

# VINOELBINA ORAL

## Càncer de mama metastàtic

(Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)  
Data 13/07/2006

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

**Fàrmac:** Vinorelbina

**Indicació clínica sol·licitada:** Tractament de càncer de mama metastàtic.

**Autors / Revisors:** Ana Clopés/Eduard Fort. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia

**Declaració conflicte d' Interessos dels autors:** No existeixen conflicte d'interessos

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

**Nom genèric:** Vinorelbina

**Nom comercial:** Navelbine®

**Laboratori:** Pierre Fabre Ibèrica

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

**Via d' administració:** oral

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

**Via de registre:**

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Càpsules toves Navelbine 20 mg	1	8437634	47 euros
Càpsules toves Navelbine 30 mg	1	8437979	70,5 euros

### 4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 4.1 Mecanisme d' acció.

Antineoplàsic del grup dels alcaloides i derivats de la Vinca que actua sobre els microtúbuls. Actuen selectivament durant la fase M (mitosis) del cicle cel·lular, inhibint la síntesi de microtúbuls cel·lulars, que participen en la formació del fus mitòtic.

#### 4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

AEMiPS i EMEA

- ✓ Càncer de mama avançat en monoteràpia, que prèviament hagi sigut tractat amb règims que incloquin antraciclins i taxans.
- ✓ Càncer de pulmó no microcític estadi III o IV en monoteràpia o en combinació amb carboplatí o cisplatí

FDA:

- ✓ No aprovació

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

#### Monoteràpia

- Primeres 3 administracions: 60mg/m<sup>2</sup>/setmana
- Següents administracions: després de la 3<sup>a</sup> administració es recomana augmentar la dosis a 80mg/m<sup>2</sup>/setmana, excepte si el recompte de neutròfils < 500/mm<sup>3</sup> o es situa més d'un cop entre 500 i 1000/mm<sup>3</sup> (veure taula)

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

La dosis oral de 60mg/m<sup>2</sup> correspon a 25mg/m<sup>2</sup> de IV i 80mg/m<sup>2</sup> a 30mg/m<sup>2</sup>.  
La durada del tractament és fins progressió de la malaltia.

- Insuficiència renal: L' excreció renal és minoritària el que fa que no sigui necessari l'ajust de dosis. Però en malalts amb insuficiència renal greu es recomana precaució
- Insuficiència hepàtica: No hi ha estudis. L'eliminació és principalment per metabolització hepàtica i per aquesta raó aquest grup de malalts han d' estar sotmesos a una vigilància especial i considerar una reducció de dosis (en fitxa tècnica no consta com) i no es recomana el seu ús en insuficiència hepàtica greu.
- S'han de pendre senceres, sense mastegar ni dissoldre i es recomana pendre després d'un menjar lleuger
- **En pacients amb SC ≥ 2 m<sup>2</sup> no excedir la dosis de 120mg/setmana per la dosis de 60mg/m<sup>2</sup> i 160mg per la dosis de 80mg/m<sup>2</sup>, encara que SC > 2m<sup>2</sup>.**

### 4.4 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital/mercat

Característiques comparades amb altres medicaments similars		
Nom	Vinorelbina oral	Vinorelbina iv
Presentació	Càpsules toves de 20 i 30mg	Vials de 10 i 50 mg
Posologia	60 – 80 mg/m <sup>2</sup> /setmana	25 – 30mg/m <sup>2</sup> /setmana
Característiques diferencials	Administració via oral i ambulatoria	Administració iv a hospital de dia en 10 min.

## 5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

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

Amb data 19/06/2006 es va realitzar una búsqueda bibliogràfica mitjançant les bases de dades de la ASCO i PubMed; els assajos clínics fase II per al tractament de càncer de mama metastàtic (no es va trobar cap assaig clínic fase III):

- ✓ Bartsch et al 2004
- ✓ Freyer et al. 2003
- ✓ Baweja et al 2005

També s'han trobat diferents assajos clínics fase II on vinorelbina s'associa a altres fàrmacs i no s'administra com a monoteràpia (capecitabina, trastuzumab, epirubicina, etc...).

Aquests assajos no s'han tingut en compte a l'hora de fer l'informe, ja que actualment només està aprovada la seva indicació com a monoteràpia.

## 5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

### ➤ Freyer G et al. J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):35-40. Epub 2003 Jan 1.

Assaig clínic fase II, on s'inclouen 64 pacients amb una mitjana d'edat de 63 anys (35 – 79) que reben vinorelbina oral 60mg/m<sup>2</sup> x 3 dosis seguit de vinorelbina 80 mg/m<sup>2</sup> com a primera línia (Un 31% van rebre QT adjuvant o neoadjuvant i un 70% hormonoteràpia previa). Es van administrar un total de 794 quimioteràpies, amb una mitjana de 9 administracions per pacient (1 – 56) amb una durada mitja de tractament de 10, 4 setmanes (1 – 77).

