 5 Total control of acute nausea and vomiting.

Review: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults

Comparison: 1 Granisetron versus ondansetron

Outcome: 5 Total control of acute nausea and vomiting

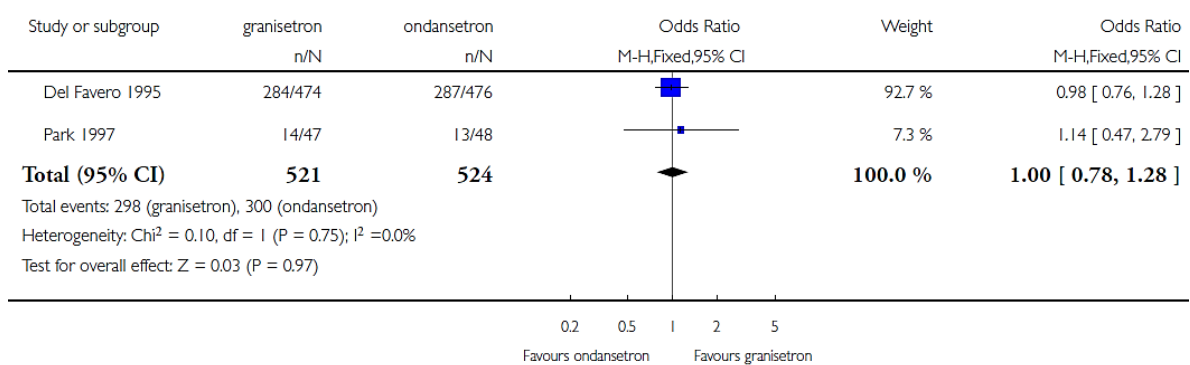


Analysis 1.6. Comparison 1 Granisetron versus ondansetron, Outcome 6 Total control of delayed nausea and vomiting.

