

Vinflunina en carcinoma urotelial

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 11/04/2011

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Vinflunina

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Indicació clínica sol·licitada: Pacients amb carcinoma urotelial avançat o metastàtic que han rebut prèviament una línia de tractament amb platins i tenen un PS entre 0 i 1, amb un aclariment de creatinina ≥ 40 ml/min.

Justificació de la sol·licitud: No hi ha cap altre medicament aprovat en segona línia de carcinoma urotelial.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Vinflunina

Nom comercial: Javlor®

Laboratori: Pierre Fabre Ibèrica

Grup terapèutic: Denominació: Alcaloids de la vinca i anàlegs; Codi ATC: L01CA

Via d' administració: Endovenosa

Tipus de dispensació: Hospitalari.

Via de registre: Centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu	Codi nacional	PVL (-RD7.5%)+IVA	Cost per unitat PVL (-RD7.5%)+IVA
Javlor 25 mg/ml 10 ml (1 vial)	6637074	817,7 €	817,7 €
Javlor 25 mg/ml 2 ml (1 vial)	6637050	163,54 €	163,54 €

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1 Mecanisme d'acció

La vinflunina és un nou inhibidor de microtúbuls anàleg semisintètic dels alcaloids de la vinca. S'uneix a la tubulina inhibint la seva polimerització en microtúbuls, cosa que condueix a la supressió del fenomen denominat "treadmilling", alteració de la dinàmica dels microtúbuls, detenció de la mitosi i apoptosi. Presenta gran activitat antitumoral *in vivo* i es diferencia d'altres alcaloids de la vinca perquè s'uneix de manera relativament dèbil a la tubulina, suggerint una millora de la tolerància com a resultat d'una menor neurotoxicitat.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEMyPS, EMA: Vinflunina està indicat en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb carcinoma avançat o metastàtic de cèl·lules transicionals del tracte urotelial en els que hagi fracassat un tractament previ o que inclogués derivats del platí. No s'ha estudiat l'eficàcia i seguretat de vinflunina en pacients amb estadi funcional > 2 .

FDA: no està autoritzat a EEUU.

4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica.

La posologia recomanada és de 320 mg/m^2 de vinflunina, administrats en forma de perfusió endovenosa de 20 minuts cada 3 setmanes. En pacients amb estadi funcional de la OMS/ECOG igual a 1 ó 0 i irradiació pèlvica prèvia, el tractament s'iniciarà a les dosis de 280

mg/m². En absència de qualsevol toxicitat hematològica durant el primer cicle que pugui ocasionar retards en el tractament o reducció de dosis, s'augmentarà la dosi fins a un màxim de 320 mg/m² administrats cada 3 setmanes en els cicles posteriors.

Taula 1. Ajusts de dosi per toxicitat

Toxicitat	Ajust de dosi				
	Dosi inicial de vinflunina 320 mg/m ²			Dosi inicial de vinflunina de 280mg/m ²	
	1r event	2n event consecutiu	3r event consecutiu	1r event	2n event consecutiu
Neutropènia grau 4 (RAN <500/mm ³) > 7dies	280mg/m ²	250mg/m ²	Interrupció definitiva del tractament	250mg/m ²	Interrupció definitiva del tractament
Neutropènia febril (RAN <1.000/mm ³ i febre ≥ 38,5°C)					
Mucositis o estrenyiment de grau 3-4 o grau 2 ≥ 5 dies.					
Qualsevol altra toxicitat de grau ≥ 3 (excepte vòmits i nàusees de grau 3)					

RAN: recompte absolut de neutròfils

En pacients amb RAN<1.000/mm³ o plaquetes < 100.000/mm³ el dia de l'administració, el tractament s'haurà de retardar fins a la recuperació de les xifres, si no es produeix la recuperació en el termini de 2 setmanes, haurà d'interrompre's el tractament definitivament. Si en el dia de la perfusió s'aprecia toxicitat en òrgans de Grau ≥ 2, el tractament haurà de retardar-se fins a assolir els graus 0, 1 o tornar al valor basal inicial.

Posologia en poblacions especials:

- *Insuficiència hepàtica:* La farmacocinètica de vinflunina no es veu modificada en pacients amb la funció hepàtica alterada, però degut a la modificació de paràmetres hepàtics després de l'administració de vinflunina (GGT, transaminases, bilirubina), s'han establert les següents recomanacions de dosis:
 - Ajust de dosi a 250 mg/m²/ 3 setmanes: Pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh A) o pacients amb temps de protombina (TP) ≥ 60% VN i bilirubina ≥ 1.5xLSN i ≤ 3xLSN i que a més presentin transaminases > LSN i/o GGT > 5x LSN
 - Ajust de dosi a 200mg/m²/ 3 setmanes: pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh B) o pacients amb TP ≥ 50% VN i bilirubina > 3xLSN i transaminases > LSN i GGT > LSN.
 No s'ha estudiat l'ús de vinflunina en pacients amb IH greu (Child-Pugh C), ni en pacients amb TP < 50%VN o bilirubina > 5xLSN o transaminases > 6xLSN o GGT > 15xLSN.
- *Insuficiència renal:* La dosi recomanada per pacients amb IR moderada (40 ml/min ≤ ClCr ≤ 60 ml/min) és de 280 mg/m²/ 3 setmanes i de 250 mg/m²/3 setmanes per a pacients amb IR greu (20 ml/min ≤ ClCr < 40ml/min).
- *Pacients d'edat avançada (≥ 75 anys):*
 - Dosi de 280 mg/m²/3 setmanes: pacients d'edat entre 75 anys i 80 anys.
 - Dosi de 250 mg/m²/3 setmanes: pacients ≥ 80 anys
- *Pacients pediàtrics:* no indicació.

