

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Persona que lo solicita: Pilar Garrido López

Servicio que lo solicita: Oncología

Principio activo solicitado: Vinorelbina

Forma farmacéutica solicitada: Cápsulas blandas

Indicación para la que se solicita: Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en monoterapia cuando la administración de vinorelbina por vía intravenosa presente problemas psicológicos ó prácticos

Laboratorio: Pierre Fabre Ibérica, S.A.

Vía de administración: Oral

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

Identificación del fármaco ^{1,2}

Nombre comercial: Navelbine[®]

Fabricante: Pierre Fabre Ibérica, S.A.

Uso hospitalario

Presentaciones:

Presentaciones	Vía	C.N.
Navelbine [®] 20 mg 1 cápsula	Oral	8437634
Navelbine [®] 30 mg 1 cápsula	Oral	8437979

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética ^{1,2,3,4}

Grupo terapéutico: L01CA – Alcaloides de la vinca y análogos.

Descripción farmacológica:

La vinorelbina es un alcaloide de la vinca semisintético. Inhibe la polimerización de los dímeros de tubulina en el sistema microtubular de la célula, con selectividad por los microtúbulos en mitosis (escasa actividad sobre los microtúbulos axonales).

Bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

Farmacocinética:

- Absorción: La vinorelbina se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzando la $C_{máx}$ a las 1,5-3 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 40% y no se ve afectada significativamente por la ingesta de alimentos. **Dosis de 60 y 80 mg/m² de vinorelbina oral se corresponden con la biodisponibilidad en sangre obtenida con 25 y 30 mg/m² de vinorelbina IV respectivamente.**
- Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es débil (13,5%), sin embargo vinorelbina se une fuertemente a las células sanguíneas, especialmente a las plaquetas (78%). Existe una captación significativa de vinorelbina en el pulmón con una concentración hasta 300 veces más alta que en suero. No se ha detectado vinorelbina en el sistema nervioso central.
- Metabolismo: La vinorelbina se metaboliza mayoritariamente a través de la isoforma CYP 3A4 del citocromo P450.
- Eliminación: La vida media terminal fue de 38 horas. La eliminación renal es baja (< 20% de la dosis) y consiste mayoritariamente en el compuesto original. La ruta de eliminación predominante es la biliar.
- Linealidad: Existe un aumento proporcional entre el nivel de exposición sanguínea y la dosis.
- Relación farmacodinámica/farmacocinética: Se ha demostrado una estrecha relación entre el nivel de exposición sanguínea y el descenso de los leucocitos y de los polimorfonucleares.

Posología:

- Como agente único (monoterapia): en adultos.

Primeras tres administraciones: 60 mg/m² de superficie corporal, una vez por semana.
Sigüientes administraciones: Se recomienda aumentar la dosis a 80 mg/m² una vez por semana, excepto en las situaciones expuestas en la siguiente tabla:

Recuento de neutrófilos/mm ³ durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m ² /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
Dosis recomendada a partir de la 4 ^a administración mg/m ² /semana	80		60	

Para cualquier administración en que se ha previsto administrar 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 500/mm³ o se sitúa más de una vez entre 500 y 1000/mm³ la administración habría de retrasarse hasta la recuperación y la dosis reducirse de 80 a 60 mg/m² por semana durante las siguientes 3 administraciones.

Recuento de neutrófilos/mm ³ después de la 4 ^a administración de 80 mg/m ² /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
Dosis recomendada a partir de la siguiente administración mg/m ² /semana	80		60	

Es posible incrementar nuevamente la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana, si el recuento de neutrófilos no ha descendido ninguna vez por debajo de 500/mm³, o no se ha situado más de una vez entre 500 y 1000/mm³ durante las 3 administraciones en dosis de 60 mg/m², según se ha especificado previamente respecto de las primeras 3 administraciones.

- En terapia combinada: en adultos.

No existe experiencia con las cápsulas blandas de vinorelbina por lo que no se recomienda su uso. Indicación no aprobada.

La dosis total semanal nunca debe superar los 120 mg a la dosis de 60 mg/m² y los 160 mg a 80 mg/m², incluso en pacientes con una superficie corporal ≥ 2 m².