Review: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults

Comparison: 1 Granisetron versus ondansetron

Outcome: 6 Total control of delayed nausea and vomiting

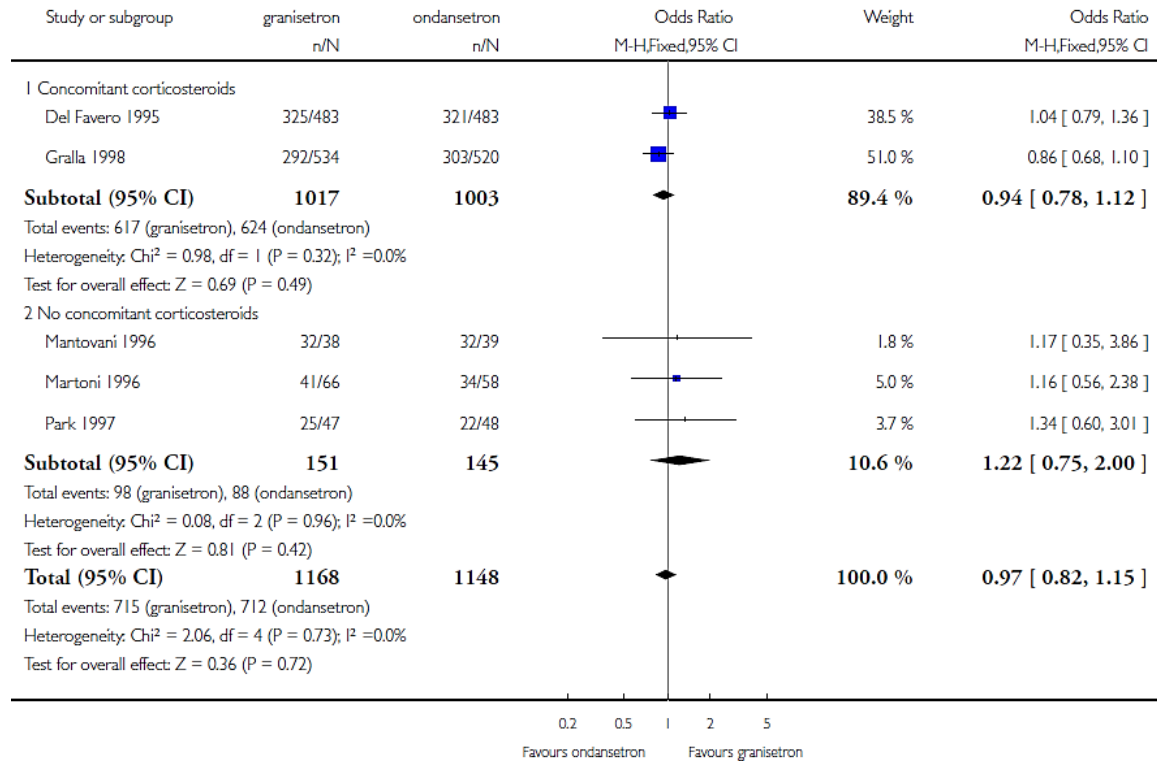


Analysis 1.20. Comparison 1 Granisetron versus ondansetron, Outcome 20 Total control of acute nausea and vomiting (concomitant corticosteroids).

Review: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults

Comparison: 1 Granisetron versus ondansetron

Outcome: 20 Total control of acute nausea and vomiting (concomitant corticosteroids)


VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD
a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

BILLIO ET AL (2010)²⁸, realizaron una revisión sistemática en el cual evaluaron los siguientes eventos adversos, tal como se muestra en los siguientes Gráficos:

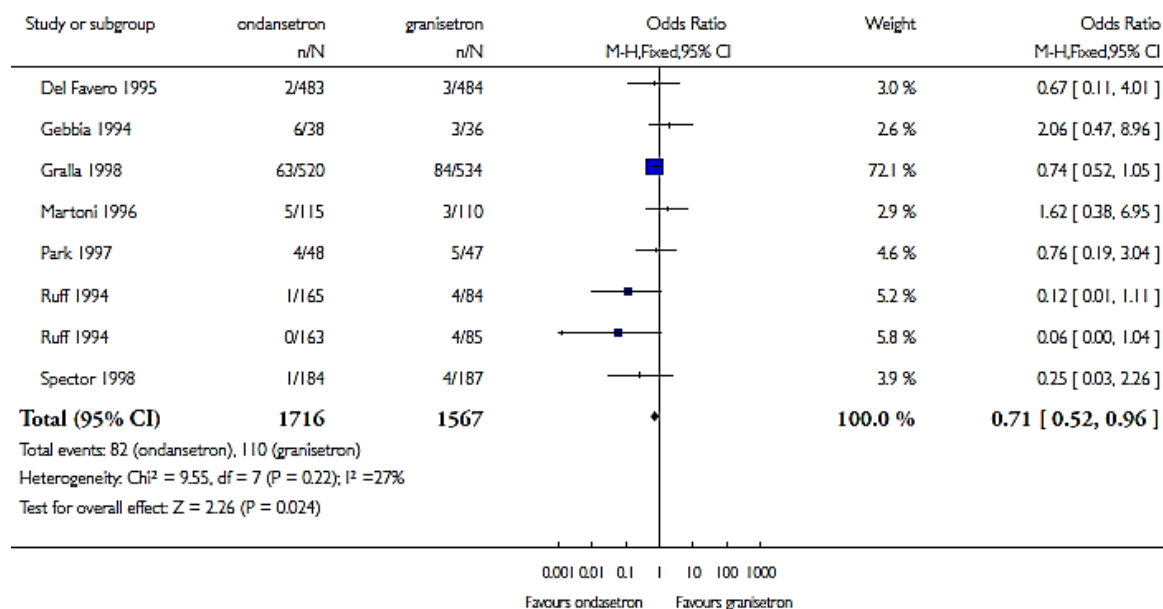
²⁸ Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006272. DOI: 10.1002/14651858.CD006272.pub2.

Analysis 2.26. Comparison 2 Granisetron versus ondansetron, Outcome 26 Constipation.