Forma de preparació i forma d'administració: Vinflunina ha de diluir-se abans de la seva administració en 100ml de SF0.9% o de SG5%. La solució diluïda ha de protegir-se de la llum fins a la seva administració.

Només es pot administrar per via endovenosa. L'administració de vinflunina per via intratecal pot produir la mort. L'administració endovenosa es farà mitjançant una perfusió de 20 minuts i no s'administrarà en forma de bolus. Es pot usar una via perifèrica o central. Per via perifèrica pot produir irritació venosa.

S'ha d'administrar en Y amb la vinflunina un SF0.9% o SG5% de 500 mL de la següent manera:

- 1r administrar 250 mL SF en Y amb la vinflunina durant 20 minuts.
- 2n administrar els 250 mL restants de SF en acabar la vinflunina a un ritme de 300 mL/h.

Medicació concomitant recomanada: Per evitar l'estrenyiment es recomanen laxants i adoptar mesures dietètiques com la hidratació oral des del dia 1 fins el dia 5 ó 7 posterior a cada administració de vinflunina.

4.4 Farmacocinètica.

La farmacocinètica de vinflunina és lineal en l'interval de dosis administrades a pacients amb càncer (des de 30mg/m² fins 400 mg/m²). L'exposició sanguínia a vinflunina (AUC) es va correlacionar de forma significativa amb la gravetat de la leucopènia, neutropènia i cansament.

- o *Distribució:* unió moderada a proteïnes plasmàtiques (67%). El volum de distribució és 2422 ± 676 litres (aproximadament 35 l/kg), cosa que suggereix una extensa distribució en teixits.
- o *Metabolisme:* metabolisme pel CYP3A4 i per esterases formant-se l'únic metabòlit actiu i principal en la sang (4-O-desacetilvinflunina (DVFL)).
- o *Eliminació:* vinflunina s'elimina seguint una disminució de la concentració multiexponencial, amb una vida mitja terminal (t_{1/2}) pròxima a 40h. DVFL es forma i s'elimina més lentament que vinflunina (t_{1/2} d'aproximadament 120h). Vinflunina i els seus metabòlits s'excreten a través de les femtes (2/3) i la orina (1/3). L'aclarament de vinflunina estava disminuït significativament en els pacients de > 80 anys comparat amb pacients amb <70 anys.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat

Actualment l'estàndard de tractament en primera línia del carcinoma urotelial de bufeta avançat o metastàtic són els esquemes que contenen platins en combinació: cisplatí-gemcitabina o cisplatí-metotrexat-vinblastina (CMV) (i els mateixos esquemes però amb carboplatí en aquells pacients en els quals estaria contraindicat administrar cisplatí). **No s'ha establert encara una segona línia de tractament**, tot i que en aquells pacients tractats prèviament amb una primera línia amb platins i considerats platí-sensibles (> 6 mesos des del tractament fins a recaiguda) és una opció vàlida l'ús d'un règim que contingui platins.

S'han realitzat estudis de fase II en segona línia de carcinoma de cèl·lules transicionals metastàtic amb paclitaxel, docetaxel, ifosfamida, gemcitabina, pemetrexed, oxaliplatí, gemcitabina, sunitinib, bortezomib, però cap d'ells amb la indicació aprovada. Només té la indicació aprovada pel tractament de segona línia la vinflunina, del qual es disposa un estudi de fase III.

Característiques comparades amb altres possibilitats de tractament en 2a o 3a línia				
Nom	Vinflunina	Cisplatí-gemcitabina	CMV	Millor teràpia de suport (MTS)
Posologia	<u>Dosi inicial:</u> 280 mg/m ² durant 20' c/21d <u>Dosi manteniment:</u> 320 mg/m ² durant 20' c/21d	-cisplatí 70mg/m ² d1 -gemcitabina 1000 mg/m ² d1, d8 Cada 21 dies	-Cisplatí 70 mg/m ² d1 -Metotrexat 30mg/m ² d1 i d8 Vinblastina 4mg/m ² d1 i d8	En l'estudi de fase III (Bellmunt et al), la millor teràpia de suport inclou: -RDT pal·liativa -Antibiòtics

Aspectes relacionats amb la utilització de recursos	Temps d'ocupació d'HOD/tractament: 1,5 h Núm sessions a HOD/cicle 1	Temps d'ocupació d'HOD/tractament: 10,75 h Núm sessions a HOD/cicle: 2	Temps d'ocupació d'HOD/tractament: 10,25 h Núm sessions a HOD/cicle: 2	-Analgèsics -Corticoids -Transfusions
Característiques diferencials	Està indicat en monoteràpia per el tractament de pacients adults amb carcinoma avançat o metastàtic de cèl·lules transicionals en els que hagi fracassat un tractament previ amb platins.	Indicats ens aquells pacients amb > 6 mesos des del tractament amb platins fins a progressió.		