Dels 58 pacients finals inclosos la mitjana durada de la resposta va ser de 38,1 setmanes i la mitjana lliure de progressió de 17,4 setmanes, amb les següents respostes:

- Resposta completa: 4 pacients (6,9%)
- Resposta parcial: 14 pacients (24,1%)
- RC + RP: 18 pacients (31%)
- Estabilització: 18 pacients (31%)
- Progressió: 22 pacients (37,9%)

La taxa de resposta observada era superior en aquells pacients que havien rebut prèviament quimioteràpia adjuvant o bé presentaven metàstasis no visceral en no més de dos òrgans

	Resposta/Pacients	Taxa resposta (%)
<b>Metàstasis</b>		
Viscerals	10/36	27,8
No viscerals	8/22	<b>36,4</b>
<b>Nº òrgans afectats</b>		
1-2	14/37	<b>37,8</b>
≥ 3	4/21	19
<b>Tractament anterior</b>		
Adjuvència	7/13	<b>69,2</b>
Neoadjuvència	5/16	31,2
No adjuvència	6/29	20,7
<b>Total</b>	<b>18/58</b>	<b>31</b>

### ➤ R. Bartsch et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2006 May;57(5):554-8. Epub 2005 Aug 23.

Assaig clínic fase II en el que s'inclouen 78 pacients amb una mitjana d'edat de 63,5 anys (38 – 84) amb càncer de mama metastàtic confirmat histològicament amb IK>70% i una expectativa de vida superior a 3 mesos. Reben tractament vinorelbina oral 60mg/m<sup>2</sup> els dies 1 i 8 en cada cicle de 21 dies (sense escalada de dosis) combinat o no amb trastuzumab en funció de que expresin Her2. 57 pacients van ser tractats amb vinorelbina en monoteràpia (1<sup>a</sup> línia: 25 pac.; 2<sup>a</sup> línia: 21 pac; ≥3<sup>a</sup> línia: 11 pac) amb una mitja de temps fins progressió de 6 mesos (1 – 23) amb les següents respostes:

- Resposta parcial: 10 pacients (19,6%)
- Estabilització > 6 mesos: 17 pacients (33,3%)
- Estabilització > 3mesos/<6 mesos: 2 pacients (3,9%)
- Progressió: 22 pacients (43,1%)

- **M. Baweja et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 740**

Assaig clínic fase II on s'avalua la seguretat i eficàcia en 25 pacients amb edat superior a 65 anys (mitjana 73 anys; 65 – 84 anys) que rebien vinorelbina oral 60mg/m<sup>2</sup> x 4 dosis i posteriorment augment fins a 70mg/m<sup>2</sup> com a primera o segona línia. Un 32% de les pacients habien rebut QT prèvia i un 44% tractament hormonal. Un 44% dels pacients tenien 3 o més metastàsis (majoritàriament visceral)

Es van administrar una mitjana de 4 cicles de quimioteràpia per pacient (1 – 20) amb les següents respostes:

- Taxa de resposta: 4%
- Mitjana de temps lliure de progressió: 4,8 mesos (IC 95% 2 – 5,4 mesos)
- Supervivència global estimada a l'any: 48% (IC 95% 30 – 74,5%)

### 5.2.b Evaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Malgrat que la taxa de resposta obtinguda amb l'administració de vinorelbina oral en monoteràpia es situa al voltant del 20 – 30 % s'ha de tenir en compte que no existeix cap assaig clínic fase III en que es compari directament amb l'administració de vinorelbina intravenosa setmanal, amb la qual s'obtenen unes respostes al voltant del 35 – 50%.

Únicament en l'estudi de *Freyer* la dosi oral és l'equivalent a la dosi intravenosa utilitzada habitualment en el càncer de mama metastàtic segons els estudis farmacocinètics realitzats. En l'estudi de *Baweja* no s'escala la dosi fins a 80mg/m<sup>2</sup> i en els resultats no s'especifica el número de pacients amb respostes completes i parcials; per altra banda en l'estudi de *Bartsch* l'esquema és completament diferent administrant la vinorelbina només el dia 1 i 8 de cada cicle de 21 dies sense contemplar en cap cas l'escalada de dosi. Els resultats d'aquests dos estudis poden estar infraestimats.

### 5.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions.

No s'ha trobat cap revisió sistemàtica publicada de vinorelbina oral.

