

FÀRMAC VINOURELBINA ORAL/CPCNP
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d' Oncologia
Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals
21-3-2005

1.- Identificació del fàrmac:

Vinorelbina. Navelbine oral® càpsula 20mg i Navelbine oral® càpsula 30mg.
Laboratori Pierre Fabre Ibérica.
Us Hospitalari. Facturació a CatSalut.
Conservació nevera (2-8°C), encara que poden ser transportades a tª ambient (màxim 72 hores).
PVL (inclòs IVA): 47,96€/càp 20mg; 71,94€/càp 30mg

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: CPCNP quan hi ha flebitis pel mateix fàrmac ev i per estalviar la visita del dia 8 en el protocol amb CDDP.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

☞ **EMEA/Espanya**

(per reconeixement mutu, primer país Portugal 10/2/2001)

- ☞ Càncer de pulmó no microcític en monoteràpia quan no es possible utilitzar la vinorelbina per via intravenosa

☞ **FDA**

- ☞ No aprovació

3b.- Mecanisme d' acció

Igual que els del fàrmac per via endovenosa.

Grup terapèutic ATC: L01CA04

3c.- Posologia

- Dosis recomanada:

a. Monoteràpia

- Primeres 3 administracions: 60mg/m²/setmana
- Següents administracions: després de la 3ª administració es recomana augmentar la dosi a 80mg/m²/setmana, excepte si recompte de neutròfils < 500/mm³ o es situa més d' un cop entre 500 i 1000/mm³ (veure taula)

Recompte de neutròfils/mm ³ durant les 3 primers administracions	>1000	?500 <1000 (1 episodi)	?500 <1000 (2 episodis)	<500
Dosis a partir 4ª dosis (mg/m ² /setmana)		80	60	

La dosi oral de 60mg/m² correspon a 25mg/m² de IV i 80mg/m² a 30mg/m².

La durada és fins progressió de la malaltia.

- Insuficiència renal: La excreció renal és minoritària el que fa que no sigui necessari l' ajust de dosi. Però en malalts amb insuficiència renal greu es recomana precaució

- Insuficiència hepàtica: No hi han estudis. L'eliminació es principalment per metabolització hepàtica i per aquesta raó aquest grup de malalts han de estar sotmesos a una vigilància especial i considerar-se una reducció de dosis (en fitxa tècnica no consta com) i no es recomana el seu ús en insuficiència hepàtica greu.
- Obesos: no excedir la dosis de 120mg/setmana per la dosis de 60mg/m² i 160mg per la dosis de 80mg/m², encara que SC>2m².

b. Combinació

A la fitxa tècnica no es recomana el seu ús per falta d' experiència.

3d.- Farmacocinètica

? Absorció

Les càpsules de vinorelbina són de revestiment de gelatina amb vinorelbina en solució. La C_{máx} s' obté a 1,5 a 3 hores de l' administració i la biodisponibilitat absoluta és 40% (Marty i cols). Aquest estudi estava orientat a analitzar la bioequivalència de la presentació oral amb la ev, demostrant-se la equivalència de 80mg/m² oral a 30mg/m² ev, amb CV similars entre les dos vies d' administració (38% oral i 39% ev).

? Metabolisme

La metabolització de vinorelbina és hepàtica amb implicació del CYP3A4, amb patrons de metabolisme similars entre via oral i ev.

3e.- Interaccions

Per tenir la via de metabolització a través de CYP3A4, vinorelbina pot interaccionar amb fàrmacs inductors (rifampicina, dexametasona, fenitoïna, carbamazepina, herba de Sant Joan etc) o inhibidors (itraconazol, ketoconazol, eritromicina, etc) d' aquest isoenzim.

Es pot potenciar la toxicitat medul·lar en la seva combinació amb altres fàrmac mielotòxics.

3f.- Contraindicacions

- ? Hipersensibilitat a vinorelbina
- ? Malalties que afectin l' absorció gastrointestinal
- ? Resecció quirúrgica de l' estómac o budell prim
- ? Neutròfils<1500/mm³ o infecció activa greu
- ? Insuficiència hepàtica greu
- ? Embaràs/lactància
- ? Oxigenoteràpia crònica

3g.- Administració

S' ha de empassar amb aigua, sense mastegar ni dissoldre.