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Es disposa de l'informe EPAR de vinflunina en la indicació sol·licitada.

Amb data 22/03/2011 es va realitzar una cerca a PubMed (paraules clau: "vinflunine" AND "bladder cancer" obtenint dos assaigs fase II i un assaig fase III en els què es basa l'aprovació de la indicació de vinflunina en el carcinoma avançat o metastàtic de cèl·lules transicionals del tracte urotelial .

Assaigs que han conduït aprovació a EMA:

Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009; 27: 4454-4461

- **Disseny:** estudi fase III, multicèntric, obert, i controlat, amb assignació 2:1 a rebre vinflunina + el millor tractament de suport o millor tractament de suport (MTS).
- **Nº de pacients:** 370
- **Tractament grup actiu (n=253):** vinflunina (320mg/m² c/21dies si PS=0 i no irradiació pèlvica prèvia o 280mg/m² c/21 dies si PS=0 amb irradiació pèlvica prèvia o PS=1, posteriorment incrementable a 320 mg/m² c/21 dies si no toxicitat hematològica) + millor tractament de suport.
- **Tractament grup control (n=117):** millor tractament de suport (incloent RDT pal·liativa, antibiòtics, analgèsics, corticoids, transfusions).
- **Criteris d'inclusió:** Confirmació histològica de carcinoma urotelial de cèl·lules transicionals metastàtic o localment avançat, amb progressió documentada a una primera línia amb platins per malaltia avançada o metastàtica; edat ≥ 18 anys; ECOG PS=0-1; adequada funció hepàtica, hematològica i renal (ClCr ≥ 40ml/min), expectativa de vida > 12 setmanes.
- **Criteris d'exclusió:** metàstasis cerebrals, pacients que hagin rebut QT adjuvant o neoadjuvant, tractament previ amb QT o RDT en els 30 dies previs a la inclusió, irradiació de > 30% en moll d'os.
- **Variable principal:** Supervivència Global (SG). La mostra es va dissenyar basant-se en la hipòtesi d'una supervivència global mediana pel grup de tractament actiu de 6 mesos, comparat amb 4 mesos en el grup control. El nombre de pacients a incloure seria de 364.
- **Variables secundàries:** Supervivència lliure de progressió (SLP), Taxa de resposta (OR), durada de la resposta, toxicitat, qualitat de vida (EORTC-QLQ30).
- **Tipus d'anàlisis:** Per intenció de tractar. Corbes de Kaplan-Meier per temps fins a l'event. Anàlisi multivariant de Cox en la supervivència global tenint en compte factors pronòstics (estat funcional, afectació visceral, fosfatasa alcalina, hemoglobina, irradiació pèlvica) .

Resultats d'eficàcia

Variable avaluada en l'estudi	Vinflunina + MTS n=253	MTS N=117	HR (IC 95%)	P
Variable principal				
Mediana supervivència global (mesos, IC 95%)	6,9 (5,7 – 8,0)	4,6 (4,1 -7,0)	0,88 (0,69-1,12)	0,2868
Variables secundàries				
Supervivència lliure de progressió (SLP)	3,0 (2,1-4,0)	1,5 (1,4 -2,3)	-	0,012
Taxa de resposta global (% , IC 95%)	8,6 (5,0-13,7)	0	-	0,006

Durada de la resposta (<i>mesos, IC 95%</i>)	7,4 (4,5 -17,0)	-	-	-
Supervivència global en població ITT elegible* (n= 357)	6,9 (5,7-8,0)	4,3 (3,8-5,4)	0,78 (0,61-0,99)	0,040
Supervivència global en població ITT segons grup de tractament (anàlisi multivariant segons factors pronòstics)**	-	-	0,77 (0,61-0,98)	0,036
EORTC QLQ-30 ***	-	-	-	0,658

* Població ITT elegible: exclusió de 13 pacients amb violacions dels criteris d'inclusió en la fase inicial i que no eren candidats al tractament.

** Factors pronòstics: estat funcional, afectació visceral, fosfatasa alcalina, hemoglobina, irradiació pèlvica. L'anàlisi multivariant indica que l'addició de vinflunina va resultar ser un factor pronòstic independent que millorava la SG

*** El qüestionari de qualitat de vida es va completar a l'inici al final dels cicles 1,2,4 i 6. Al final del 6è cicle només el 58,4% en el grup de vinflunina i el 53,7% en el grup control va complir el qüestionari.

-Prop del 80% dels pacients reclutats havien progressat abans dels 6 mesos després del final de la QT prèvia.

-L'administració d'almenys una sessió de RDT pal·liativa va ser estadísticament superior en el grup amb MTS (23,9%) en comparació al grup de vinflunina +MTS (4,0%).

-La durada mediana de tractament va ser similar en el grup de tractament i el grup control (9,5 vs 9,4 setmanes, respectivament).

