

# PALONOSETRÓ

Prevenció de les náusees i vòmits induïts per quimioteràpia altament o moderadament emetògena

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia  
Data 09/10/2007

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

**Nom genèric:** Palonosetró

**Nom comercial:** Aloxi®

**Laboratori:** Italfarmaco

**Grup terapèutic:** Denominació: Antagonista del receptor de la serotonina 5-HT<sub>3</sub>; Codi ATC: A04AA

**Via d'administració:** Intravenosa

**Tipus de dispensació:** H (Hospitalari).

**Via de registre:** EMEA (centralitzat)

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Vial 250mcg	1	6514993	69,68€

## 4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

### 4.1 Mecanisme d' acció.

Palonosetró és un fàrmac amb una elevada afinitat per bloquejar els receptors serotoninèrgics 5-HT<sub>3</sub> (un dels principals neurotransmissors implicats en el reflex de les náusees i els vòmits). La seva potencia inhibidora es entre 10 – 30 vegades superior a la d'ondansetró

### 4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

AEMPS, EMEA i FDA

- Prevenció de les náusees i vòmits induïts per quimioteràpia altament emetògena
- Prevenció de les náusees i vòmits induïts per quimioteràpia moderadament emetògena

### 4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi habitual de palonosetró és una dosi única de 250mg administrada 30 minuts abans de la quimioteràpia, per via intravenosa lenta (30 segons). L'eficàcia es pot augmentar associant un corticosteroide. No es recomana repetir la dosi abans de 7 dies.

En cas d'insuficiència renal, hepàtica no es necessari ajustar la dosi, així com tampoc es necessari en ancians ni en funció del sexe. No hi ha dades en pacients que son sotmesos a hemodiàlisis ni en nens.

### 4.4 Farmacocinètica.

**Distribució:** La C<sub>max</sub> i l'àrea sota la corba varia de forma proporcional respecte la dosi. El seu volum de distribució és aproximadament de 6,9 – 1,9 L/Kg i es fixa a proteïnes plasmàtiques en un 62%

**Metabolisme:** Un 50% del fàrmac es metabolitza a nivell hepàtic donant lloc a dos metabòlits, majoritàriament per CYP2D6, que tenen menys d'1% d'activitat antagonista del palonosetró; l'eliminació renal es aproximadament d'un 40%

**Eliminació:** L'aclariment plasmàtic es de  $173 \pm 73$  ml/min i l'aclariment renal de  $53 \pm 29$  ml/min. La semivida és d'aproximadament de 40 hores (un 10% dels pacients era superior a 100 hores)

#### 4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació

Segons l'acta de la Comissió farmacoterapèutica 2004/01, ondansetró i granisetró es defineixen com equivalents terapèutics.

	<b>Palonosetró</b>	<b>Ondansetró</b>	<b>Granisetró</b>
Presentació	Solució injectable 250mcg	Ampolles de 4 i 8mg Comp 4 i 8 mg Comp llotabs 4 i 8mg	Ampolles de 1 i 3mg Comp 1mg
Posologia	250mcg 30' abans de QT	QT alta/moderadament emetògena 8-32mg	3mg iv pre QT/RTP i 2mg oral c/24 x5 dies
Indicació	- Prevenció de les nàusees i vòmits induïts per quimioteràpia altament o moderadament emetògena	- Prevenció de les nàusees i vòmits induïts per quimioteràpia altament o moderadament emetògena - Prevenció de nàusees i vòmits post-operatoris	- Prevenció de les nàusees i vòmits induïts per quimioteràpia altament o moderadament emetògena - Prevenció de nàusees i vòmits post-operatoris
Semivida	40h	3h	9h

### 5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

#### 5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Amb data 28/09/2007 es va realitzar una recerca bibliogràfica mitjançant les bases de dades de la ASCO i PubMed, els estudis fase III publicats són:

- **Prevenció en QT altament emetògena (cisplati)**
  - Apro et al. Ann Onc 2006
- **Prevenció en QT moderadament emetògena**
  - Eisenberg et al Cancer 2003
  - Gralla et a. Ann Onc 2003