- Uso en poblaciones especiales:

Ancianos: No se han detectado diferencias importantes respecto a la tasa de respuesta, aunque no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos pacientes.

Niños: Eficacia y seguridad no establecidas. No se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática: No se ha evaluado el impacto de las alteraciones hepáticas en la farmacocinética de la vinorelbina oral, por lo que no hay recomendaciones concretas para el ajuste de dosis. Dada la metabolización hepática del fármaco, sería esperable un aumento de la concentración del fármaco. Usar con precaución. Uso no recomendado en insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: La excreción renal de vinorelbina es minoritaria, por tanto no sería necesario reducir la dosis. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Aspectos clínicos:

Indicaciones: ^{1,2,3}

Cáncer de pulmón no microcítico en monoterapia cuando no sea posible utilizar la vinorelbina por vía intravenosa.

Contraindicaciones: ¹

- Hipersensibilidad a vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad que afecte de manera significativa la absorción gastrointestinal.
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.
- Recuento de neutrófilos < 1500/mm³ o infección grave, actual o reciente (en periodo de 2 semanas).
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes que requieren oxigenoterapia crónica.

– **Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento**

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

Vinorelbina oral se aprobó mediante el procedimiento de reconocimiento mutuo. Al no aprobarse por registro centralizado por la EMEA ni por la FDA, no se dispone del informe público de evaluación, con lo que no se conoce cuales son los ensayos clínicos que han justificado su aprobación (ensayos pivotaes).

En la siguiente tabla se recogen las principales publicaciones recogidas hasta la fecha sobre vinorelbina oral.

1 ^{er} AUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Jassem	Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H et al. A multicenter randomised phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-smal-cell lung cancer patients. Ann Oncol 2001; 12: 1375-81.
Marty, M.,	Marty, M., Senac, I., Variol, P. Oral vinorelbine phase I pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumours. Institut de Recherche Pierre Fabre, Report PM259 IN M 108, 1999
Senac	Senac, I., Variol, P., Danel, P. Effects of food on pharmacokinetic profile and safety of oral vinorelbine in patients with solid tumours or lymphomas. Institut de Recherche Pierre Fabre, Report PM259 IN M 161, 1999
Blanchot	Blanchot, G., De Micheaux, S., Puozzo, C. Pharmacokinetic study of intravenous and oral tritiated vinorelbine in patients with solid tumours. Institut de Recherche Pierre Fabre, Report PM259 IN M 109, 1999

1 ^{er} AUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Focan	Focan, C., Kreutz, F., Leroy, I. et al. Pharmacokinetics and mass-balance elimination of 3H-vinorelbine following IV and oral administrations to patients. Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res, Abs 2064, 2001
Boneterre	Boneterre J et al. Dose finding study of weekly oral vinorelbine in patients with advanced breast cancer chemotherapy. Study report 9 PM 259 94CA101.
M. De Lena	M. De Lena, R. Ramlau, O. Hansen, et al. Phase II of oral vinorelbine (NVB oral) in combination with Cisplatin (P) followed by NVB oral single agent as consolidation therapy in advanced non small-cell lung cancer (NSCLC): A Patient's Benefit Analysis. Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res, Abs 7338, 2004
Jassem	Jassem J, Kosmidis P, Ramlau R, et al. Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2003 Nov;14(11):1634-9
O'Brien	O'Brien MER, Szczesna A, Karnicka H, Zatloukal P, Eisen T, Hartmann W, Kasan P, Longerey B, Lefresne F. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre phase II study. Ann Oncol 2004, 15 (6): 921-927
Gridelli	Gridelli C, Manegold, C, Mali P, Reck M, Portalone L, Castelnau O, Stahel R, Betticher D, Pless M, Terrassa J, Aubert D, Burillon JP, Parlier Y, De Marinis F. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. Eur J Can 2004, 40: 2424 - 2431
Kanard y cols.	Kanard A, Jatoi A, Castillo R, Geyer S, Schulz TK, Fitch TR, Rowland KM, Nair S, Krook JE, Kugler JW. 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

