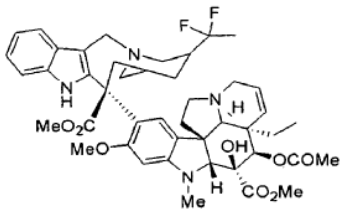
VINFLUNINA DITARTRATO
(JAVLOR® / PIERRE FABRE IBERICA, S.A.)

Presentación	Grupo terapéutico
CN **663707:** vial 25 mg/mL 10mL E/1 CN **663705:** vial 25 mg/mL 2 mL E/1	**L01CA:** ALCALOIDES DE LA VINCA Y ANÁLOGOS
Excipientes	**Naturaleza del recipiente**
Agua para inyectables	Viales transparentes de vidrio tipo I con tapón de goma gris de butilo
Período de validez	**Estabilidad**
3 años Fotosensible Conservar en nevera (2-8ºC)	Diluido: - con fotoprotección: 6 días a 2-8ºC o 24h a 25ºC; - sin fotoprotección: 1h a 25ºC
Solicitado por	Dr. J. Montalar Salcedo (Jefe Servicio Oncología Médica)
Fecha solicitud	17/12/2010
Fecha autorización en España	02/12/2009
Intercambio terapéutico por/de	-

Estructura y mecanismo de acción

Los alcaloides de la vinca y análogos penetran en las células eurocariotas a través de un mecanismo transportador, actuando sobre del ciclo celular.

La vinflunina es un nuevo alcaloide bifluorado de la vinca que interacciona selectivamente con la tubulina, proteína constituyente de los microtúbulos. Se liga de forma selectiva con los dímeros proteicos e impide su polimerización, bloqueando la formación de los microtúbulos que forman el huso mitótico durante la división celular.



La diferencia respecto a otros miembros del grupo de los alcaloides de la vinca radica en las propiedades de unión a la tubulina y en los efectos inhibidores sobre la dinámica de los microtúbulos. Ha demostrado un perfil antitumoral superior a vinorelbina en ensayos in vitro desarrollados en líneas celulares de tumores murinas y humanas.

La acción de los alcaloides citotóxicos de la vinca supone la detención del ciclo celular en la fase G2/M, provocando la muerte celular mediante la inducción de apoptosis. La vinflunina presenta actividad antitumoral significativa contra un amplio espectro de células tumorales.[1-4]

Indicaciones y posología

En la tabla 1 se relacionan la indicación y pauta posológica de vinflunina. Este principio activo es el único autorizado para el tratamiento de carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en pacientes en los que ha fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino.

Principio activo	Indicación	Dosis intravenosa
Vinflunina	Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino.	320 mg/m^2 en perfusión intravenosa, cada 21 días

Tabla 1. Indicación y pauta posológica de vinflunina. Datos obtenidos a partir de la ficha técnica.[1]

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A) o en pacientes con un tiempo de protrombina ≥ 60% VN (valor normal) y 1,5×LSN (límite superior normal) ≤ Bilirrubina ≤ 3×LSN y que presentan como mínimo uno de los siguientes criterios: transaminasas > LSN y/o GGT > 5×LSN, la dosis recomendada de vinflunina es de 250 mg/m² administrada una vez cada 3 semanas.
En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) o en pacientes con un tiempo de protrombina ≥ 50% VN y Bilirrubina > 3×LSN y transaminasas > LSN y GGT > LSN, la dosis recomendada de vinflunina es de 200 mg/m² administrada una vez cada 3 semanas.
No se ha estudiado el uso de vinflunina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C).[1-4]

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal moderada (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min), la dosis recomendada es de 280 mg/m^2 administrada una vez cada 3 semanas.
En pacientes con insuficiencia renal grave (20 ml/min ≤ CrCl < 40 ml/min), la dosis recomendada es de 250 mg/m^2 cada 3 semanas.[1-4]