Figura 1. Corba de supervivència global en el grup per ITT

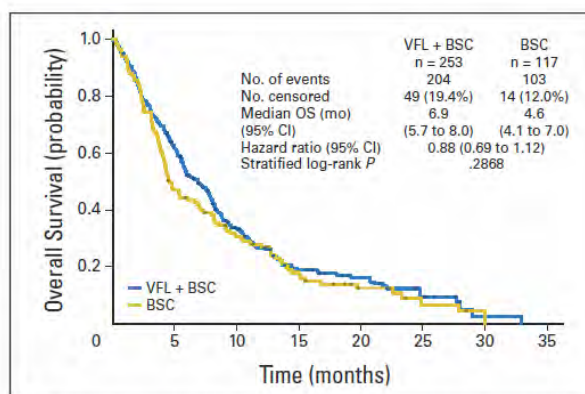


Fig 2. Overall survival (OS) in the intent-to-treat population (n = 370). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

Culine S et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer. 2006; 94:1395-1401

Disseny: Fase II, multicèntric, obert, no comparatiu, per determinar l'eficàcia de vinflunina en segona línia en pacients amb carcinoma avançat de cèl·lules transicionals.

Nº de pacients: 51

Tractament: vinflunina 320 mg/m²/21dies (es va començar amb 350mg/m², però una avaluació de seguretat preliminar el va reduir posteriorment).

Criteris d'inclusió: carcinoma avançat de cèl·lules transicionals de bufeta que no hagués respost o hagués progressat després d'un règim de primer línia amb platins per malaltia avançada o metastàtica o després d'un tractament amb intenció adjuvant o neoadjuvant. Haver passat > 30 dies després de qualsevol tractament amb RDT o QT i amb recuperació de tots els efectes adversos severos. Presència d'una lesió mesurable no irradiada, valorada amb TAC o MRI en els 28 dies previs de l'inici de l'estudi. Edat > 18 anys; IK > 80, expectativa de vida > 12 setmanes, adequada funció hematològica, hepàtica i renal (ClCr ≥ 40ml/min).

Variable principal: taxa de resposta global

Variàbles secundàries: durada de la resposta, supervivència lliure de progressió, supervivència global

Tipus d'anàlisi: ITT

Resultats d'eficàcia

<i>Variable avaluada en l'estudi</i>	<i>vinflunina</i>
Variable principal	
<i>Taxa de resposta global (RC+RP)</i>	18% (IC95% 8,4-30,9)
Variàbles secundàries	
<i>Supervivència lliure de progressió (mesos)</i>	3 (2,4-3,8)
<i>Durada de la resposta (mesos)</i>	9,1 (4,2-15)
<i>Supervivència global (mesos, IC95%)</i>	6,6 (4,8-7,6)

22 (43%) pacients havien rebut com a QMT prèvia els esquemes MVAC o CMV i 25 (49%) pacients gemcitabina/platí. La intenció de la QMT prèvia administrada era per a malaltia avançada en 34 pacients (67%) i amb intenció adjuvant o neoadjuvant en 17 pacient (33%).

Vaughn DJ et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Results of a large phase 2 study. Cancer 2009;115:4110-7

Disseny: Fase II, multicèntric, obert, no comparatiu, per avaluar l'eficàcia i seguretat de vinflunina en pacients amb carcinoma urotelial metastàtic o localment avançat que progressen en els 12 mesos posterior a una quimioteràpia amb platí.

Nº de pacients: 151

Tractament: vinflunina 320 mg/m²/21dies. Els pacients amb IK =80-90, funció renal alterada, irradiació pèlvica prèvia o edat > 75 anys la dosi inicial va ser de 280mg/m², que es va augmentar a 320mg/m² segons tolerància en el cicle 2.

Criteris d'inclusió: càncer urotelial avançat o metastàtic, no candidats a teràpia local o regional, amb progressió o recurrència documentada en els 12 mesos posteriors al tractament amb QMT basada en platí (almenys 2 cicles de cisplatí (≥ 60mg/m²) o carboplatí (AUC ≥ 4)) per malaltia metastàtica o com adjuvant o neoadjuvant. Edat ≥ 18 anys; IK ≥ 80 i adequada funció hematològica i hepàtica; ClCr > 20ml/min.

Criteris exclusió: haver rebut més d'un règim de quimioteràpia; radiació en > 30% de la MO; neuropatia perifèrica prèvia grau ≥ 2.

Variable principal: taxa de resposta global

Variàbles secundàries: durada de la resposta, temps fins a resposta, supervivència lliure de progressió, supervivència global

Tipus d'anàlisi: ITT; població avaluable (n=132) per la duració i temps fins a resposta.

Els resultats van ser avaluats pels investigadors i per un comitè independent.

Resultats d'eficàcia

<i>Variable avaluada en l'estudi</i>	<i>Vinflunina (comitè independent)</i>
Variable principal	
<i>Taxa de resposta global (RC+RP)</i>	14% (IC95% 9,4-21,2)
<i>Resposta completa (%)</i>	0
<i>Resposta parcial (%)</i>	14,6
<i>Malaltia estable (%)</i>	42,4
<i>Malaltia progressiva (%)</i>	32,5
<i>No avaluable (%)</i>	10,6
Variàbles secundàries	
<i>Supervivència lliure de progressió (mesos)</i>	2,76 (2,56-3,84)

<i>Durada de la resposta (mesos)</i>	<i>5,95 (5,42-9,46)</i>
<i>Supervivència global (mesos, IC95%)</i>	<i>7,89 (6,67-9,69)</i>

