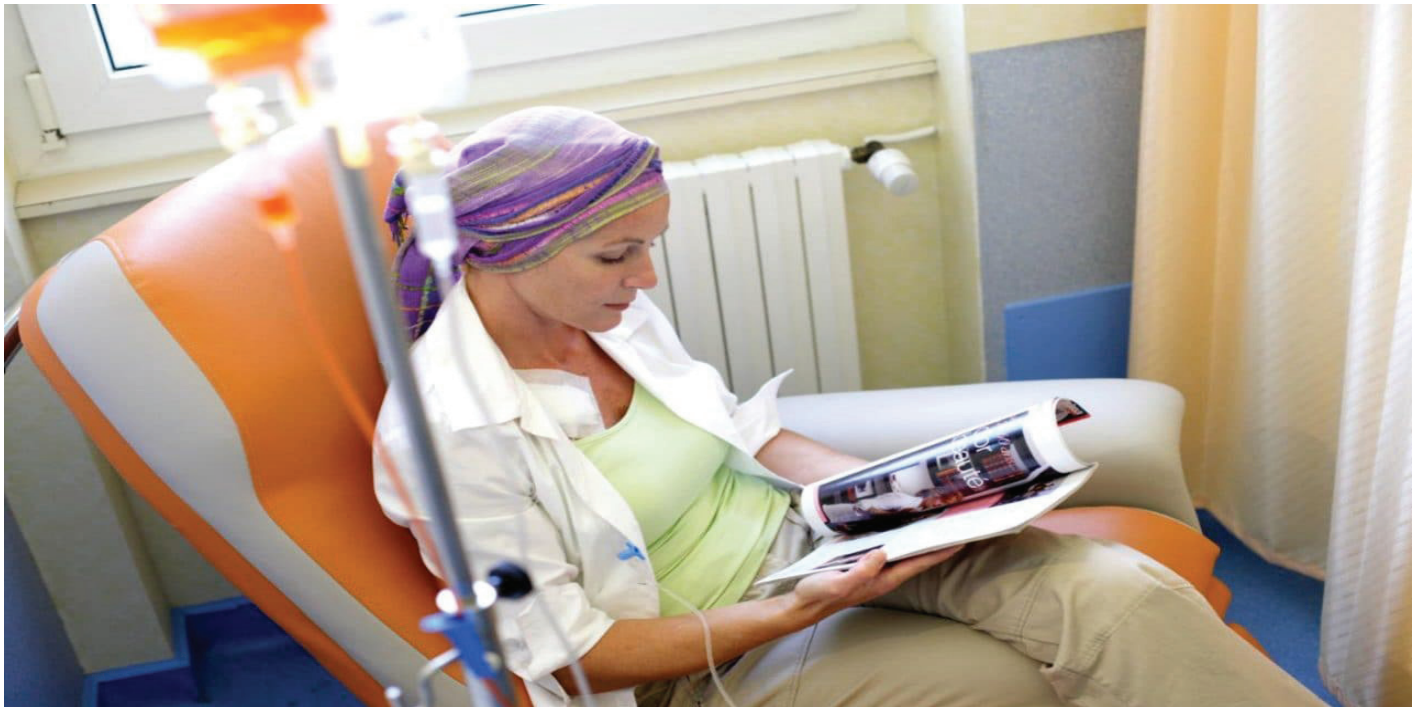




FDA Menyetujui Penggunaan *Granisetron Extended-Release* sebagai Salah Satu Tatalaksana Mual Muntah terkait Kemoterapi

