

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (04/05/2009)

PALONOSETRON

Datos del solicitante

Dr. XXX del Servicio de Oncología Médica solicita la inclusión de Palonosetron para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia oncológica, en los siguientes contextos clínicos:

- Pacientes que han sufrido náuseas y/o vómitos en ciclos anteriores a pesar de haber sido tratados con otros antagonistas de 5-HT3 distintos de Palonosetron.
- Pacientes en los que está contraindicado el uso de corticoides o bien se pretenda disminuir su uso:
 - o Pacientes en los que se quiera evitar los efectos adversos de los corticoides (mujeres y cáncer de mama, osteoporosis).
 - o Pacientes diabéticos o aquellos que como consecuencia del régimen terapéutico oncológico desarrollen una disglucemia importante.
- Pacientes con problemas de deglución, como algunos pacientes con cáncer de cabeza y cuello, o pacientes no cumplidores del tratamiento oral ambulatorio.
- Pacientes en los que esté contraindicado, o no se considere el uso de Aprepitant.

Datos del medicamento

DCI: PALONOSETRON

Grupo terapéutico: A04AA ANTIEMÉTICOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE SEROTONINA (5HT3)

Forma farmacéutica: VIAL

Composición cualitativa y cuantitativa: Cada vial contiene 5ml

Vía de administración: Intravenosa

Presentaciones comerciales:

| Código Nacional | Nombre comercial | Dosificación | Laboratorio | PVP |
|-----------------|------------------|--------------|-------------|----------|
| 651499 | ALOXI® | 250MCG | ITALFARMACO | 104.59 € |

Farmacología

Acción farmacológica:

ANTIEMÉTICO, ANTAGONISTA SEROTONERGICO (5-HT-3). Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5-HT3 de la serotonina. Bloquea la transmisión serotoninérgica hasta el centro del vómito, provocada por la liberación de grandes cantidades de serotonina como consecuencia del daño producido por la quimioterapia en las células enterocromafines que tapizan el tracto digestivo. Palonosetrón presenta una elevada selectividad para los receptores 5-HT3, sin ninguna actividad significativa frente a otros tipos de receptores serotoninérgicos. Su potencia inhibitoria es entre 10 y 30 veces mayor que la del ondansetrón, en diversos modelos "in vitro" e "in vivo" animales. En seres humanos el efecto antiemético del palonosetrón es más potente y prolongado que los del granisetron y ondansetrón.

Farmacocinética:

Vía intravenosa:

- Distribución: Palonosetrón se distribuye ampliamente en el cuerpo con un volumen de distribución de 6,9 a 7,9 l/kg. Aproximadamente el 62% se fija a las proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: El 50% se metaboliza con formación de dos metabolitos principales, que tienen menos del 1% de la actividad antagonista de los receptores 5-HT3 del palonosetrón. El CYP2D6 y en menor medida, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de palonosetrón. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos clínicos no son significativamente diferentes entre metabolizadores pobres y extensos de los sustratos de CYP2D6. No inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones clínicamente relevantes.
- Eliminación: El 40% de la dosis administrada se excreta por el riñón de forma inalterada. Después

de una sola inyección iv en voluntarios sanos, el aclaramiento corporal total fue 173 ± 73 ml/minuto y el aclaramiento renal fue 53 ± 29 ml/minuto. La semivida de eliminación es de 40 h. El 10% de los pacientes presentan una semivida de eliminación superior a 100 horas. Farmacocinética en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: la insuficiencia renal grave reduce el aclaramiento renal. Sin embargo, el aclaramiento corporal total en estos pacientes es similar al de los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles para los pacientes en hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática: la insuficiencia hepática no afecta significativamente al aclaramiento corporal total. Aunque la semivida de eliminación y la exposición sistémica aumentan en los sujetos con insuficiencia hepática grave, no es necesario reducir la dosis.