Review: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults

Comparison: 2 Granisetron versus ondansetron

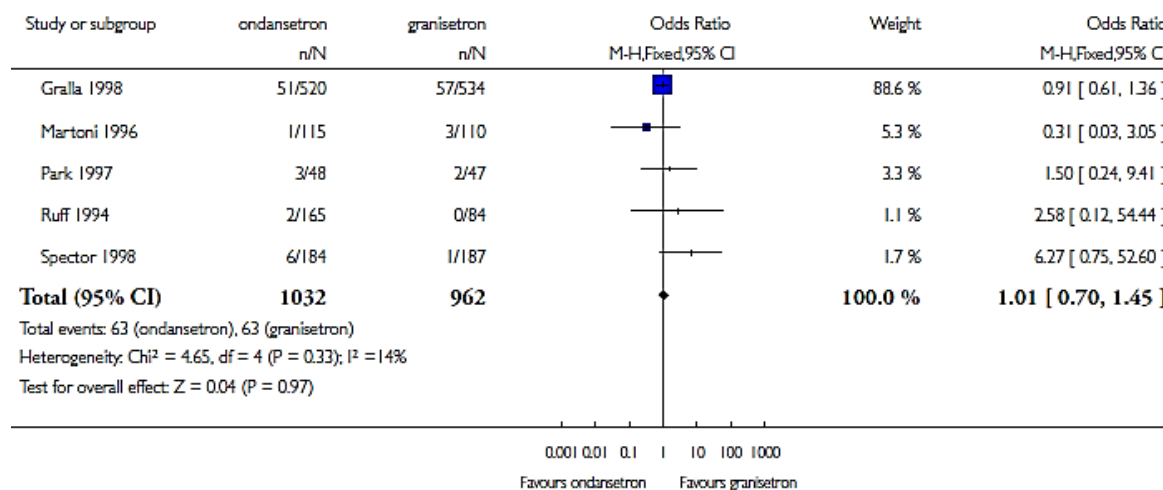
Outcome: 26 Constipation


Analysis 2.27. Comparison 2 Granisetron versus ondansetron, Outcome 27 Diarrhoea.

Review: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults

Comparison: 2 Granisetron versus ondansetron

Outcome: 27 Diarrhoea

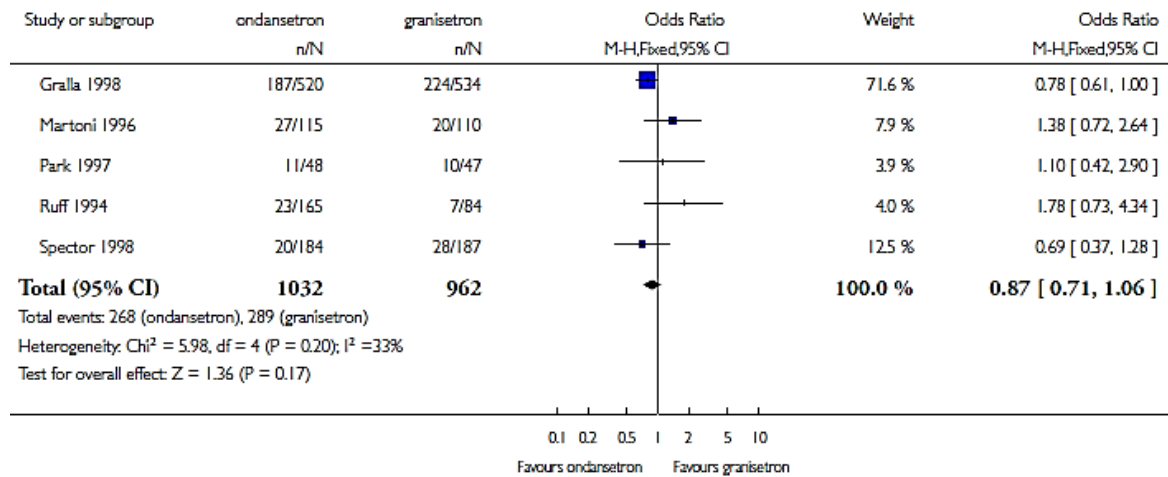


Analysis 2.28. Comparison 2 Granisetron versus ondansetron, Outcome 28 Cumulative adverse events.

Review: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults

Comparison: 2 Granisetron versus ondansetron

Outcome: 28 Cumulative adverse events


b. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADO – ECA

NAVARI ET AL (1995)²⁹, realizaron un ensayo doble ciego, aleatorizado, estratificado de grupos paralelos, en el que compararon la eficacia y la seguridad de granisetron y ondansetron en 987 pacientes naives a cisplatino a una dosis de 60mg/m².