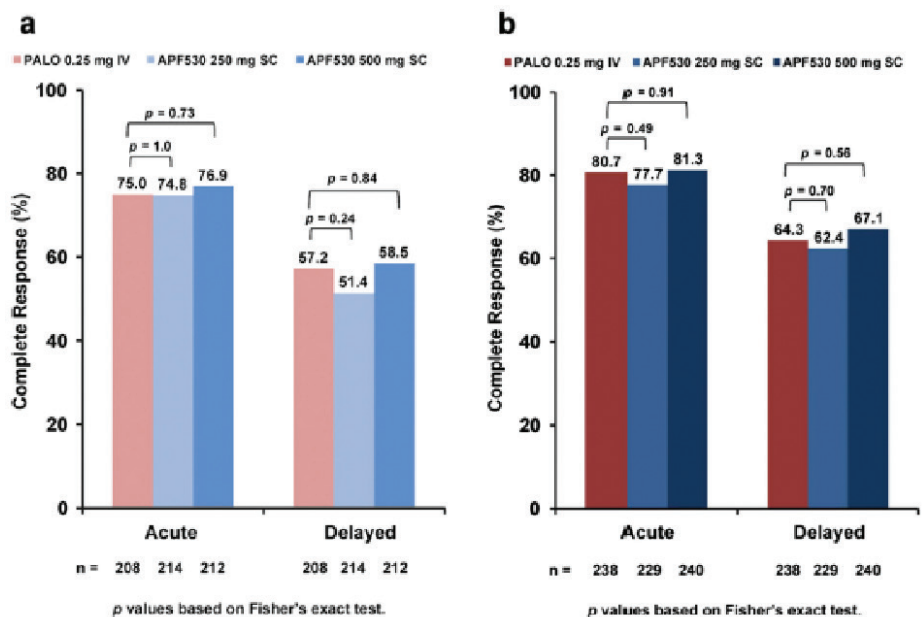


Mual muntah yang disebabkan oleh kemoterapi dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien yang menjalani kemoterapi. Kurang lebih setengah dari obat anti-kanker, masuk dalam golongan *moderate* (31-90%) atau *high* (90%) yang berisiko menyebabkan mual dan muntah. Mual muntah yang disebabkan oleh kemoterapi (*chemotherapy-induced nausea and vomiting/ CINV*) biasanya akan reda setelah 18-24 jam, namun pada beberapa obat anti-kanker lain seperti *cisplatin*, *cyclophosphamide*, *carboplatin*, *anthracyclines* biasanya ditemukan *delayed CINV* yang muncul 48-72 jam setelah pemberian kemoterapi

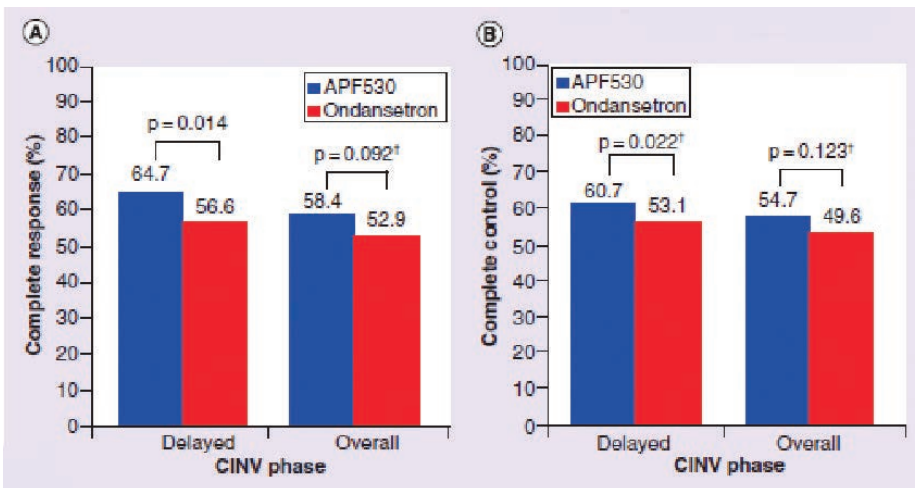
Terdapat berbagai uji klinik yang menguji obat-obat anti-emetik pada kasus ini, sebagai contoh obat golongan antagonis reseptor serotonin tipe 3 (5HT₃), seperti *ondansetron*, *granisetron*. Namun, dari obat-obat tersebut didapatkan penurunan efektivitas pada *delayed CINV*, selain itu isu efek samping keamanan pada jantung sebagai contoh perpanjangan QT juga menjadi bahan pertimbangan.

Obat generasi kedua dari antagonis reseptor ini adalah *palonosetron*. Dengan adanya obat ini yang memiliki *half life* lebih panjang

mampu menurunkan angka kegagalan terapi pada *delayed CINV*. Namun halangan lain muncul, obat *palonosetron* tidak cukup *cost*



Gambar 1. Tidak ada inferioritas dari *granisetron* subkutan terhadap *palonosetron* intravena dalam mencegah CINV *acute* dan *delayed* pada pasien yang menerima kemoterapi MEC (a) ataupun kemoterapi HEC (b).



Gambar 2. Hasil studi APF530 vs ondansetron dengan respons komplit (a) dan kontrol komplit (b)

effective.