Indicaciones clínicas:

NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA. Prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emetógena, y prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia oncológica moderadamente emetógena.

Posología:

- Adultos, intravenosa: 250 mcg en inyección única. Se recomienda no administrar de nuevo el palonosetrón hasta pasados al menos siete días. La eficacia del palonosetrón en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetógena puede incrementarse asociándole un corticosteroide como la dexametasona antes de la quimioterapia.
- Niños, intravenosa: No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

NORMAS PARA LA CORRECTA

ADMINISTRACIÓN:

El palonosetrón debe administrarse alrededor de 30 minutos antes de la quimioterapia, mediante inyección intravenosa lenta, en un período de al menos 30 segundos.

Precauciones

- INSUFICIENCIA RENAL terminal (CLcr < 10 ml/minuto) con hemodiálisis. No se ha evaluado la seguridad y eficacia, por lo que se recomienda extremar las precauciones.
- ESTREÑIMIENTO y en caso de OBSTRUCCION INTESTINAL, como ÍLEO PARALÍTICO. El palonosetrón disminuye el peristaltismo intestinal, por lo que se debe usar con precaución en aquellos pacientes en los que esta inhibición pudiera resultar peligrosa. Se recomienda vigilar a estos pacientes tras la administración de palonosetrón. Existe notificación de dos casos de estreñimiento y retención fecal, que hicieron necesaria la hospitalización, en pacientes tratados con 750 mcg de palonosetrón.
- SÍNDROME DE QT LARGO. Ciertos antagonistas 5-HT₃ se han asociado con prolongaciones del intervalo QT, como el dolasetrón o el ondansetrón, y en menor medida con tropisetrón. El granisetrón y palonosetrón parecen no afectar de forma significativa al ECG, aunque no se puede descartar. Por lo tanto, se recomienda extremar las precauciones en pacientes con historial de prolongación del intervalo QT, TORSADE DE POINTES o en situaciones que predispongan hacia esta prolongación, como en caso de HIPOPOTASEMIA, HIPOMAGNESEMIA o utilización de fármacos prolongadores del intervalo QT o hipokalemiantes (Véase Interacciones).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sales de sodio. Para conocer el contenido exacto en sodio, se recomienda revisar la composición.
CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

* Las formas farmacéuticas parenterales con un contenido en sodio inferior a 1 mmol/dosis (23 mg/dosis) se considerarán exentas en sodio.

* Las formas farmacéuticas orales y parenterales con cantidades de sodio superiores a 1 mmol/dosis (23 mg/dosis) deberán usarse con precaución en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones

Existe riesgo de interacción con los siguientes medicamentos:

- Hipokalemiantes (agonistas beta-adrenérgicos, anfotericina B, corticoides, diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes).
- Prolongadores del intervalo QT (adenosina, antiarrítmicos de clase Ia y III, antidepresivos a altas dosis, ciertos antihistamínicos H₁, antipalúdicos, trióxido de arsénico, contrastes de gadolinio, ivabradina, levacetilmetadol, levosimendan, macrólidos, neurolépticos, pentamidina, algunas fluoroquinolonas, dasatinib, sunitinib, suxametonio, tacrolimús, vardenafilo).

Reacciones Adversas

El palonosetrón suele ser bien tolerado. En ensayos clínicos en los que se incluyeron 633 pacientes, las principales reacciones adversas notificadas fueron cefalea y estreñimiento.

- Digestivas: Es frecuente (1-10%) el ESTREÑIMIENTO (5%) o la DIARREA. Más raramente (0,001-1%) DISPEPSIA, DOLOR ABDOMINAL, SEQUEDAD DE BOCA, FLATULENCIA y ANOREXIA.
- Hepáticas: Raramente (0,001-1%) HIPERBILIRRUBINEMIA e INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS.
- Cardiovasculares: Raramente (0,001-1%) TAQUICARDIA, BRADICARDIA, CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, TAQUICARDIA SINUSAL, ARRITMIA SINUSAL, EXTRASÍSTOLE supraventricular, HIPOTENSIÓN, HIPERTENSIÓN ARTERIAL y alteraciones venosas, como casos de decoloración o

distensión de las venas. También casos poco significativos de SÍNDROME DE QT LARGO.