5.1.b Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

Validesa interna

- L'estudi en fase III de Bellmunt et al, és un assaig randomitzat, obert. L'avaluació de l'eficàcia va ser avaluada tant pels investigadors com per un comitè independent usant els criteris RECIST.
- La variable principal d'eficàcia és la supervivència global. La mostra es va dissenyar basant-se en la hipòtesi d'una supervivència global mediana pel grup de tractament actiu de 6 mesos, comparat amb 4 mesos en el grup control. Es necessitarien 290 esdeveniments (morts) per detectar superioritat en la SG tenint en compte un error tipus I del 5 % i una potència del 90%. En el grup de vinflunina hi ha un 19,4 % de pacients censurats i per tant el nombre d'esdeveniments es redueix a 204, no assolint-se els 290 esdeveniments necessaris.
- L'anàlisi primari es va fer en la població per intenció de tractar, però aquesta població incloïa pacients randomitzats per error (no complien criteris d'inclusió), això suposa una violació del protocol i per tant resta validesa a les conclusions d'aquest estudi.
- Es va avaluar la progressió i la resposta segons els criteris RECIST (response evaluation criteria in solid tumors), la toxicitat segons els criteris National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versió 2.0 i la Qualitat de vida EORTC-QLQ 30.
- En els 2 estudis en fase II (Culine et al i Vaughn et al), la població estudiada inclou pacients que havien rebut una primera línia tant per intenció pal·liativa, adjuvant o neoadjuvant, fet que resta validesa a les taxes de resposta observades (18% i 14% respectivament); en l'estudi de fase III en què només s'inclouen pacients amb una primera línia metastàtica o per malaltia avançada, la TR és inferior (8,6%)

Validesa externa

- Estudi multicèntric.
- El comparador (millor teràpia de suport) sembla l'adequat ja que no hi ha cap esquema de segona línia establert, tot i que s'han assajat altres fàrmacs usats a la pràctica clínica (indicació fora fitxa tècnica) i per tant seria desitjable comparar-ho amb aquestes altres alternatives.
- Els pacients inclosos en l'estudi de fase III estan perfectament definits amb progressió documentada a una primera línia amb platins per malaltia avançada o metastàtica, excloent-se aquells que havien rebut QMT adjuvant o neoadjuvant. Aquesta població és similar a la nostra excepte en aquest últim supòsit.
- No es van incloure pacients amb un PS ≥ 2 , grup que és molt important en aquesta patologia, per tant, aquests pacients no serien candidats al tractament amb VLF, tal com també es mostra a la fitxa tècnica del producte. Tampoc es van incloure pacients amb $\text{ClCr} < 40$ ml/min; l'alteració de la funció renal és relativament comú en aquests pacients.

Rellevància Clínica dels resultats

- S'aconsegueix una diferència de 2 mesos en la SG. En el grup de tractament la mediana de SG és de 6,9 mesos (5,7-8) i en el grup control és de 4,6 mesos (4,1-7,0) amb un HR=0,88 (IC95% 0,69-1,12), $p=0,2868$. Com s'observa se solapen els intervals de SG en ambdós grups i la diferència no és estadísticament significativa. L'aportació a nivell clínic és marginal.
- Segons els resultats del EORTC QLQ-30 en els dos grups de tractament es considera que la vinflunina + MTS no impacta en la qualitat de vida relacionada amb la salut comparat amb la MTS.

5.3 Revisions publicades

- La revisió de Yafi et al (2011) revisa els diferents estudis publicats en primera i segona línia de tractament per al carcinoma urotelial de bufeta i conclou que no hi ha prou dades per establir una segona línia de tractament.

Taula2. Estudis en segona línia de tractament per carcinoma de bufeta avançat d'agents en monoteràpia

Reference	Agent	Patients (n)	Response (%)	TTP (months)	Survival (months)
Khorsand <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁶	Piritrexim	17	23	NA	NA
McCaffrey <i>et al.</i> , 1997 ⁹	Docetaxel	31	13	NA	9.0
Papamichael <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁷	Paclitaxel	14	7	NA	NA
Pronzato <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁸	Ifosfamide	20	5	6	8.0
Witte <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁹	Ifosfamide	60	20	2.2	5.1
Lorusso <i>et al.</i> , 1998 ⁵⁰	Gemcitabine	35	23	3.8	5.0
Witte <i>et al.</i> , 1998 ⁵¹	Topotecan	46	9	1.4	6.2
Gebbia <i>et al.</i> , 1999 ⁵²	Gemcitabine	24	29	NA	13.0
Dodd <i>et al.</i> , 2000 ⁵³	Pyrazoloacridine	14	0	NA	9.0
Albers <i>et al.</i> , 2002 ⁵⁴	Gemcitabine	30	11	4.9	8.7
Roth <i>et al.</i> , 2002 ⁵⁵	Piritrexim	35	7	2.1	7.0
Vaughn <i>et al.</i> , 2002 ⁵⁶	Paclitaxel	31	10	2.2	7.2
Moore <i>et al.</i> , 2003 ⁵⁷	Oxaliplatin	20	6	NA	NA
Joly <i>et al.</i> , 2004 ⁵⁸	Paclitaxel	45	5	3	6.5
Sweeney <i>et al.</i> , 2006 ⁵⁹	Pemetrexed	47	28	2.9	9.6
Culine <i>et al.</i> , 2006 ⁶⁰	Vinflunine	58	18	3.0	6.6
Akaza <i>et al.</i> , 2007 ⁶¹	Gemcitabine	46	25	3.1	12.6
Dreicer <i>et al.</i> , 2007 ⁶²	Epothilone B	45	12	2.7	8.0
Galsky <i>et al.</i> , 2007 ⁶³	Pemetrexed	13	8	NA	NA
Bellmunt Molins <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁴	Vinflunine	253	9	3.0	NA
Vaughn <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁵	Vinflunine	175	15	2.8	7.9

TTP = time to progression; NA = not available.