## 5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

### 5.2.1 QUIMIOTERÀPIA ALTAMENT EMETÒGENA

- Apro et al. Ann Oncol. 2006 Sep;17(9):1441-9

Assaig clínic fase III de no inferioritat, multicèntric (Europa i EE.UU), randomitzat, doble cec, controlat amb placebo i estratificat. Anàlisi estadístic per intenció de tractar. Els pacients es van aleatoritzar a 3 branques de tractament:

- Palonosetró 0.25mg (225 pacients)
- Palonosetró 0.75mg (225 pacients)
- Ondansetró 32mg (223 pacients)

Es van incloure 673 pacients d'oncologia i hematologia majors de 18 anys amb un  $IK \geq 50\%$  que rebien tractament amb dosi única de les següents QT altament emetògenes: cisplati  $\geq 60\text{mg/m}^2$ , ciclofosfamida  $> 1500\text{mg/m}^2$ , carmustina  $> 250\text{mg/m}^2$ , dacarbazina o mecloretamina el dia 1. Els pacients podien haver rebut tractaments amb QT prèviament i haver experimentat nàusees d'intensitat lleugera i entre els dies 2 i 6 es podien administrar tractaments moderadament emetògens sempre i quan no es superés la puntuació de 3 en l'escala de Hesketh. Els pacients podien rebre dexametasona el dia 1 segons criteri mèdic.

Els pacients eren exclosos si preniën qualsevol altre medicació antiemètica 24 hores abans de la QT, si havien experimentat vòmits o nàusees abans de les 24hores del tractament, vòmits d'etiologia orgànica.

Objectiu:

- **Primari:** % de pacients amb resposta completa (No emesis ni utilització de medicació de rescat) en fase aguda (dia 1) després de QT (taula I i II)
- **Secundari:** % de pacients amb resposta completa en fase retardada (dies 2 – 5) i global (dies 1 – 5) després de QT. Taxa de control complet (no emesis, no medicació de rescat, i no més de mild nàusea) N<sup>o</sup> d'events emètics, temps fins a la primera emesis, fins a fracàs del tractament (emesis o medicació de rescat), severitat de les nàusees, qüestionari FLIE (taula III)

**Taula I.** Respostes completes, IC 95%, significació del % de RC i NNT respecte ondansetró

	Resposta Completa Aguda				Resposta Completa Retardada				Resposta Completa Global			
	%	IC 95%	P	NNT	%	IC 95%	P	NNT	%	IC 95%	P	NNT
Ondansetró 32mg	57				38,9				33			
Palonosetró 0,25mcg	59,2	-8,8 – 13,1	0,7	45	45,3	-4,6 – 17,3	0,18	16	40,8	-2,9 – 18,5	0,095	13
Palonosetró 0,75mcg	65,5	-2,3 – 19,2	0,08	12	48	-1,9 - 20	0,056	11	42,2	-1,6 – 19,8	0,051	11

En la població global, l'estudi demostra que palonosetró es almenys tan efectiu com ondansetró sense que existeixen diferències estadísticament significatives en qualsevol de les fases de l'emesis i únicament demostra ser més eficaç que ondansetró en la prevenció de les nàusees i vòmits en la fase retardada i la global en aquells pacients en que s'associa a dexametasona, però no en l'aguda, que és la variable principal de l'estudi (taula III)

**Taula II.** Taxa de respostes completes i NNT associats a dexametasona + anti5HT<sub>3</sub>

Resposta completa (%)	Ondansetró 32 mg (n=147)	Palonosetró 0.25mcg (n=150)	NNT	Palonosetró 0.75mcg (n=150)	NNT
Aguda	55,8	64,7	11	62,7	14
Retardada	28,6	42 <sup>†</sup>	7	41,3	8
Global	25,2	40,7 <sup>†</sup>	6	35,3	10