- Neurológicas/psicológicas: Es común (1-10%) la CEFALEA (9%) y MAREO Más raramente (0,001-1%) ANSIEDAD, EUFORIA, SOMNOLENCIA, INSOMNIO, PARESTESIA, HIPERSOMNIA, NEUROPATÍA SENSORIAL o NEUROPATÍA PERIFÉRICA.

- Respiratorias: HIPO (<1%).
- Genitourinarias: RETENCIÓN URINARIA (<1%).
- Osteomusculares: DOLOR OSTEOMUSCULAR (<1%).
- Oculares: Raramente (<1%) IRRITACIÓN OCULAR y AMBLIOPIA.
- Del oído: Raramente (<1%) presencia de TINNITUS y enfermedad del movimiento.

- Alérgicas/dermatológicas: Casos raros (0,001-1%) de DERMATITIS ALÉRGICA, ERUPCIONES EXANTEMÁTICAS o PRURITO. Existen comunicaciones postcomercialización puntuales (< 1/10.000) de REACCIONES HIPERSENSIBILIDAD.

- Generales y del lugar de administración: Casos raros de ASTENIA, FIEBRE, GRIPALES, SÍNTOMAS, ASTENIA y reacciones locales como QUEMAZÓN CUTÁNEA, INDURACIÓN, molestias y DOLOR EN EL PUNTO DE INYECCIÓN.

- Analíticas: Raramente (<1%) HIPOPOTASEMIA o HIPERPOTASEMIA, HIPERGLUCEMIA y GLUCOSURIA, HIPOCALCEMIA.

Evaluación de la eficacia

Se dispone de dos estudios en fase III en los que se compara palonosetron con ondansetron en pacientes mayores de 18 años sometidos a quimioterapia altamente emetógena (Aapro MS et al) y moderadamente emetógena (Gralla R et al). Hay un tercer estudio fase III en quimioterapia moderadamente emetógena que compara palonosetron y dolasetron, no comercializado en España (Eisenberg P et al).

Quimioterapia altamente emetógena:

- Aapro MS et al.: Se trata de un estudio de fase III de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, estratificado, grupos paralelos, con comparador activo. Análisis por intención de tratar. Se incluyeron 667 pacientes a los que se les dividió en tres grupos: grupo activo 1: palonosetron 0,25 mg, grupo activo 2: palonosetron 0,75 mg, grupo control: ondansetron 32 mg iv. Dosis única de dexametasona 20 mg iv 15 min. antes del inicio de la quimioterapia en

algunos pacientes según criterio médico. Los criterios de inclusión fueron: ≥ 18 años, enfermedad maligna confirmada, naive o no naive, y previsión de quimioterapia con una dosis única altamente emetógena (cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida >1500 mg/m², carmustina BCNU > 250 mg/m², dacarbacinam mecloretamina) Ningún paciente recibió corticoides como tratamiento antiemético concomitante. 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.

| Variable evaluada | Palonosetron 0,25mg (N = 223) | Palonosetron 0,75mg (N = 223) | Ondansetron 32mg (N = 221) |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Resultado principal | | | |
| Proporción de pacientes con RC durante la fase | 59,2% [52,4%-65,6%] p=0,701 | 65,5% [58,8%-71,6%] p= 0,079 | 57% [50,2%-63,6%] |

| aguda (0- 24h)[IC 95%] | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------|
| Resultados secundarios de interés | | | |
| Proporción de pacientes con RC para vómitos y náuseas retardadas (24-120h) | 45,3% p=0,180 | 48% p=0,056 | 38,9% |
| Proporción de pacientes con RC global (0-120h) | 40,8% p= 0,095 | 42,2% p= 0,051 | 33% |