Pacientes de edad avanzada (≥ 75 años):
En pacientes ≥75 y < 80 años, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 280 mg/m² cada 3 semanas.
En pacientes ≥80 años, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 250 mg/m² cada 3 semanas.[1-4]

Embarazadas:
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y teratogenicidad, por lo que existe riesgo de que se produzcan anormalidades embrionarias y fetales.[1-4]

Farmacocinética

La farmacocinética de vinflunina es lineal a las dosis utilizadas en terapéutica. El nivel de exposición (AUC) se ha relacionado con el grado de toxicidad hematológica y cansancio causados por vinflunina.[1-4]

La vinflunina es sustrato de la glicoproteína P trasportadora, responsable de la aparición de resistencias a múltiples antineoplásicos. Sin embargo, su afinidad por la misma es menor que la que presentan otros alcaloides de la vinca.[1-4]

Vinflunina se une de forma moderada a proteínas plasmáticas humanas (67,2 ± 1,1%), principalmente a lipoproteínas de

alta densidad y a albúmina. Se distribuye extensamente a diferentes tejidos, ya que su volumen de distribución es elevado (2.422 ± 676 L).

El único metabolito activo (4-O-desacetilvinflunina) se produce tras la acción de múltiples esterasas, siendo el resto de metabolitos producidos por el citocromo P450, isoenzima (CYP)3A4.[1-4]

El aclaramiento total de vinflunina (40 L/h) está influenciado por el valor de aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft y Gault) y por la edad.

La vinflunina presenta un tiempo de semivida ($t_{1/2}$) de 40 h, sin embargo su metabolito activo presenta $t_{1/2}$, del orden de 120 h. Tanto vinflunina como sus metabolitos se excretan a través de heces (2/3) y de orina (1/3).[1-4]

Efectos adversos

Los efectos adversos causados por vinflunina no son acumulables y generalmente son fácilmente manejables. Los más frecuentes son: trastornos hematológicos (neutropenia y anemia) y estreñimiento. Para minimizar la aparición de estreñimiento, se recomienda usar medidas profilácticas como laxantes, consejos dietéticos e hidratación oral desde el día 1 al día 5-7 posteriores a la administración de vinflunina.

Además, también aparecen, aunque con menos frecuencia, anorexia, náuseas, estomatitis o mucositis, vómitos, dolor abdominal, diarrea, astenia y cansancio.[1-6]

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT tras la administración de vinflunina, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sufrir proarritmias y en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/isquemia o angina de pecho, ya que en estos últimos pueden producirse acontecimientos cardíacos isquémicos.[1-4]

Análisis de la evidencia disponible

El carcinoma de células transicionales del tracto urotelial (TCCU) incluye el cáncer de vejiga (90%), el cáncer de pelvis renal (9%) y de uréter (1%), siendo el cuarto cáncer más frecuente en hombres y el noveno en mujeres. En Europa aparecen 136.000 nuevos casos anuales, suponiendo el 7% de todas las neoplasias en humanos. Aproximadamente, se producen 49.000 muertes anuales relacionadas con este tumor.

Es un tipo de carcinoma quimiosensible, cuyo tratamiento presenta un modesto beneficio en lo que a supervivencia se refiere. La enfermedad metastásica no tratada se asocia a una supervivencia de 3 a 6 meses.[14]

La cistectomía radical y otras técnicas quirúrgicas, así como la radioterapia, se consideran terapias de primera línea.[7-8] El tratamiento antineoplásico de primera línea recomendado por las principales guías de práctica clínica, concomitante o posterior a cirugía y radioterapia, se basa en cisplatino asociado a gemcitabina o en un régimen a base de metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino, valorando como alternativas en pacientes no candidatos a recibir cisplatino régimenes a partir de carboplatino y paclitaxel o carboplatino y gemcitabina.[7-9]