<sup>†</sup>: p=0,021; <sup>‡</sup>: p=0,005

**Taula III.** Objectius secundaris

Tractament	CC aguda (%)	TTE (h)	Rescat (%)	No emesi R	No emesi G
P 0,25mcg	56,5	> 120 <sup>±</sup>	19,7	56,5 <sup>±</sup>	51,1 <sup>±</sup>
P 0,75mcg	61	> 120 <sup>‡</sup>	17	----	----
O 32mg	51,6	42,7	22,6	46,6	39,4

<sup>±</sup>: p<0,05; <sup>‡</sup>: p = 0,006

En l'anàlisi estratificat, els homes el número de respostes completes així com el control complet i el temps fins a la primera emesi, era superior al de les dones, les quals mostraven unes millors respostes amb palonosetrón respecte ondansetrón; els pacients que havien rebut QT prèviament mostraven respostes completes superiors.

## 5.2.2 QUIMIOTERÀPIA MODERADAMENT EMETÒGENA

### Eisenberg et al Cancer 2003

Assaig clínic fase III de no inferioritat, multicèntric (Europa i EE.UU), randomitzat, doble cec, controlat amb placebo i estratificat. Anàlisi estadístic per intenció de tractar. Els pacients es van aleatoritzar a 3 branques de tractament:

- Palonosetró 0.25mg (194 pacients)
- Palonosetró 0.75mg (196 pacients)
- Dolasetró 100mg (193 pacients)

Es van incloure 583 pacients (que podien haver rebut QT previa o no) d'oncologia i hematologia majors de 18 anys amb un IK  $\geq$  50% que rebien almenys un dels següents tractaments moderadament emetògens el dia 1: carboplatí, epirubina, idarubicina, ifosfamida, irinotecà, mitoxantrona, metotrexat (>250mg/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (<1500mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (>25mg/m<sup>2</sup>) o cisplatí ( $\leq$  50mg/m<sup>2</sup>). Posteriorment, es va modificar el protocol per poder afegir dexametasona 20mg iv o or o metilprednisolona 125mg iv segons criteri mèdic (5% dels pacients). Els pacients podien haver rebut o no QT anteriorment sempre i quan no haguessin experimentat una intensitat de nàusees més que lleugera.

Objectiu:

- **Primari:** % de pacients amb resposta completa (No emesis ni utilització de medicació de rescat) en fase aguda (dia 1) després de QT (taula IV i V)
- **Secundari:** % de pacients amb resposta completa en fase retardada (dies 2 – 5) i global (dies 1 – 5) després de QT. N° d'events emètics, temps fins a la primera emesis, fins a fracàs del tractament (emesi o medicació de rescat), severitat de les nàusees, qüestionari FLIE.

**Taula IV.** Taxa de respostes completes

Resposta completa (%)	Palonosetró 0.25mcg	Palonosetró 0.75mcg	Dolasetró 100mg
Aguda	63	57,1	52,9
Retardada	54	56,6	38,7
Global	46	47,1	34

**Taula V.** IC 75%, significació i NNT respecte a dolasetró

	Aguda			Retardada			Global		
	IC 97,5%	P	NNT	IC 97,5%	P	NNT	IC 97,5%	P	NNT
Palonosetró 0,25mcg	-1,7 – 21,9	0,049	10	3,4 – 27,1	0,004	7	0,3 – 23,7	0,021	8
Palonosetró 0,75mcg	-7,7 – 16,2	0,412	24	6 – 29,7	<0,001	6	1,3– 24,8	0,012	8

**Gralla et al Ann Onc 2003**

Assaig clínic fase III de no inferioritat, multicèntric (Europa), randomitzat, doble cec, controlat amb placebo i estratificat. Anàlisi estadístic per intenció de tractar. Els pacients es van aleatoritzar a 3 branques de tractament:

- Palonosetró 0.25mg (189 pacients)
- Palonosetró 0.75mg (189 pacients)
- Ondansetró 32mg (183 pacients)