- **CPCNP en monoterapia**

Referencia	Diseño del estudio	Nº pacientes y ramas de tratamiento	% eficacia variable principal de resultado	Significación estadística (NNT)
Jassem et al. Ann Oncol 2001	Fase II randomizado CPNM	n= 115 (98 evaluables) Rama A: VRL iv Rama B: VRL oral	Respuesta global Rama A: 12% (5-19) Rama B: 14% (1-20)	NS
Gridelli et al. EJC 2004	Fase II CPNM	n= 56 Pacientes ancianos VRL oral	Tasa de respuesta: 11% (3-19) Mediana sup.: 8,2 meses	-
Kanard y cols. Lung Cancer 2004	Fase II CPNM	n= 59 (58 evaluables) Pacientes ancianos VRL oral	Tasa de respuesta: 3,4% (0,4-11,9) Mediana sup.: 7,2 meses	-

Los ensayos clínicos de fase I no se han tenido en consideración para la evaluación, ni tampoco aquellos en otras indicaciones distintas a la indicación aprobada.

a) Jassem et al. Ann Oncol 2001⁶

Referencia	Diseño del estudio	Nº pacientes y ramas de tratamiento	% eficacia variable principal de resultado	Significación estadística (NNT)
Jassem et al. Ann Oncol 2001	Fase II randomizado CPNM estadio IIIB, IV	n= 115 (98 evaluables) Rama A: VRL iv 30 mg/m ² /sem Rama B: VRL oral 60 mg/m ² /sem x 3 sem dp 80 mg/m ² /sem *	Análisis por intención de tratar. <u>Objetivo primario:</u> Respuesta global Rama A: 12% (5-19) Rama B: 14% (1-20) <u>Objetivos secundarios:</u> Supervivencia libre de enfermedad (meses) Rama A: 2,1 Rama B: 3,2 Supervivencia global Rama A: 7,9 Rama B: 9,3	NS

- Objetivo: determinar la eficacia y seguridad de vinorelbina oral como tratamiento de primera línea en CPNM en estadio IIIB, IV.
- Criterios de inclusión: edad entre 18-75 Karnofsky >80, no infección activa, no comorbilidad grave, sin otros tumores concomitantes.
- Criterios de exclusión: Metástasis cerebral.
- * Tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad excesiva o abandono.
- Rama B: (n = 77) vinorelbina oral a dosis de 60 mg/m² durante tres semanas y luego 80 mg/m², si no neutropenia grado 4 o dos episodios de neutropenia grado 3, en estos casos se mantiene la dosis de 60 mg/m².
- Rama A (control): (n = 38) vinorelbina IV a dosis fija de 30 mg/m² por semana.

El diseño del estudio no permite realizar ninguna comparación estadística formal entre las dos ramas, aunque de los datos puede deducirse que la vía oral parece comparable a la intravenosa en cuanto a eficacia.

b) Gridelli et al. EJC 2004⁷

Referencia	Diseño del estudio	Nº pacientes y ramas de tratamiento	% eficacia variable principal de resultado	Significación estadística (NNT)
Gridelli et al. EJC 2004	Fase II abierto no randomizado CPCNP estadio IIIB, IV	n= 56 Pacientes ancianos (media 74 años) VRL oral * 60 mg/m ² /sem x 3 sem dp 80 mg/m ² /sem	Análisis por intención de tratar. <u>Resultado principal:</u> Tasa respuesta (RC + RP) 11% (3-19) <u>Resultados secundarios:</u> Estabilización: 25% Tasa control de la enfermedad (RC + RP + No cambios): 55% (42- 68) Progresión libre de enfermedad (meses): 3,7 (2,5-4,5) Duración de la respuesta (meses): 5,2 (4,3-9,1) Supervivencia media (meses): 8,2 (6,2-11,3)	no aplicable

RC = respuesta completa RP = respuesta parcial

- * Tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad excesiva o abandono.
- El tratamiento se tomaba en el hospital bajo supervisión médica para asegurar la adherencia.