RC (respuesta completa) aguda: no episodios eméticos ni utilización de medicación de rescate en las 0-24 h post qt
 RC (respuesta completa) retardada: no vómitos ni utilización de medicación de rescate en las 24-120h post qt

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

RC para la fase retardada y para el período global (agudo+ retardado) son los únicos resultados estadísticamente significativos de todo el estudio.

| Variable | Palonosetron 0,25mg (N = 150) | Palonosetron 0,75mg (N = 150) | Ondansetron 32mg (N = 147) |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| RC fase aguda (0-24h) | 64,7% | 62,7% | 55,8% |
| RC fase retardada (24-120h) | 42% p= 0,021 NNT=7 | 41,3% | 28,6% |
| RC global (0-120h) | 40,7% p= 0,005 NNT=6 | 35,3% | 25,2% |

Quimioterapia moderadamente emetógena:

- Gralla R. et al.: Se trata de un estudio de fase III, de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado. Análisis por intención de tratar. Se incluyeron 563 pacientes que se dividieron en tres grupos: grupo activo 1: palonosetron 0,25 mg, grupo activo 2: palonosetron 0,75 mg, grupo control: ondansetron 32 mg iv. Los criterios de inclusión fueron: ≥ 18 años, enfermedad maligna confirmada y previsión

de quimioterapia con carboplatino, epirrubicina, ifosfamida, irinotecan o mitoxantrona. Ningún paciente recibió corticoides como tratamiento antiemético concomitante. Los criterios de exclusión fueron: haber tomado medicación antiemética 24 h antes de la quimioterapia, vómitos y náuseas 24 h antes de la quimioterapia, historia de náuseas y vómitos (moderados-graves) después de anteriores ciclos de quimioterapia, tratamiento con anticonvulsivantes.

| Variable evaluada | Palonosetron 0,25mg (N = 223) | Palonosetron 0,75mg (N = 223) | Ondansetron 32mg (N = 221) |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Resultado principal | | | |
| Proporción de pacientes con RC durante la fase aguda (0- 24h)[IC 95%] | 81% [74,5%-86,1%] p=0,0085 | 73,5% [66,6%-79,6%] p= 0,3067 | 68,6% [61,4%-75,1%] |
| Resultados secundarios de interés | | | |
| Proporción de pacientes con RC para vómitos y náuseas retardadas (24-120h) | 74,1% p<0,001 | 64,6% p= 0,073 | 55,1% |
| Proporción de pacientes con RC global (0-120h) | 69,3% p<0,001 | 58,7% p= 0,1192 | 50,3% |

RC (respuesta completa) aguda: no episodios eméticos ni utilización de medicación de rescate en las 0-24 h post qt
 RC (respuesta completa) retardada: no vómitos ni utilización de medicación de rescate en las 24-120h post qt

En los estudios de no inferioridad se demuestra que palonosetron es al menos tan efectivo como ondansetron en la prevención de náuseas y vómitos agudos asociados a quimioterapia altamente emetógena y de náuseas y vómitos agudos y retardados asociados a quimioterapia moderadamente emetógena. En quimioterapia altamente emetógena, palonosetron no ha demostrado ser más efectivo que ondansetron en la fase aguda, por lo cual en las guías de práctica clínica todos los antiserotoninérgicos son considerados terapéuticamente equivalentes. Existen una serie de aspectos que limitan la validez de los estudios:

- **Uso de corticoides:** el esquema de tratamiento empleado para la prevención de la emesis tanto aguda como retardada no es el más adecuado, puesto que se ha demostrado y así aparece en las guías de práctica clínica (ASCO, MASCC, NCCN) que la incorporación de dexametasona en

el día 1 y posteriores aumenta la eficacia tanto para la emesis aguda como para la retardada. La dexametasona no forma parte de los esquemas de tratamiento en estos estudios y cuando se utiliza se hace según criterio médico, lo cual puede provocar un sesgo de selección y cuestionar los resultados obtenidos en el estudio de Apro MS et al.