Es van incloure 563 pacients d'oncologia i hematologia majors de 18 anys amb un IK  $\geq$  50% que rebien almenys un dels següents tractaments moderadament emetògens el dia 1: carboplatí, epirubina, idarubicina, ifosfamida, irinotecà, mitoxantrona, metotrexat (>250mg/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (<1500mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (>25mg/m<sup>2</sup>) o cisplati ( $\leq$ 50mg/m<sup>2</sup>). Cap pacient va rebre corticoides com a part de l'esquema antiemètic

Objectiu:

- **Primari:** % de pacients amb resposta completa (No emesis ni utilització de medicació de rescat) en fase aguda (dia 1) després de QT (taula VI i VII)
- **Secundari:** % de pacients amb resposta completa en fase retardada (dies 2 – 5) i global (dies 1 – 5) després de QT. N° d'events emetics, temps fins a la primera emesis, fins a fracàs del tractament (emesi o medicació de rescat), severitat de les nausees, qüestionari FLIE.

**Taula VI.** Taxa de respostes completes

Resposta completa (%)	Palonosetró 0.25mcg	Palonosetró 0.75mcg	Ondansetró 32mg
Aguda	81	73,5	68,6
Retardada	74,1	64,6	55,1
Global	69,3	58,7	50,3

**Taula VII.** IC 97,5%, P i NNT respecte ondansetrón

	Aguda			Retardada			Global		
	IC 97,5%	P	NNT	IC 97,5%	P	NNT	IC 97,5%	P	NNT
Palonosetró 0,25mcg	1,8 – 22,8	0,0085	8	7,5 – 30,3	<0,001	5	7,4 – 30,7	<0,001	6
Palonosetró 0,75mcg	-6,1 – 15,9	0,307	20	-2,4 – 21,3	0,073	10	-3,6,3– 20,5	0,119	

## 5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats

### 5.2.1 QUIMIOTERÀPIA ALTAMENT EMETÒGENA

A l'estudi d'Aapro et al. hi ha certs punts que limiten la validesa dels resultats:

- **Corticoides:** L'esquema del tractament per a la prevenció de l'emesis tant retardada com aguda en el grup no és el més adequat, ja que s'ha demostrat que la incorporació de dexametasona en el dia 1 i dies posteriors augmenta l'eficàcia, tant per l'emesis aguda com retardada. La dexametasona no forma part dels tractaments en aquest estudi, i s'utilitza de forma indiscriminada segons criteri mèdic, cosa que pot provocar un biaix de selecció. Per altra banda, amb una única dosi d'ondansetró no s'aconsegueixi un bon control l'emesis retardada. Quin sentit té mesurar aquesta variable en aquests pacients?

- **Pacients no naïve:** Es permet la inclusió de pacients que prèviament han rebut tractament amb QT sempre i quan les nàusees que haguessin experimentat fossin nul·les o lleugeres (excloent la població que havia tingut una intensitat moderada o greu). En la descripció de la població d'estudi el 40,4%, 42,2% i el 40,7% havien rebut algun tractament quimioteràpic anterior en el grup de palonosetró 0,25mg, 0,75mg i ondansetró 32mg respectivament, però no s'especifica quina en va ser la incidència i si existien diferències entre els diferents subgrups de població.

- **QT dies 2 – 6:** En el disseny de l'estudi es permet que els pacients rebessin QT moderadament emetògena entre els dies 2 – 6 sempre i quan aquesta no superés la puntuació de 3 en l'escala de Hesketh, però quins son aquests tractaments que reben els pacients dins de cada grup? Quants d'aquests tractaments tenen una puntuació de 1, 2 i 3? Quina es la incidència d'emesis retardada d'aquests tractaments en cada grup? Estan balancejats respecte aquesta variable?

- **Heterogeneïtat de la mostra:** S'inclouen pacients amb diferent tipus de patologia i diferents tractaments quimioteràpics amb incidències no del tot coneguda pel que fa a l'emesis retardada

- **Semivida d'ondansetrón:** Si tenim en compte que la semivida d'ondansetrón és 10 vegades inferior a la de palonosetrón, és d'esperar que amb una única dosi d'ondansetró no s'aconsegueixi un bon control l'emesis retardada. Quin sentit té mesurar aquesta variable en aquests pacients?