- Criterios de exclusión: Enfermedad activa a nivel del SNC , metástasis cerebral, neuropatía grado >1 por NCICTC, enfermedad cardiovascular, infección activa con tratamiento antibiótico en las dos semanas previas a iniciar tratamiento, otras neoplasias concomitante, hipercalcemia, síndrome de malabsorción,

Estudio no comparativo: no permite sacar conclusiones.

c) Kanard y cols. Lung Cancer 2004 ⁸

Referencia	Diseño del estudio	Nº pacientes y ramas de tratamiento	% eficacia variable principal de resultado	Significación estadística (NNT)
Kanard y cols. Lung Cancer 2004	Fase II multicéntrico no randomizado CPCNP estadio IIIB, IV	n= 59 (58 evaluables) Pacientes ancianos (media 73 años) VRL oral * 60 mg/m ² d1, d8, d15 y d22 de cada ciclo de 28 días	Análisis por intención de tratar. <u>Resultado principal:</u> Tasa respuesta (RC + RP) 3,4% (0,4-11,9) sólo RP <u>Resultados secundarios:</u> Progresión libre de enfermedad (meses): 3,5 (2,2-5,4) Tasa de supervivencia al año: 32% (21,8-49,2) Supervivencia media (meses): 7,2 (5-12)	NS

RC = respuesta completa RP = respuesta parcial

* Tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad excesiva o abandono. Se plantea un seguimiento de los pacientes hasta su fallecimiento.
El tratamiento se tomaba en el hospital bajo supervisión médica para asegurar la adherencia.
No se administraron dosis superiores a 60 mg/m², pero si se redujo la dosis en caso de toxicidad del tratamiento.

- Objetivo: determinar la tasa de respuesta tumoral y el perfil de toxicidad de vinorelbina oral en pacientes ancianos con CPCNP avanzado.
- Criterios de inclusión: edad ≥ 65, CPCNP confirmado por biopsia, no radioterapia previa, esperanza de vida > 12 semanas, ECOG (0-2), no cirugía reciente, capacidad de contestar formularios.
- Criterios de exclusión: QT para cáncer de pulmón en los últimos 5 años, neuropatía periférica ≥ 2, metástasis cerebrales, meningitis carcinomatosa, infección en las últimas 2 semanas, radiación > 25% de la médula ósea, incapacidad de tragar las cápsulas de vinorelbina, otras enfermedades malignas en los últimos 5 años, cualquier condición médica que suponga un problema para el seguimiento del protocolo.

La baja tasa de respuesta obtenida en este estudio podría sugerir que la vinorelbina oral no es una terapia prometedora para el CPCNP avanzado, sin embargo parece que esto podría deberse a las bajas dosis empleadas. Una mayor tasa de respuesta sería esperable con el incremento progresivo de la dosis a 80 mg/m².

En este estudio también se llevó a cabo una encuesta para valorar las preferencias de los pacientes respecto a la vía oral. El 96% de los pacientes prefirieron esta vía frente a la intravenosa, porcentaje que se mantuvo al cabo de un mes (97%). No obstante, los autores citan como posibles fuentes de sesgo que los pacientes reclutados para el estudio ya habían decidido tomar la vinorelbina oral antes de contestar la encuesta y que los resultados de seguimiento al cabo de un mes se basaron exclusivamente en pacientes que deseaban continuar con el tratamiento oral.

- **CPCNP en terapia combinada**

A diferencia de la formulación intravenosa, vinorelbina oral únicamente está indicada como monoterapia. Se han llevado a cabo estudios de vinorelbina oral junto con derivados del platino en CPCNP. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Referencia	Diseño del estudio	Nº pacientes y ramas de tratamiento	% eficacia variable principal de resultado	Significación estadística (NNT)
Jassem et al. Ann Oncol 2003	Fase II CPCNP	n= 51 VRL oral + cisplatino	Resp. global: 33% Mediana sup.: 8,9 meses Sup. 1 año: 37%	-
De Lena et al. ASCO 2004	Fase II CPCNP	n= 49 VRL oral + cisplatino	Resp. global: 26,5% Mediana sup.: 10 meses Sup. 1 año: 42%	-
O'Brien et al. Ann Oncol 2004	Fase II CPCNP	n= 44 VRL oral + carboplatino	Resp. global: 18% Mediana sup.: 9,3 meses Sup. 1 año: 42,6%	-

Al no ser una indicación aprobada no se han tenido en cuenta para la evaluación. No hay estudios que comparen vinorelbina oral con derivados del platino frente a vinorelbina IV con derivados del platino. Tampoco hay estudios que comparen directamente vinorelbina oral, sola o en politerapia con otros tratamientos farmacológicos para el CPCNP.