Es recomana prendre amb menjar lleuger.

4.- Avaluació d'eficàcia:

Els assaigs clínics realitzats amb vinorelbina oral en c. pulmó són tots ells fase II oberts i exclusivament un d' ells és comparatiu (Jassem i cols 2001) amb vinorelbina ev.

? **Estudis comparatius en monoteràpia**

- **Jassem i cols. A multicenter randomized phase II study of oral vs intravenous vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer patients. Ann Oncol 2001; 12: 1375-81**

Assaig clínic fase II randomitzat en malalts amb estadiatge IIIB o IV (n=115)

Braços de comparació:

- ? Vinorelbina or 60mg/m²/setmana x 3 dosis i després increment a 80mg/m²/setmana en absència de neutropènia (n=76)
- ? Vinorelbina ev 30mg/m² (n=38)

Variable	Oral (n=76)	EV (n=38)	NNT/NNH
Resposta	14%	12%	50
Supervivència lliure progressió	3,2 mesos	2,1 mesos	
Supervivència global	9,3 mesos	7,9 mesos	
Neutropènia g 3-4	7%	25%	5

? **Estudis en malalts grans en monoteràpia**

- **Kanard i cols. Oral vinorelbine for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in elderly patients: a phase II trial of efficacy and toxicity. Lung Cancer 2004; 43: 345-353**

Assaig clínic fase II multicèntric obert en malalts grans (>65 anys, mitja 73 anys) i estadiatge IIIB (17%) i IV (79%) (n=58). La dosis de vinorelbina és 60mg/m² dies 1,8,15 i 22 cada 28 dies amb reducció de dosis 25% si neutropènia grau 3-4.

Variable		IC 95%
Resposta	3,4%	0,4- 11,9%
Supervivència lliure progressió	3,5 mesos	2,2-5,4 mesos
Supervivència a 1 any (%)	32%	21,8-49,2
Supervivència global	7,2 mesos	5-12 mesos

- **Gridelli i cols. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. Eur J Cancer 2004; 40: 2424-2431.**

Assaig clínic fase II multicèntric, obert en malalts grans (>70 anys, mitja 74 anys) i estadiatge IIIB (23%) o IV (77%) (n=56). La dosis de vinorelbina és 60mg/m² dies 1,8,15 i després 80mg/m² dies 1,8,15 cada 21 dies fins progressió o toxicitat. També s'ajusta la dosis si toxicitat. La mitjana de dosis administrades per malalt és 7 (1-25) i la intensitat de dosis és 65% (34,9-103,1).

Variable		IC 95%
Resposta parcial	11%	3-19
Estabilització	45%	
Supervivència lliure de progressió	3,7 mesos	2,5-4,5
Supervivència global	8,2 mesos	6,2- 11,3 mesos
Neutropènia g 3-4	30%	

? **Estudis en combinació amb platins**

- **Jassem J i cols. Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2003; 14: 1634-1639.**

Assaig clínic fase II multicèntric, obert, en malalts en estadiatge IIIB (34%) i IV (66%) (n=56). El tractament es cisplatí (100mg/m²) i vinorelbina ev (25mg/m²) dia 1 i vinorelbina 60mg/m² dia 8,15 i 22 i tot el cicle cada 28 dies. La mitjana de cicles administrats per malalt son 4 i la intensitat de dosis de cisplatí i vinorelbina ev va ser 97% i 99%, i de vinorelbina oral 57%.

Variable		IC 95%
Resposta	30%	18-42%
Supervivència lliure progressió	5,5 mesos	3,7-6,4 mesos
Supervivència global	8,9 mesos	8,8- 11,7 mesos
Neutropènia g 3-4 (per cicle)	73%	

- **O'Brien ME i cols. Vinorelbine alternating oral and intravenosu plus carboplatin in advanced non-small lung cancer: results of a multicentre phase II study. Ann Oncol 2004; 15: 921-927.**

Assaig clínic fase II multicèntric, obert, no comparatiu, en malalts en estadiatge IIIB (42%) i IV (58%) (n= 52). El tractament es carboplatí (AUC 5) i vinorelbina ev (25mg/m²) dia 1 i vinorelbina 60mg/m² dia 8 i tot el cicle cada 21 dies.