Una comparació indirecta en taxa de resposta i en supervivència dels estudis fase II amb gemcitabina indiquen superioritat versus vinflunina.

Taula 3. Estudis realitzats en segona línia de tractament per carcinoma de bufeta avançat amb combinació de fàrmacs

Author	Regimen	Patients (n)	Response rate (%)	Survival (months)
Logothesis <i>et al.</i> , 1994 ⁷⁰	5-Fluorouracil, interferon alfa, cisplatin	28	61	NA
Tu <i>et al.</i> , 1995 ⁷¹	Paclitaxel, methotrexate, cisplatin	25	40	NA
Sweeney <i>et al.</i> , 1999 ⁷²	Paclitaxel, ifosfamide	13	15	8
Kaufman <i>et al.</i> , 2000 ⁷²	Gemcitabine, paclitaxel	6	0	NA
De Mulder <i>et al.</i> , 2000 ⁷³	5-Fluorouracil, interferon alfa, cisplatin	43	13	4.9
Krege <i>et al.</i> , 2001 ⁷⁴	Docetaxel, ifosfamide	22	25	4
Meluch <i>et al.</i> , 2001 ⁷⁵	Gemcitabine, paclitaxel	15	47	NA
Sternberg <i>et al.</i> , 2001 ⁷⁶	Gemcitabine, paclitaxel	41	60	14.4
Bellmunt <i>et al.</i> , 2002 ⁷⁷	Methotrexate, paclitaxel	20	32	5
Pagliari <i>et al.</i> , 2002 ⁷⁸	Cisplatin, gemcitabine, ifosfamide	51	41	9.5
Chen <i>et al.</i> , 2004 ⁷⁹	Docetaxel, gemcitabine, carboplatin	NA	56	NA
Vaishampayan <i>et al.</i> , 2005 ⁸⁰	Carboplatin, paclitaxel	44	16	6
Fechner <i>et al.</i> , 2006 ⁸¹	Gemcitabine, paclitaxel	30	44	NA
Takahashi <i>et al.</i> , 2006 ⁸²	Gemcitabine, paclitaxel	23	30	12.1
Lin <i>et al.</i> , 2007 ⁸³	Gemcitabine, ifosfamide	23	22	4.8
Albers <i>et al.</i> , 2008 ⁸⁴	Gemcitabine, paclitaxel	102	50	NA
Kanai <i>et al.</i> , 2008 ⁸³	Gemcitabine, paclitaxel	20	30	11.5
Suyama <i>et al.</i> , 2009 ⁸⁶	Gemcitabine, paclitaxel	33	33	11.3

NA = not available.

- En la revisió de Sonpavde (2010) sobre els tractaments en segona línia del carcinoma avançat o metastàtic de cèl·lules transicionals del tracte urotelial es conclou que l'alternativa per aquest tipus de pacient és la inclusió en assaig clínics.

5.4 Fonts secundàries

- El comitè avaluador del National Institute for health and Clinical excellence (NICE) consideren que degut a inadequacions en l'anàlisi de la SG, incerteses sobre l'avaluació de la qualitat de vida, el benefici clínic i els efectes adversos, no està clar que les dades mostrin que vinflunina és superior al MTS sol. El comitè va considerar a més que les característiques dels pacients, amb un millor estat general i sense haver rebut QMT adjuvant o neoadjuvant podia diferir dels pacients que es troben a la pràctica clínica. També considera que el comparador hauria d'haver estat un dels esquemes que s'utilitzen fora fitxa tècnica a la pràctica clínica. La conclusió és que la vinflunina no es pot considerar cost-efectiva pels recursos del NHS.
- La European Society of Medical Oncology (ESMO) considera en les seves guies de Recomanació clínica que la vinflunina és una opció vàlida en el tractament de segona línia del càncer de bufeta després de progressar a platins.
- Les guies de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011 recomanen la inclusió en assajos clínics, o bé i depenent de la primera línia utilitzada, tractar els pacients amb agents únics com bleomicina, cisplatí, carboplatí, docetaxel, doxorubicina, 5-FU, gemcitabina, ifosfamida, paclitaxel, pemetrexed, metotrexat i vinblastina.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

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

Les reaccions adverses més freqüents relacionades amb el tractament recollides en els 2 assajos de fase II i en l'assaig de fase III (n=450 pacients tractats amb vinflunina) van ser trastorns hematològics, principalment neutropènia i anèmia; trastorns gastrointestinals, especialment estrenyiment, anorèxia, nàusees, estomatitis/mucositis, vòmits, dolor abdominal i diarrea; i trastorns generals com astènia i cansament.