## 6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

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

Reacció adversa (graú III/IV)	Freyer et al 2003 (%)	Bartsch et al 2004 (%)	Baweja et al 2005 (%)
Neutropènia	39,1	14	13
Leucopènia	28,1	¿??	8
Anèmia	6,3	¿??	¿??
Infecció	4,7	¿??	¿??
Nausees	3,1	¿??	¿??
Vòmits	4,7	¿??	¿??
Diarrea	4,7	¿??	¿??
Neurològica	3,2	¿??	21

## 6.4 Precaucions d' ús

### Precaucions

- Insuficiència renal greu
- Insuficiència hepàtica
- Radioteràpia previa
- Administració de paclitaxel, cisplatí, mitomicina i fàrmacs inhibidors o inductors de CYP3A
- Antecedents de neuropatia

### Contraindicacions

- Hipersensibilitat a vincristina o altres alcaloïdes de la vinca
- Malalties que afectin l'absorció gastrointestinal o amb antecedents de gastrectomia o resecció intestinal.
- Neutròfils < 1500/mm<sup>3</sup> o infecció greu actual o en les 2 setmanes prèvies
- Insuficiència hepàtica greu
- Embaràs i lactància
- Oxigenoteràpia crònica.

### Interaccions

L'associació amb fàrmacs inductors del CYP-3A4 com rifampicina, dexametasona, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital o herba de St Joan i agents inhibidors com ketoconazol, itraconazol o claritromicina, podrien modificar les concentracions plasmàtiques de vinorelbina. La farmacocinètica no es veu modificada per primperan ni ondansetron

Es pot potenciar la toxicitat medul·lar si es combina amb fàrmacs mielotoxics.

## 7. AREA ECONÒMICA

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

Vinorelbina ORAL				Vinorelbina EV			CI/cicle (€)
Dosis* (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Dosis (càp)	Cost /cicle (€)	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis (mg)	Cost/cicle (€)	
60	100mg	2 cap 30mg 2 cap 20mg	235	25	42	65,5	169,5
80	140mg	4 cap 30mg 1 cap 20mg	329	30	51	79,5	249,5

\*Dosi calculada per SC=1,7m<sup>2</sup>

### 7.2.b-Cost-efectivitat: estudis publicats

No s'ha trobat cap estudi farmaco-econòmic publicat, però a l'hora de fer un anàlisi econòmic, s'ha d'analitzar que en l'administració de vinorelbina oral no es consumeixen els mateixos recursos que vinorelbina intravenosa, 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 Control analític extern Trucada Tlf	Control analític Visita C Ext-Metge Dispensació-Farmacèutic Supervisió admi-Farmacèutic	Control analític Visista C Ext-Metge Dispensació-Farmacèutic Supervisió admi-Infermera

## 8.- AREA DE CONCLUSIONS.

### 8.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

- La taxa de respostes observades amb vinorelbina oral és inferior a la observada amb vinorelbina ev (20 - 30% vs 35 – 50 %) probablement per diferències en quan a règims posològics, però també és inferior amb qualsevol altra opció terapèutica actual de primera o segona línia (taxols, capecitabina, etc...).
- Els dissenys dels diferents estudis fase II s'estudia la vinorelbina oral com a diferents línies de tractament (primera, segona, etc...) sense especificar els resultats, sent la població d'estudi molt heterogènea.
- No existeix cap assaig clínic fase III que compari l'eficàcia de vinorelbina oral amb la iv en càncer de mama (si que n'hi ha en càncer de pulmó no microcític amb respostes similars) ni amb qualsevol altre tractament utilitzat en càncer de mama metastàtic.
- El perfil de toxicitat és similar a l'observat amb vinorelbina intravenosa, però destacant sobretot la incidència de neutropènia (13 – 40%) i també els efectes gastrointestinals en forma de nausees i vòmits, sent necessari establir una profilaxi antièmetica.
- El cost per cicle suposa un increment respecte la vinorelbina intravenosa de 170 o 250 euros per cicle, en funció de la dosi (pacient amb SC=1,7m<sup>2</sup>). Per aquesta raó el seu ús s'ha de restringir a pacients amb dificultats d'accés venós, ja que el canvi sistemàtic suposaria un impacte econòmic important per la institució.
- Actualment només està aprovada la seva utilització com a monoteràpia.

#### -La proposta dels autors de l' informe es que sigui classificat com:

- **No aprovar la vinorelbina oral com a primera línia en càncer de mama metastàtic ja que la seva eficàcia és molt inferior a l'observat amb altres opcions terapèutiques.**
- **Aprovació restringida en pacients que ja han rebut línies prèvies de tractament i amb impossibilitat d'accés venós.**

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha Tecnica Navelbine Oral.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2004.
- Marty M, Fumoleau P, Adenis A, Rousseau Y, Merrouche Y, Robinet G, Senac I, Puozzo C. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol.* 2001 Nov;12(11):1643-9.
- Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C, Mauriac L, Piccart M. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2001 Dec;12(12):1683-91.
- M. Baweja et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 740
- Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevelde U, Locker GJ, Mader R, Zielinski CC, Steger GG. Oral vinorelbine alone or in combination with trastuzumab in advanced breast cancer: results from a pilot trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006 May;57(5):554-8. Epub 2005 Aug 23.
- Freyer G, Delozier T, Lichinister M, Gedouin D, Bougnoux P, His P, Imadalou K, Trillet-Lenoir V. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):35-40. Epub 2003 Jan 1.