- **Uso de ondansetron:** el ondansetron se administra en dosis única 30 minutos antes de la quimioterapia y no se administran dosis posteriores al día 1. Considerando que el tiempo de vida media de ondansetron es de 4h (10 veces inferior al de palonosetron) es de esperar que el control de la emesis retardada sea inferior en el grupo control.

- **Heterogeneidad de la muestra:** se incluyen pacientes con diferente tipo de patologías y distintos tratamientos quimioterápicos con diferencias no del todo conocidas en lo que respecta a la emesis retardada.

Evaluación de la seguridad

En los estudios realizados hasta la comercialización, con una dosis de 0,25mg de palonosetrón, los efectos adversos más frecuentes, que al menos estaban posiblemente relacionados con palonosetrón son dolor de

cabeza (9%) y estreñimiento (5%). En la siguiente tabla se especifican los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos pivotaes que hemos analizado.

| | Tratamiento | Dolor de cabeza | Estreñimiento | Mareo | Diarrea |
|--------|-------------|-----------------|---------------|-------|---------|
| Apro | PAL 0,25mg | 8% | 4,4% | - | 1,3% |
| | PAL 0,75mg | 12,4% | 7,6% | - | 0,4% |
| | ONDA 32mg | 10,8% | 2,2% | - | 2,2% |
| Gralla | PAL 0,25mg | 4,8% | 1,6% | 0,5% | - |
| | PAL 0,75mg | 5,3% | 3,2% | 0,0% | - |
| | ONDA 32mg | 5,3% | 1,6% | 3,2% | - |

Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste por ciclo de los fármacos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital para la CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

prevención de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia oncológica, junto con la alternativa que se propone.

| | Palonosetron | Ondansetron 8mg | Tropisetron |
|----------------------------------|---------------|------------------|-------------|
| Precio Unitario (PVL+IVA) | 69,68€ | 7,31€ | 14,22€ |
| Posología | 250mcg/semana | 8-16-32mg/5 días | 5mg/5 días |
| Coste tratamiento/ciclo | 69,68€ | 36,55€ | 71,10€ |

Conclusiones

Palonosetron es un antagonista de los receptores 5HT3 de la serotonina, que comparado con el resto de fármacos de su grupo posee una más alta afinidad por los receptores y una vida media más prolongada.

Las diferencias desde el punto de vista farmacológico de los setrones no se han traducido en diferencias clínicas o de mayor eficacia.

Con los resultados aportados por los ensayos clínicos, podemos concluir que la inclusión de palonosetron en los esquemas de prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia de

alto poder emetógeno utilizados no aportaría ventajas relevantes en la práctica clínica y sí un incremento del coste considerable.

Pese a que en pacientes en los que estuviera contraindicado el tratamiento con corticoides ha demostrado superioridad frente a ondansetron en la prevención de las náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia altamente emetógena (Aapro MS et al), habría que valorar en estos casos la administración del antiserotoninérgico en dosis repetidas durante la fase retardada, que no se ha hecho en el estudio pivotal.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Aloxi®.
2. Ficha técnica de Ondansetron®.
3. Ficha técnica de Navoban®.
1. 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.
4. 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.
5. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al.; 99-04 Palonosetron Study Group. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer 2003;98(11):2473-82.
6. Burgos San José A. Palonosetrón. Prevención de las náuseas y vómitos.

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General Universitario de Alicante. Julio 2008
Disponible: <http://genesis.sefh.es>.

7. Saucedo JL, Juárez JC, Carreras S, Girona L. Palonosetrón. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Vall d'Hebron, Junio 2006.
Disponible: <http://genesis.sefh.es>.
8. Palonosetrón. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospitales de Andalucía, Noviembre 2008. Disponible: <http://genesis.sefh.es>.