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad:

- **CPCNP en monoterapia**

Los efectos adversos son dependientes de la dosis. Los detectados con mayor frecuencia son: neutropenia (dosis limitante), anemia, náuseas y vómitos.

a) Jassem et al. Ann Oncol 2001⁶

Toxicidad hematológica:

Toxicidad	Vinorelbina oral				Vinorelbina IV			
	Por paciente		Por administración		Por paciente		Por administración	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Neutropenia								
Grado 3-4	35	46	66	7	23	62	93	25
Global	48	63	168	18	33	89	173	47
Trombocitopenia								
Grado 3-4	0	-	0	-	0	-	0	-
Global	6	8	16	2	5	14	8	2
Anemia								
Grado 3-4	4	5	6	1	0	-	0	-
Global	65	86	521	56	31	84	271	72
Neutropenia febril*	2	3	2	0,2	3	8	3	1
Infe. neutropénica **	3	4	3	0,3	0	-	0	-

*Fiebre grado ≥ 2 con neutropenia grado 4 concomitante

** Infección concomitante con neutropenia grado ≥ 3

La reacción adversa hematológica más frecuente en ambas ramas fue la neutropenia, que en el caso de la vinorelbina oral demostró ser dependiente de la dosis. Sólo el 7% de los pacientes con el tratamiento oral y el 5% con tratamiento IV recibieron factores estimulantes del crecimiento de colonias.

Toxicidad no hematológica:

Toxicidad	Vinorelbina oral				Vinorelbina IV			
	Todos los grados		Grado 3-4		Todos los grados		Grado 3-4	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Náuseas	63	83	8	11	17	46	0	-
Vómitos	49	65	6	8	7	19	1	3
Diarrea	30	40	2	3	6	16	0	-
Anorexia	43	57	7	9	18	49	3	8
Alopecia	20	26	-	-	7	19	0	-
Tox. Neurosensorial	8	11	0	-	5	14	0	-
Estreñimiento neurológico	8	11	2	3	9	24	1	3
Fatiga	13	17	6	8	11	30	1	3
Pérdida de peso	34	45	0	-	18	49	1	3

Los principales efectos adversos no hematológicos para la vinorelbina oral fueron de tipo digestivo (dosis dependientes) y la incidencia de reacciones adversas graves fue relativamente baja. En cuanto a la neurotoxicidad, en la rama con tratamiento oral lo más frecuente fue la parestesia leve, mientras que con el tratamiento IV fue el estreñimiento neurológico.

Los autores consideran que la vinorelbina oral tiene un riesgo emetógeno intermedio, por lo que recomiendan el uso de antieméticos desde la primera toma. Respecto a la vinorelbina IV, basándose en otros estudios, consideran que el 10% de los pacientes experimentan reacciones en el lugar de la inyección.

Entre los pacientes con vinorelbina oral hubo 3 muertes posiblemente relacionadas con la medicación: una por hemorragia pulmonar, otra por complicaciones de un íleo paralítico y una tercera por neumonía con shock séptico.

b) Gridelli et al. EJC 2004 ⁷

Tolerancia de vinorelbina oral por paciente y ciclo.