En lo que a tratamiento de segunda línea se refiere, las principales guías de práctica clínica recomiendan la utilización de vinflunina en monoterapia, por tratarse del único tratamiento con la indicación aprobada, o la inclusión del paciente en ensayos clínicos, ya que la evidencia disponible se basa, salvo en el caso de la vinflunina, en ensayos fase II con escaso número de pacientes.[7-11]

El único ensayo clínico fase III disponible en pacientes con TCCU metastásico es aquel en el que se compara vinflunina más el mejor tratamiento de soporte disponible (MTS) (253 pacientes) frente a MTS en solitario (117 pacientes). Se trata de un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado. Como criterios de inclusión a destacar y que podrían definir la población beneficiaria de este tratamiento: ECOG (estado funcional) entre 0-1, función renal, hepática y hematológica adecuada y progresión tras un régimen previo de quimioterapia con platinos. Como variable principal se contemplaba la supervivencia global en análisis de población por intención de tratar. Las variables secundarias las constituían el tiempo de supervivencia libre de progresión, la tasa de control de la enfermedad (definida como la suma de respuestas completas, parciales y enfermedad estable) y la tasa de respuesta global. También se analizó el beneficio clínico y la calidad de vida mediante una variable compuesta que tenía en cuenta el estado funcional, el peso, el grado de dolor, el consumo de analgésicos y el uso de radioterapia paliativa.

Tras una mediana de seguimiento de 21,5 meses para el grupo de vinflunina más MTS y de 22,3 meses para el de MTS, se observó una mediana de supervivencia global de 6,9 meses y de 4,6 meses respectivamente (Hazard ratio (HR) 0,88; IC 95%: 0,69-1,12). Pese a que el beneficio predefinido de aumentar dos meses la supervivencia global se alcanzó, la diferencia no resultó estadísticamente significativa (figura 2). Los resultados del análisis por intención de tratar, multivariante y ajustado por factores pronósticos, que se predefinía en los objetivos del ensayo, sí que resultó estadísticamente significativo, con un HR 0,77 (IC 95%: 0,61-0,98).
Tras descubrir que 13 pacientes no cumplían los criterios de inclusión, se realizó un análisis por protocolo incluyendo los datos de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de vinflunina y que cumplían todos los criterios de inclusión (357 pacientes). Este nuevo análisis demostró un beneficio significativo en la supervivencia, con una mediana de supervivencia de 6,9 meses en el grupo tratado con vinflunina vs 4,3 meses en el brazo control (HR 0,78, IC 95%: 0,61-0,99).(figura 3)

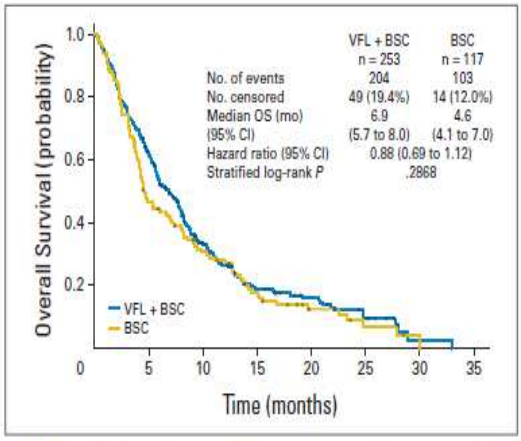


Fig 2. Overall survival (OS) in the intent-to-treat population (n = 370). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

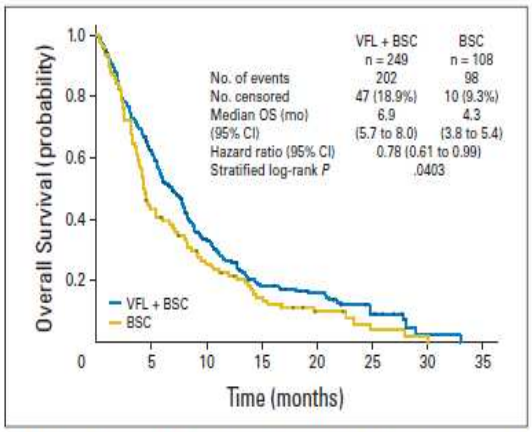


Fig 3. Overall survival (OS) in the eligible population (n = 357; 96.5% of intent-to-treat population). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

Todas las variables secundarias favorecían a los pacientes tratados con vinflunina: tasa de respuesta global 8,6% vs 0% (p=0,006), tasa de control de la enfermedad 41,1% vs 24,8% (p=0,002), tiempo libre de progresión 3 vs 1,5 meses (p=0,001) y HR 0,68 (0,54-0,86; IC 95%).