Taula 4. Reaccions adverses segons freqüència (molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$)) i segons gravetat

Classificació per òrgans i sistemes	Reacció adversa	Tots els graus (%)	Graus 3-4 (%)
Infeccions	Infecció neutropènica	3,8	3,8
	Infeccions (virals, bacterianes, fúngiques)	6,9	2,7
Trastorns de la sang i sistema linfoide	Neutropènia	79,6	54,6
	Anèmia	92,8	17,3
	Trombopènia	53,5	4,9
	Neutropènia febril	6,7	6,7
Trastorns del sistema immunològic	Hipersensibilitat	1,8	0,2
Trastorns del metabolisme i la nutrició	Anorèxia	34,4	2,7
	Deshidratació	4,4	2,2
Trastorns psiquiàtics	Insomni	5,1	0,2
	Neuropatia sensorial	9,8	0,9
Trastorns del SNC	Síncope	1,1	1,1
	Cefalea	6,2	0,7
	Marejos	5,3	0,4
	Neuràlgia	6,0	0,4
	Disgeusia	3,1	0
	Neuropatia	1,8	0
	Trastorns de l'oida i laberint	Dolor oïda	1,3
Trastorns cardíacs	Taquicàrdia	1,8	0,2
Trastorns vasculars	Hipertensió	3,3	1,8
	Trombosi venosa	3,1	0,4
	Hipotensió	1,1	0,2
Trastorns respiratoris	Dispnea	4,2	0,4
	Tos	2,2	0

Trastorns gastrointestinals	Estrenyiment	54.9	15.3
	Dolor abdominal	21.6	4.7
	Vòmits	27.3	2.9
	Nàusees	40.9	2.9
	Estomatitis	26.9	2.7
	Diarrea	12.9	0.9
	Ileo	2.7	2.2
	Disfàgia	2	0.4
	Trastorns bucal	4.7	0.2
	Dispepsia	5.6	0.2
Trastorns de la pell i teixits subcutanis	Al·lopècia	28.7	NA
	Reacció cutània	3.1	0
	Pruït	1.3	0
	Hiperhidrosi	1.1	0
Trastorns musculo-esquelètics i del teixit conjuntiu	Mialgia	16.4	3.1
	Debilitat muscular	2.2	0.9
	Artràlgia	8	0.7
	Mal d'esquena	4.9	0.4
	Mal mandibular	3.3	0
	Dolor en extremitat	3.3	0
	Dolor ossi	2.4	0
	Dolor muculo-esquelètic	2	0
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Àstènia/cansament	55.3	15.8
	Reacció en lloc injecció	27.6	0.4
	Pirèxia	10.9	0.4
	Dolor al pit	4.4	0.9
	Calfreds	2.2	0.2
	Dolor	3.6	0.2
	Edema	1.3	0
Exploracions complementàries	Pèrdua de pes	24.0	0.4

6.2 Descripció dels resultats de seguretat en estudis comparatius

Bellmunt et al. J J Clin Oncol 2009; 27: 4454-4461				
Efecte advers	Vinflunina + MTS		MTS	
	Incidència global (%)	Graus 3 i 4 (%)	Incidència global (%)	Graus 3 i 4 (%)
Fatiga/astènia	50	19.3	60.7	17.9
Nàusees	39.1	2.4	21.4	0.9
vòmits	29.0	2.8	14.5	0
Estomatitis/mucositis	28.6	1.6	1.7	0
Dolor abdominal	15.7	4.0	17.9	6.0
Estrenyiment	47.6	16.1	24.8	0.9
miàlgia	16.1	3.2	6.8	0
Neuropatia sensorial	12.1	1.2	11.1	0
Al·lopècia	29.0	0	1.7	0
Reacció en el lloc infusió	27.4	0.4	0	0
Anèmia	93.1	19.1	61.3	8.1
Neutropènia	77.2	50.0	2.7	0.9
Trombocitopènia	51.2	5.7	16.2	0.9
Neutropènia febril	6.0	6.0	0	0

6.4 Precaucions d'ús en casos especials

Està contraindicat en: pacients amb hipersensibilitat al principi actiu o a altres alcaloids de la vinca.

- *Insuficiència hepàtica*: ha de reduir-se la dosi en pacients amb alteració hepàtica moderada o greu (veure apartat 4.3).

- *Insuficiència renal*: ha de reduir-se la dosi en pacients amb alteració renal moderada o greu (veure apartat 4.3).

- *Embaràs*: no hi ha dades en dones embarassades, però els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat per la reproducció i teratogenicitat; existeix un potencial risc que es produeixi anormalitats embrionàries i fetals. No ha d'usar-se vinflunina durant l'embaràs.

- *Fertilitat*: Tant homes com dones, han d'usar mesures anticonceptives adequades fins tres mesos després de la finalització del tractament. Es recomanable demanar consell sobre la

conservació de l'esperma degut a la possibilitat d'infertilitat irreversible produïda pel tractament.
-*Lactància*: es desconeix si vinflunina o els seus metabòlits s'excreten per la llet materna. Es desaconsella la seva administració.

-*Pacients d'edat avançada*: disminuir la dosi a partir de > 75 anys (veure apartat 4.3).

-*Toxicitat hematològica*: la neutropènia és una reacció adversa freqüent a vinflunina. La dosi recomanada ha de reduir-se en pacients amb toxicitat hematològica grau >3. No ha d'administrar quan el recompte basal de neutròfils < 1.500/mm³ o de plaquetes < 100.000/mm³ (veure apartat 4.3).