Toxicidad	Vinorelbina oral					
	Por paciente n = 56 (%)			Por ciclo n = 201 (%)		
	Total	Grado 3	Grado 4	Total	Grado 3	Grado 4
Hematológica						
Anemia	21 (38)	2 (4)	-	50 (25)	2 (1)	-
Leucopenia	35 (63)	17 (30)	5 (9)	102 (51)	38 (19)	5 (2)
Neutropenia	39 (70)	11 (20)	17 (30)	103 (52)	37 (18)	24 (12)
Trombocitopenia	3 (5)	-	-	4 (2)	-	-
No Hematológica						
Fatiga	17 (30)	6 (11)	-	88 (44)	8 (4)	-
Náuseas	30 (54)	2 (4)	-	70 (35)	5 (2)	-
Vómitos	14 (25)	2 (4)	-	27 (13)	2 (1)	-
Diarrea	21 (38)	3 (5)	-	42 (21)	3 (1)	-
Infección	1 (2)	-	1 (1,8)	2 (1)	-	-
Trombosis	1 (2)	-	1 (1,8)	1 (0,5)	-	1 (0,5)
Síntomas neurosensoriales	3 (5)	-	-	5 (2)	-	-
Estreñimiento neurosensorial	14 (25)	1 (2)	-	23 (11)	1 (0,5)	-

Se prescribieron de manera rutinaria antieméticos (principalmente antagonistas 5HT3) que debían ser tomados horas previas al tratamiento

c) Kanard y cols. Lung Cancer 2004 ⁸

Vinorelbina fue generalmente bien tolerada.

Grado del evento más grave	Nº pacientes (n =56)
5	5
4	7
3	21

Los 5 eventos de grado 5 registrados fueron: arritmia fatal, accidente cerebrovascular, exacerbación de EPOC con posible infección y embolia. Sólo este último fue potencialmente atribuible a la vinorelbina.

En la siguiente tabla se resumen los principales efectos adversos encontrados en este estudio.

Reacción adversa (todos los grados)	Porcentaje (%)
Hematológicas	
Anemia	1,8
Leucopenia	3,6
No Hematológicas	
Fatiga	69
Náuseas / vómitos	53
Estreñimiento	35
Diarrea	31
Anorexia	29
Neuropatía	29

Interacciones: ^{1,2}

- Interacción con otros fármacos: Vinorelbina se metaboliza principalmente por el CYP 3A4. La asociación con agentes inductores como rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hypericum perforatum (Hierba de San Juan), o inhibidores de esta isoenzima como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina puede reducir o aumentar la concentración plasmática.

No se dispone de experiencia clínica, pero es posible que la combinación de vinorelbina oral con otros fármacos de toxicidad medular conocida potencie los efectos mielosupresores. Estudios anteriores de vinorelbina inyectable con cisplatino demostraron que la incidencia de granulocitopenia con la combinación fue superior a la observada con la monoterapia.

- Interacción con la comida: las propiedades farmacocinéticas de vinorelbina no se ven afectadas por la ingesta de comida. No se recomienda una ingesta de grandes cantidades de zumo de pomelo (inhibidor del isoenzima CYP 3A4).

5. COSTE

Evaluación económica:

Presentaciones	C.N.	PVL unitario (con IVA)
Navelbine® 20 mg 1 cápsula	8437634	47,96 €
Navelbine® 30 mg 1 cápsula	8437979	71,95 €
Navelbine® 50 mg 5mL 1vial	6693827	77,96 €

-Tratamiento con vinorelbina:

Medicamento	Pauta	Dosis* (mg)	Coste (€) / semana	Coste (€) / 4 semanas
Vinorelbina oral	60mg/m ²	100	239,82**	959,28
	80mg/m ²	140	335,76***	1343,04
Vinorelbina IV	25 mg/m ²	42	77,96****	311,84
	30mg/m ²	51	77,96****	311,84

* para una SC = 1,7 m² redondeando a la dosis múltiplo de 10 más próxima

** 2 cápsulas 20 mg + 2 cápsulas 30 mg

*** 1 cápsulas 20 mg + 4 cápsulas 30 mg

**** 1 vial de 50 mg

-Comparación del coste de tratamiento por ciclo con vinorelbina oral y vinorelbina IV.