Formulasi terbaru dari antagonis reseptor serotonin tipe 3 (5HT₃) dapat mempertahankan efek terapeutik dari *granisetron* selama 5 hari bahkan lebih, sehingga diharapkan dapat memberikan cakupan yang luas baik pada CINV *acute* maupun *delayed*. Pada studi farmakokinetik, pemberian injeksi *granisetron extended-release* dengan dosis 5 dan 10 mg, waktu untuk mencapai kadar plasma maksimal adalah 19 dan 32 jam; dan nilai $t_{1/2}$ adalah 30 jam. Respons komplit (tanpa episode muntah, tidak membutuhkan terapi tambahan) untuk dosis 5 dan 10 mg terjadi pada $\geq 83\%$ subjek baik pada CINV *acute* maupun *delayed*; selain itu kontrol komplit (respons komplit tanpa mual) terjadi pada $\geq 76\%$ subjek.

FDA sendiri telah menyetujui injeksi *granisetron extended-release*, sebuah antagonis reseptor serotonin tipe 3 (5HT₃) yang diindikasikan dalam kombinasi dengan anti-emetik lain untuk mencegah CINV *acute* dan *delayed* pada dewasa. Selain itu, dalam *guideline* terbaru NCCN tahun 2017 versi 2 bulan Maret, injeksi *granisetron extended-release* sudah ditambahkan dalam *guideline* untuk regimen tatalaksana CINV.

Sebuah studi acak, tersamar ganda, uji fase 3, membandingkan APF530 dan *palonosetron* dalam mencegah CINV *acute* dan *delayed* dalam pemberian kemoterapi MEC (*moderately emetogenic chemotherapy*) dan HEC (*highly emetogenic chemotherapy*). Pada studi ini, pasien yang mendapatkan

MEC atau HEC menerima dosis tunggal APF530 250 atau 500 mg (*granisetron* 5 dan 10 mg) secara subkutan atau *palonosetron* intravena 0,25 mg. Hasilnya adalah injeksi subkutan dari *granisetron extended-release* tidak menunjukkan inferioritas atas intravena *palonosetron* baik dalam hal mencegah *acute* maupun *delayed* CINV pada MEC dan HEC. Pada studi ini, injeksi tunggal subkutan dari APF530 menawarkan alternatif lain selain *palonosetron* dalam mencegah CINV *acute* dan *delayed*.

Sebuah studi lain pada pasien yang menerima HEC mendapatkan APF530 500 mg (*granisetron* 10 mg) atau *ondansetron* intravena 0,15 mg/kg yang dikombinasikan dengan *fosaprepitant* dan *dexamethasone*. Dari studi ini ditemukan bahwa *granisetron extended-release* (APF530) lebih superior dibandingkan *ondansetron* intravena pada pasien yang mengalami respons komplit *delayed-phase* ($p < 0,014$).

Kesimpulannya, penggunaan *granisetron extended-release* dapat menjadi alternatif baru dalam tatalaksana mual muntah terkait kemoterapi. Efikasi dari formulasi baru *granisetron* ini tidak lebih inferior dibandingkan dengan generasi kedua yakni *palonosetron*. Selain itu, *granisetron extended-release* dinilai lebih *cost-effective* dibandingkan dengan *palonosetron* serta penggunaannya yang lebih efisien yaitu 30-60 menit sebelum kemoterapi bila dibandingkan dengan *granisetron* transdermal. (OEP)

REFERENSI:

1. Doggrell SA. Granisetron in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) – is there still a role after comparison with palonosetron? *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(10):1019-26. doi: 10.1080/14656566.2017.1342809.
2. Raftopoulos H, Cooper W, O'Boyle E, Gabrail N, Bocchia R, Gralla RJ. Comparison of an extended-release formulation of granisetron (APF530) versus palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately or highly emetogenic chemotherapy: Results of a prospective, randomized, double-blind, noninferiority phase 3 trial. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):723-32. doi: 10.1007/s00520-014-2400-3.
3. Schnadig ID, Agajanian R, Dakhil C, Gabrail NY, Smith Jr RE, Taylor C, et al., APF530 (granisetron injection extended-release) in a three-drug regimen for delayed CINV in highly emetogenic chemotherapy. *Future Oncol*. 2016;12(12):1469-81. doi: 10.2217/fo-2016-0070.