En lo que a seguridad se refiere, la mielosupresión fue el efecto adverso más habitual que experimentaron los pacientes tratados con vinflunina (siendo de grado 3-4: 50% neutropenia, 19,1% anemia y 5,7% trombocitopenia). El 6% de los pacientes tratados con vinflunina experimentaron neutropenia febril, produciéndose una muerte asociada a pancitopenia. Los efectos adversos extra-hematológicos más habituales fueron fatiga y astenia, que afectaron al 50% de los pacientes y estreñimiento, que afectó al 47,6% de los pacientes tratados. La comparación de la variable compuesta entre los dos brazos del ensayo demostró que no existían diferencias significativas en la calidad de vida de los pacientes, relatándose una mejora en la valoración del estado de salud a partir de la semana 18 en el brazo de vinflunina más MTS (no se reflejan datos numéricos ni significación estadística).[5]

En base a estos resultados, vinflunina fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de segunda línea de TCCU metastásico, siendo el único principio activo con esta indicación. Por este motivo, y por ser el único agente que ha sido evaluado en un ensayo clínico fase III, numerosas revisiones y guías de práctica clínica lo recomiendan como una opción para esta indicación. Sin embargo, en todas estas guías y revisiones también se recomienda, bien el retratamiento con platinos si el tiempo hasta la progresión ha sido > 12 meses, bien la inclusión de los pacientes afectados en ensayos clínicos en los que se evalúen alternativas terapéuticas nuevas o combinaciones de fármacos ya conocidos.[7-11]

Los resultados de ensayos fase II y III [6-7,9] que utilizan agentes antineoplásicos en monoterapia se reflejan en la tabla 2, mientras que los resultados de ensayos fase II en los que se utilizan combinaciones de diversos antineoplásicos se recogen en la tabla 3. De esta recopilación cabe destacar el hecho de que los tratamientos combinados tienden a producir mayores tasas de respuesta que los tratamientos en monoterapia. Sin embargo, estos resultados deben ser tratados y comparados con cautela debido al reducido número y a la heterogeneidad de los participantes. Así mismo, debería valorarse con detenimiento el perfil de seguridad y el beneficio clínico que suponen cada uno de estos tratamientos, teniendo en cuenta que el objetivo es claramente paliativo.

Single-agent second-line chemotherapy trials for advanced bladder cancer

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

TTP = time to progression; NA = not available.

NA = not available.

Tabla 2. Resultados de ensayos fase II y III que utilizan agentes antineoplásicos en monoterapia.[9]

Multi-agent second-line chemotherapy trials for advanced bladder cancer

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

NA = not available.

Tabla 3. Resultados de ensayos fase II y III que utilizan agentes antineoplásicos en politerapia.[9]

Recientemente, el Scottish Medicines Consortium (SMC) de la NHS escocesa, organismo encargado de aconsejar sobre la utilización de nuevos fármacos, publicó una evaluación en la que no se recomendaba el uso de vinflunina en el sistema nacional de salud escocés.[14] Este consejo determinaba que los beneficios en salud, basados en el análisis por intención de tratar realizado en el ensayo clínico, que reportaba el tratamiento con este fármaco no eran suficientes para justificar el coste adicional que suponía. Para ello se basaba en un análisis económico de coste-utilidad presentado por el laboratorio fabricante, que el SMC no consideró lo suficientemente robusto. Este informe también recoge las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica:

- European Society for Medical Oncology (ESMO): vinflunina aparece como una opción para terapia de segunda línea en pacientes que han progresado tras quimioterapia de primera línea basada en platinos.
- European Association of Urology (EAU): recomienda como tratamiento de segunda línea vinflunina en pacientes que han progresado tras quimioterapia combinada basada en platinos o inclusión en ensayos clínicos.