### 5.2.1 QUIMIOTERÀPIA MODERADAMENT EMETÒGENA

El grup control que s'utilitza en l'estudi d'Eisenberg et al. rep dolasetrón, un antagonista 5HT3 no disponible a Europa si bé a dosis equipotents es poden considerar equivalents amb altres antiserotoninèrgics (Ondansetrón i Granisetrón)

- **Corticoides:** En cap dels dos estudis s'utilitza la dexametasona de forma fixe quan les diferents guies disponibles actualment recomanen la seva inclusió dins del tractament per a la prevenció de nàusees i vòmits. La significació estadística en l'estudi d'Eisenberg et al. en la variable principal és de 0,049 (el 4,2% dels pacients que reben ondansetrón, aquest s'associa amb dexametasona, mentre que en el grup de palonosetró de 0,25 aquest percentatge és del 5,8)

- **Pacients no naïve:** Es permet la inclusió de pacients que prèviament han rebut tractament amb QT sempre i quan les nàusees que haguessin experimentat fossin nul·les o lleugeres en l'estudi d'Eisenberg et al. i en el de Gralla et al. no s'especifica si hi havia algun criteri d'exclusió en quan a la gravetat de les nàusees. En els dos estudis és descriu el percentatge de la població dins de cada grup de tractament que havien rebut algun tractament anterior, però en cap moment no s'especifica quina en va ser la incidència i si existien diferències entre els diferents subgrups.

- **Heterogeneïtat de la mostra:** En ambdós estudis s'inclouen pacients amb diferent tipus de patologia i diferents tractaments quimioteràpics amb incidències no del tot coneguda pel que fa a l'emesi retardada

- **Semivida d'ondansetrón:** Si tenim en compte que la semivida d'ondansetrón és 10 vegades inferior a la de palonosetrón, és d'esperar que amb una única dosi d'ondansetrón no s'aconsegueixi un bon control l'emesi retardada. Quin sentit té mesurar aquesta variable en aquests pacients?

### 5.3 Evaluació de fonts secundàries.

S'han trobat actualitzacions recents de 3 guies internacionals d'antiemètics i en totes elles la dexametasona forma part del tractament per a la prevenció de les nàusees i vòmits induïts tant per QT alta com moderadament emetògenes :

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)

	QT ALTAMENT EMETÒGENA	QT MODERADAMENT EMETÒGENA
<b>ASCO</b>	<b>Cisplati i altres</b> Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT	<b>AC</b> Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT  <b>No AC</b> Emesi aguda: AS + DXT Emesi retardada: AS o DXT
<b>NCCN</b>	<b>Cisplati <math>\geq 50\text{mg/m}^2</math> i altres (AC)</b> Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT	Emesi aguda: AS + DXT (seleccionar pacients per afegir aprepitant)  Emesi retardada: A + DXT o DXT + AS + MTC
<b>MASCC</b>	<b>Cisplati i altres</b> Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A + DXT	<b>AC</b> Emesi aguda: A + AS + DXT Emesi retardada: A o DXT  <b>No AC</b> Emesi aguda: AS + DXT Emesi retardada: DXT (1 <sup>a</sup> elecció) o AS

A: Aprepitant; AS: antagonistes 5-HT<sub>3</sub>; DXT: dexametasona

Les guies, actualment no es decanten per un o altre antagonista 5HT<sub>3</sub> ni en la prevenció en quimioteràpia altament ni moderadament emetògena.