Variable		IC 95%
Resposta	15,4%	5,6- 25,2%
Supervivència lliure progressió	5,1 mesos	4,3-8,1 mesos
Supervivència global	9,3 mesos	6,8- 11,4 mesos
Neutropènia g 3-4 (per cicle)	39%	

La cancel·lació de la dosis del dia 8 per toxicitat es va produir en el 25% dels malalts i en el 8% dels cicles.

5.- Avaluació de seguretat:

En base a l'estudi Jassem i cols 2003 (n=56) al ser el protocol que es vol aplicar, s'indiquen les incidències >5% i per pacient:

Efecte advers (%)	Tots els graus	Grau 3-4
Trombocitopènia	48%	5,4%
Neutropènia	87%	73%
Anèmia	87%	12%
Nàusees/Vòmits	60,7%/50%	8,9%/8,9%
Diarrees	12,5%	1,8%
Fatiga	44,6%	5,4%

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament

Per una SC 1,7m² i segons dosis, amb cost comparatiu per vinorelbina ev i cost incremental (CI)

Vinorelbina ORAL				Vinorelbina EV			CI/cicle (€)
Dosis (mg/m ²)	Dosis (mg)	Dosis (càp)	Cost /cicle (€)	Dosis (mg/m ²)	Dosis (mg)	Cost/cicle (€)	
60	100mg	2 cap 30mg 2 cap 20mg	239,80	25	42	64,17	175,63
80	140mg	4 cap 30mg 1 cap 20mg	335,72	30	51	77,92	257,80

S'ha d'analitzar que en l'administració de vinorelbina oral no es consumeixen els mateixos recursos, sinó que dependrà de la logística d'administració que es decideixi, sempre assegurant el control de toxicitat i l'adherència i correcte administració. Les opcions són:

Opció A: Malalt recull tractament a Farmàcia d'Hospital i s'autoadministra a casa

Opció B: Malalt recull tractament a Farmàcia d'Hospital i s'administra a la pròpia farmàcia amb supervisió de farmacèutic

Opció C: Malalt recull tractament a Farmàcia d'Hospital i s'administra a Hospital de Dia amb supervisió d'infermeria

Els recursos no farmacològics en cada opció es descriuen a la següent taula:

Vinorelbina EV	Vinorelbina ORAL		
Hospital Dia	Opció A Domicili	Opció B Farmàcia	Opció C Hospital Dia
Control analític Visita C Ext-Metge Validació-Farmacèutic Preparació-Tècnic Programació-Box Hospital Dia Administració-Infermera	Dispensació-Farmacèutic (dia 1) Control analític extern Trucada Tlf	Control analític Visita C Ext-Metge Dispensació-Farmacèutic (dia 8) Supervisió admi-Farmacèutic	Control analític Visita C Ext-Metge Dispensació-Farmacèutic (dia 8) Supervisió admi-Infermera

6b.- Cost-eficàcia incremental

Anàlisi realitzat només amb el cost del medicament i en base a l'estudi Jassem i cols:

CI/cicle (€)	CI/4 cicles (€)	NNT	Cost per un pacient més amb resposta
175,63€	702,52	50	35.126€

6c.- Estudis farmacoeconòmics publicats

No s'ha trobat cap estudi publicat.

7.- Bibliografia:

- Fichas Técnicas Navelbine Oral.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2004.
- Marty i cols. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumor. *Ann Oncol* 2001; 12: 1643-9.
- Jassem i cols. A multicenter randomized phase II study of oral vs intravenous vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1375-81.
- Kanard i cols. Oral vinorelbine for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in elderly patients: a phase II trial of efficacy and toxicity. *Lung Cancer* 2004; 43: 345-353
- Gridelli i cols. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2424-2431.
- Jassem J i cols. Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1634-1639.
- O'Brien ME i cols. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small lung cancer: results of a multicentre phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 921-927.
- Liu G i cols. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-115.