Estudio económico

La aproximación del coste se muestra en la tabla 3.

	PVL Envase/Unitario	Dosis/ciclo	Coste/ciclo	Coste/paciente	Coste/año
JAVLOR 25mg/mL 1 vial 2mL solución para perfusión	170 € 157,25 €*	579,2 mg[a]	2040 € 1887 €*	6120 €[b] 5661 €*[b]	61200 €[c] 56610 €*[c]
JAVLOR 25mg/mL 1 vial 10mL solución para perfusión	850 € 786,25 €*	579,2 mg[a]	2550 €[a] 2359,75 €*[a]	7650 €[b] 7079,25 €*[b]	76500 €[c] 70792,5 €*[c]

Tabla 3.Coste de la presentación de vinflunina.
*PVL al aplicar el descuento ofrecido por el laboratorio fabricante.
[a]Paciente estándar de 70 kg de peso y 170 cm de altura, con 1,81 m^2 de superficie corporal según la fórmula de Dubois y Dubois y
recibiendo dosis plenas.
[b]media de 3 ciclos de tratamiento, según los datos del ensayo clínico.[5-6]
[c]Según datos aportados por el servicio de oncología, se estima que 10 pacientes/año se beneficiarían del uso de vinflunina.

El SMC evaluó los datos de un análisis coste-utilidad presentado por el laboratorio fabricante. En este estudio, se comparaba MTS con MTS más vinflunina a tiempo final de 5 años. Se incluyeron los costes de vinflunina, su administración intravenosa y las reacciones adversas. Los costes asociados a MTS se estimaron según la opinión de expertos e incluían quimioterapia y radioterapia adicional que pudieran ser utilizadas por los especialistas siguiendo la práctica clínica habitual. El resultado principal de este estudio es que el tratamiento con vinflunina incrementaba en 13.072 £ el coste por paciente por 0,13 años de vida ajustados por calidad (AVAC) o 0,28 años de vida. El coste adicional por AVAC era de 100.144£. Según SMC, el coste adicional por AVAC no resultaba aceptable.[14]

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
  - o Libre: Vinflunine AND bladder cancer
  - o Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I, IIb
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Vinflunina es un nuevo alcaloide de la vinca indicado como monoterapia en el tratamiento de segunda línea de TCCU.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan establecer la conveniencia del tratamiento de segunda línea en pacientes en los que ha fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino en base a los factores pronósticos del paciente (estado funcional, enfermedad mestastásica sólo afectando ganglios linfáticos y nivel de hemoglobina normal o por encima del límite inferior)[12-13], ya que el objetivo del tratamiento es puramente paliativo. Estas guías recomiendan el tratamiento con vinflunina por ser el único que ha demostrado ser eficaz en un ensayo clínico fase III, en el que se comparaba el

tratamiento con mejores cuidados disponibles frente al mismo tratamiento añadiendo vinflunina en pacientes en los que el tratamiento con platinos había fracasado o su enfermedad había progresado. La tasa de respuesta fue baja (8,6%) y el aumento en la supervivencia global no resultó significativo en el análisis por intención de tratar, si bien sí lo fue en el análisis por protocolo (6,9 vs 4,3 meses, p=0,04), reflejándose un aumento de dos meses en la supervivencia global y un tiempo libre de progresión de 3 meses (p=0,001). En base a esto y al perfil de seguridad manejable que presenta vinflunina, la Agencia Europea del medicamento, autorizó este fármaco para el tratamiento de esta patología. Pese a esto, las guías clínicas recomiendan incluir a este tipo de pacientes en diferentes ensayos clínicos o volverlos a tratar con platinos si el tiempo hasta progresión ha sido mayor de 12 meses.[5-11]