## 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Els efectes adversos més freqüents son mal de cap (9%) i estrenyiment (5%). En la taula xxx es descriuen els efectes adversos observats en els diferents assaigs clínics fase II/III que s'han realitzat:

Classificació	> 1/100 - <1/10	>1/1000 - <1/100
SNC	Mal de cap, Tremolors	Parestesies, Somnolecia, Insomni, neuropatia perifèrica
Gastrintestinal	Diarrees, constipació	Dispepsia, dolor abdominal, boca seca, flatulències
Metabolisme		Hiperkalemia, hipocalcemia, anorexia, hiperglicèmia, augment gana
Cardiac		Taqui/bradicardia, extrasistoles.
Vascular		Hipotensió, hipertensió
Respiratori		Singlot
Hepatobiliar		Hiperbilirrubinèmia
Dermatològic		Dermatitis alèrgica, rash
Musculo-esquelètic		Artràlgia
Renal		Glucosuria, retenció urinària
Psiquiàtric		Ansietat, Euforia
Altres		Astènia, pirexia, fatiga, calfreds

## 6.2 Precaucions d' ús

### Precaucions

- Antecedents d'estrenyiment o signes d'obstrucció intestinal subaguda, ja que s'ha comunicat casos d'estrenyiment amb retenció fecal que van requerir hospitalització.
- Pacients que prenen medicació que pugui augmentar l'interval QT o tinguin factors de risc per desenvolupar-lo (hipopotassèmia, hipomagnesèmia, etc...)

### Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients

### Interaccions

S'ha estudiat les possibles interaccions entre palonosetró i diferents agents quimioteràpics sense que s'hagin observat modificacions en la farmacocinètica de palonosetró (ciclofosfamida, cisplati, citarabina, doxorubicina i mitomicina); tampoc s'han observat que diferents fàrmacs metabolitzats pel CYP2D6 l' alterin.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Cost tractament / cicle i cost del tractament anual. Cost incremental.

#### QUIMIOTERÀPIA ALTAMENT EMETÒGENA

Per tal de poder fer una estimació i poder comparar els costos de palonosetrón enfront a altres alternatives, utilitzem la dosi d'ondansetrón que s'ha utilitzat en els assaigs clínics (32mg), malgrat no ser la dosi habitual utilitzada en el nostre àmbit (8 o 16 mg), i els NNT respecte la variable principal.

<b>Comparació de costos del tractament amb el règim aprepitant i control</b>		
	<b>Palonosetró</b>	<b>Ondansetró</b>
<b>Cost/cicle (€)</b>	69,68	34,78
<b>NNT</b>	45	
<b>Cost incremental/cicle (€)</b>	+34,9	
<b>Cost eficàcia incremental/cicle (€)</b>	+ 1745	

No podem calcular el cost-eficàcia incremental respecte als 2 tractaments habituals utilitzats en la nostra institució al no disposar d'assaig clínics que els comparin amb palonosetró i no poder calcular el NNT corresponent

## QUIMIOTERÀPIA MODERADAMENT EMETÒGENA

L'estimació és fa amb l'estudi de Gralla et al, en que es compara amb ondansetró (dolasetró no està comercialitzat a Espanya)

<b>Comparació de costos del tractament amb el règim aprepitant i control</b>		
	<b>Aprepitant</b>	<b>Control</b>
<b>Cost/cicle (€)</b>	65,99	34,78
<b>NNT</b>	8	
<b>Cost incremental/cicle (€)</b>	+34,9	
<b>Cost eficàcia incremental/cicle (€)</b>	+279	

No podem calcular el cost eficàcia incremental respecte als 2 tractaments habituals utilitzats en la nostra institució al no disposar d'assaig clínics que els comparin amb palonosetró i no poder calcular el NNT corresponent

## 9.- BIBLIOGRAFIA.

- <http://emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/aloxi/aloxi.htm>
- <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
- Ficha Tècnica Aloxi
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in oncology. Antiemesis v.2.2006. ([www.nccn.org](http://www.nccn.org))
- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol. 2006 Jan;17(1):20-8. Epub 2005 Nov 28.
- American Society of Clinical Oncology; Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2932-47. Epub 2006 May 22.
- Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, Bertoli LF, Yunus F, Morrica B, Lordick F, Macciocchi A. 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 Sep;17(9):1441-9
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macciocchi A, Grunberg S; 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 Dec 1;98(11):2473-82
- Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Aapro M. 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 Oct;14(10):1570-7.
- Guia Clínica de Prevenció i Tractament de les Nàusees i Vòmits. Institut Català d'Oncologia. Agost 2007.