-*Trastorns gastrointestinals*: En el 15,3% dels pacients tractats es va produir estrenyiment greu. És reversible i no acumulatiu. S'hauran d'adoptar mesures dietètiques especials com la hidratació oral i administrar laxants des del dia 1 al 7 del cicle de tractament. Els pacients amb alt risc de produir estrenyiment (tractament concomitant amb opiacis, carcinomes peritoneals, masses abdominals, cirurgia major abdominal prèvia) hauran de ser tractats una vegada al dia amb polietilenglicol des del dia 1 fins al dia 7(veure apartat 4.3).

-*Trastorns cardíacs*: S'han observat pocs casos de prolongació de l'interval QT després de l'administració de vinflunina. Ha d'usar-se amb precaució en pacients amb risc augmentat de patir proaritmies (ex: ICC, antecedents de prolongació de l'interval QT, hipopotasèmia). Es recomana especial atenció en administrar vinflunina a pacients amb antecedents d'infart de miocardi/isquèmia o angina de pit. Poden produir-se events cardíacs isquèmics, especialment en pacients amb malaltia cardíaca preexistent.

Interaccions:

Estudis in vitro han demostrat que vinflunina no indueix l'activitat del CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 ni inhibeix el el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. vinflunina és un substrat de Pgp amb poca afinitat, per tant, és improbable que es produeixin interaccions clínicament significatives.

En un estudi fase I el ketoconazol va portar a un augment del 30% i del 50% en l'exposició sanguínea a vinflunina i al seu metabòlit DVFL, respectivament. Per tant, es recomana evitar l'ús concomitant de vinflunina amb inhibidors potents del CYP3A4 (ritonavir, ketoconazol, itraconazol, suc de pomelo) o amb inductors (rifampicina, hypericum perforatum).

Evitar l'ús concomitant amb altres medicaments que prolonguin l'interval QT.

Es va observa una interacció farmacocinètica entre vinflunina i doxorubicina pegilada/liposomal, que va produir un augment aparent del 15-30% en l'exposició a vinflunina i una disminució aparent de 2-3 vegades en l'AUC de doxorubicina.

Un estudi in vitro ha suggerit una possible interacció amb paclitaxel i docetaxel (lleugera inhibició del metabolisme de vinflunina), però no hi ha estudis específics que combinin aquests compostos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1. Cost/ cicle i cost del tractament

	Vinflunina (Javlor ®)
Preu unitari (PVL + IVA)	Vial 250 mg: 817,7 € Vial 50mg: 163,54 €
Posologia	Primer cicle: 280 mg/m ² Manteniment: 320 mg/m ²
Cost/cicle*	1r cicle (280mg/m ²): 1.635 € cicles a dosis de 320mg/m ² :1.798 €
Cost/tractament **	(1.635 + (1798 x 2 cicles))= 5231 €

*Costos calculats per una superfície corporal de 1,7m².

** En l'estudi pivotal de vinflunina la mitja de setmanes de tractament va ser de 9,5. Es consideren doncs, 3 cicles de vinflunina.

7.2 Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Considerant que l'augment de la supervivència global no va ser demostrada en l'estudi ja que la diferència no era estadísticament significativa, no procedeix la realització d'un estudi cost eficàcia incremental; tot i així es realitza el càlcul tenint en compte els resultats de l'estudi.

Variable: Supervivència global

Tractament	Cost incremental envers MTS	Diferència de supervivència	Cost per any de supervivència guanyat
Vinflunina vs MST	5.231 €	2,3 mesos	27.292 €

7.4. Cost eficàcia incremental estudis publicats

En la valoració de cost-eficàcia de vinflunina realitzada pel NICE s'avalua l'estudi econòmic realitzat pel laboratori fabricant. Segons aquest, la ratio cost-eficàcia incremental (RCEI) per vinflunina + MTS vs MTS va ser de 100.144€ per anys de vida guanyats ajustats a qualitat de vida (QALY) (cost incremental de 13.071 £ i benefici incremental de 0,131 QALY).

L'anàlisi de sensibilitat va demostrar que el preu del vial era el que major impacte tenia. En els estudis de sensibilitat es considerava aprofitament dels vials, cosa poc plausible en la pràctica diària donat l'escàs nombre de pacients a ser tractats.

El comitè del NICE va concloure que el RCEI per vinflunina seria > 120.000 £ per QALY. I d'acord amb aquesta dada i que considera que l'augment de la supervivència no va ser demostrada, el tractament amb vinflunina no es considera cost-efectiu.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Informe EPAR Javlor®. Consultat a www.emea.com (març 2011)
2. Fitxa tècnica Javlor®. Consultat a www.emea.com (març 2011)
3. Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-4461
4. Culine S et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer*. 2006; 94:1395-1401
5. Vaughn DJ et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009;115:4110-7
6. Yafi et al. First and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol*. 2011 Jan;18(1):e25-34
7. Sonpavde G, Sternberg CN, Rosenberg JE, Hahn NM, Galsky MD, Vogelzang NJ. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol*. 2010;11 (9): 861-70
8. NICE. Consultat a el 30/03/2011
<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/13/Consultation/EvaluationReport/EvidenceReviewGroupReport/pdf/English>
9. ESMO. Consultat a el 30/03/2011
http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v134.full
10. NCCN guidelines version 2.2011. Bladder cancer
11. Sonpavde G, et al. Suggestions for Regulatory Agency approval of second-line systemic therapy for metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 205-207.