Estas opciones alternativas se barajan en base a las debilidades que presenta el ensayo clínico con vinflunina. En él se usó un comparador que dista de constituir la práctica clínica habitual, en la que se utilizan múltiples regímenes de antineoplásicos combinados. Además, los criterios de inclusión limitan mucho la población que se podría beneficiar de este tratamiento, puesto que no engloban a los que presentan peor estado funcional y además resulta un factor pronóstico demostrado y reconocido. En la práctica clínica habitual existe un grupo de pacientes a los que no se les podría administrar vinflunina, aquellos con ECOG >1 y aquellos que hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Según la SMC, la población del estudio no es representativa de la población general en la que ha fallado la terapia con platinos, los cuales suelen presentar un ECOG≥2. Por otra parte, según la SMC, vinflunina se ha asociado con una incidencia relativamente alta de efectos adversos serios (neutropenia), por lo que el uso de antibióticos y factores estimulantes de colonias será frecuente en los pacientes que la reciban y el carácter paliativo del tratamiento quedaría desvirtuado.[14]

En nuestra opinión, vinflunina aporta un estrecho margen de beneficio terapéutico (dos meses de supervivencia global, sólo significativa en los pacientes tratados, no en el análisis por intención de tratar), en relación sobre todo al elevado coste que supone, máxime cuando la evidencia pone de manifiesto que los ensayos en Fase II de regímenes combinados proporcionan unos resultados más favorables que la monoterapia con vinflunina. Por ello, no seríamos partidarios de incluirlo en la Guía Farmacoterapéutica y sólo proceder a adquirirlo en casos concretos de pacientes que cumplan los criterios de inclusión del ensayo (progresión tras tratamiento de primera línea con platinos, ECOG≤1, función hematológica, renal y hepática adecuada y radioterapia previa que no haya afectado a más del 30% de la médula ósea) y en los que no se pueda administrar otra alternativa.

Sin embargo, cabe señalar que es el único citostático con la indicación de TCCU en segunda línea aprobada, lo que supone tener que plantearnos la necesidad de disponer de él para esta indicación, cosa que en última instancia deberá tener en cuenta la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

Grado Recomendación del CIM: C1
El medicamento, aunque puede ser de una eficacia comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas, NO SE INCLUYE EN LA GUÍA porque no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil coste-efectividad.

BIBLIOGRAFIA

1. JAVLOR®. Ficha técnica. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000983/human_med_000866.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true

2. Vinflunine. Micromedex 2.0® http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/7D1088/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1DE191/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=vinflunine

3. Vinflunina. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**.** BOT plus web. www.portalfarma.com.

4. Franmpton J.E, Moen M.D. Vinflunine. Drugs. 2010: 70: 1283-1293.

5. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, 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; 27:4454-61.

6. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN 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.

7. MacVicar G.R, Bellmunt J, Hussain M. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract. ©2011 UpToDate®

8. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU Guidelines. Eur Urol. 2011;59:1009-18.

9. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. Curr Oncol. 2011;18:e25-34.

10. Bachner M, De Santis M. Second-line therapy in bladder cancer. Current Opinion in Urology 2009, 19:533–539.

11. Sonpavde G, Sternberg C.N, Rosenberg J.E, Hahn N.H, Galsky M.D, Vogelzang N.J. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. Lancet Oncol 2010; 11: 861–70.

12. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol. 2010;28:1850-5.

13. Niegisch G, Fimmers R, Siener R, Park SI, Albers P. Prognostic Factors in Second-Line Treatment of Urothelial Cancers With Gemcitabine and Paclitaxel (German Association of Urological Oncology Trial AB20/99). Eur Urol. 2011 Aug 4. [Epub ahead of print]

14. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Vinflunine ditartrate 25mg/ml concentrate for solution for infusion (Javlor®). SMC No. (686/11)