Granisetron fue administrado como una dosis única de 10 o 40mg/kg antes del inicio de la quimioterapia y ondansetron fue administrado en dosis de 0.15mg/kg a las 4 y 8 horas después del inicio de la quimioterapia.

Los eventos adversos lo registraron el mismo día del tratamiento y durante el quinto y onceavo día después del tratamiento. Las reacciones más frecuentes fueron las náuseas y vómitos, y otras fueron dolor de cabeza (13% a 17%), diarrea (7% a 9%) y estreñimiento (5% a 8%). En todos los grupos, la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderadas de acuerdo a la severidad.

Además no encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento para incidencia o tipo de eventos adversos. También los signos vitales y parámetros de laboratorio clínico fueron comparables entre los grupos de estudio.

c. AGENCIAS REGULADORAS
AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)³⁰

En cuanto a granisetron, la AEMPS ha reportado las reacciones adversas más frecuentes como son la cefalea y estreñimiento, que pueden ser transitorias. Al igual

²⁹ Navari R, Gandara D, Hesketh P, Hall S, Mailliard J, Fitts D, et al. Comparative clinical trial of Granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology [serial on the Internet]. (1995, May), [cited January 16, 2018]; 13(5): 1242-1248. Available from: MEDLINE Complete.

³⁰ 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>



que otros antagonistas de receptor 5-HT₃, se han notificado casos de modificaciones del ECG con prolongación del intervalo QT. Esto puede tener consecuencias clínicas en pacientes con arritmias pre-existentes o con trastornos de la conducción cardíaca. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes con co-morbilidades cardíacas, en tratamiento con quimioterapia cardiopélica y/o con anomalías electrolíticas concomitantes.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Régimen para la CINV medianamente emetogénica

Medicamentos	Una vez al día antes de la quimioterapia
Dexametasona 4mg tableta	12mg VO 30min antes QT
Ondansetron 2mg/mL inyectable x 4mL	16mg IV 30min antes QT
Granisetron 3mg/3mL inyectable	0.01mg/kg (máximo 1mg) antes QT

Costo de dexametasona, ondansetron y granisetron por dosis

Medicamentos	Precio Unitario (S/.)	Dosis (mg)	Costo (S/.)
Dexametasona 4mg tableta	0.07 ³¹	12mg	S/. 0.21
Ondansetron 2mg/mL inyectable x 4mL	0.52 ³²	16mg	S/. 1.10
Granisetron 3mg/3mL inyectable	70.00 ³³	1mg	S/. 70.00

Diferencia de costos por ciclo de tratamiento

Medicamentos	Costo por tratamiento (S/.)	Costo incremental
Régimen de ondansetron + dexametasona	S/. 1.31	S/. 68.90
Régimen de tratamiento granisetron + dexametasona	S/. 70.21	

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ³⁴	AEMPS ³⁵
Granisetron	<p>En solución inyectable: Prevención de las náuseas y/o vómitos asociados con cursos iniciales y repetidos de la terapia del cáncer emetógeno, incluyendo altas dosis de cisplatino.</p> <p>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.</p>	<p>Granisetron en tabletas y ampollas: En la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos agudos como diferido, asociados con quimioterapia y radioterapia.</p> <p>Granisetron inyectable: 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.</p>

³¹ MINSa. Precio de operación reportado por los UUEE en CATPREC. setiembre 2017

³² MINSa. Precio de operación reportado por los UUEE en CATPREC. setiembre 2017

³³ MINSa. Observatorio de Precio de Medicamento

³⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Granisetron. [En línea]. [enero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁵ 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>



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

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos³⁶, no se encuentra incluido el granisetron en tableta e inyectable.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁷ no se encuentra incluido el medicamento Granisetron tableta e inyectable.

XI. CONCLUSIONES

En base a la evidencia revisada respecto al medicamento Granisetron tableta e inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluir para la prevención de las náuseas y vómitos asociados al uso de la quimioterapia del cáncer altamente y moderadamente emetogénico en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que éste presenta eficacia similar a la alternativa (ondansetron) considerada en el PNUME.

³⁶ WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. April 2017.

³⁷ 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