Dosis v.o	Dosis IV	CI (€) / semana	CI (€) / 4 semanas
60mg/m ²	25 mg/m ²	161,86	647,44
80mg/m ²	30mg/m ²	257,80	1031,20

CI= Diferencia de coste absoluto (Coste incremental)

Coste-eficacia incremental:

No es aplicable, ya que en el único estudio que compara vinorelbina oral con vinorelbina IV no se encontraron diferencias estadísticas significativas.⁶

Estimación del número de pacientes / año:

El solicitante estima un total de 15 pacientes / año (sin especificar si serían en tratamiento en monoterapia o como uso compasivo en politerapia)

Estimación del impacto económico global en el centro:

Suponiendo que todos los pacientes fuesen a recibir el tratamiento con vinorelbina oral en monoterapia, en función de la dosis:

Indicación	Dosis v.o	Dosis IV	CI / (€) 4 semanas	Nº ptes /año	Impacto económico / año
CPCNP	60mg/m ²	25 mg/m ²	647,44	15	9711,6
	80mg/m ²	30mg/m ²	1031,20	15	15468,0

Estudios farmacoeconómicos publicados:

No hay.

6. VALORACIÓN

Hasta la fecha sólo hay un ensayo que compare la vinorelbina oral frente a la intravenosa (Jassem et al. Ann Oncol 2001). De este estudio se desprende que las tasas de respuesta para las dosis bioequivalentes son comparables y concuerdan con los resultados obtenidos en otros estudios para la formulación IV.

No se dispone de estudios comparativos entre las formulaciones oral e IV de vinorelbina en combinación con derivados del platino, por lo que al carecer de datos (unido al hecho de que esta indicación no está aprobada para la vinorelbina oral), ésta debería emplearse con precaución en estos casos.

En términos de seguridad, la reacción adversa más frecuente es la neutropenia (dosis dependiente) que puede requerir ajuste de dosis según los resultados analíticos. Además de los problemas en el lugar de la inyección, la vía IV parece tener un mayor porcentaje de neutropenias, aunque la incidencia de neutropenia febril es similar. La vinorelbina oral tiene más efectos adversos a nivel gastrointestinal y, a diferencia de la presentación IV, presenta un riesgo emetógeno intermedio, por lo que requeriría tratamiento antiemético rutinario (pautas no establecidas en los estudios).

Las principales aportaciones de esta nueva formulación de vinorelbina son las esperables de la administración oral frente a la vía IV: mayor comodidad en la administración (sin necesidad de acceso venoso) y eliminación de los problemas de flebitis y/o extravasación. También disminuye el tiempo de hospitalización y facilita al paciente una vida más activa. En lo referente a farmacia, supondría un ahorro en el tiempo de preparación. Para enfermería implicaría una mejora en la seguridad, un ahorro en tiempo de preparación y administración y un menor tiempo de estancia en el hospital de día de estos pacientes. En las encuestas realizadas, los pacientes expresaron su preferencia por la administración oral.

Entre las principales limitaciones de vinorelbina oral están el que solamente esté indicada en monoterapia, la necesidad de profilaxis antiemética y su mayor coste bruto. En caso de que el paciente sufriera vómitos tras ingerir la medicación, sería preciso repetir la dosis, o bien suspender el tratamiento oral y administrar vinorelbina IV, con la consiguiente pérdida de la secuencia temporal en el protocolo de tratamiento y un aumento del coste. Tampoco hay que olvidar el hecho de que, con el fin de garantizar una adecuada adherencia al tratamiento, convendría que los pacientes acudieran al centro hospitalario para recibir la medicación y tomarla bajo la supervisión de personal sanitario. A su vez esto evitaría problemas de sobre o infradosificación, que podrían darse si los pacientes recibieran la medicación ambulatoriamente.

Conclusión:

Vinorelbina oral puede considerarse comparable a vinorelbina intravenosa en términos de eficacia y seguridad, si bien el perfil de toxicidad es más favorable respecto a las complicaciones hematológicas, aunque menos para los problemas gastrointestinales. Es difícil establecer si se produce un ahorro real en el gasto, ya que depende de varios factores: recursos del hospital de día, recursos de farmacia, seguimiento de la toxicidad, control de la adherencia, etc.

Remitiéndonos estrictamente a la indicación aprobada, vinorelbina oral solamente debería utilizarse en aquellos pacientes previamente tratados con vinorelbina IV en monoterapia para el CPCNP cuando la administración IV presente problemas psicológicos o prácticos. La preferencia del paciente no debería ser el único criterio para el paso a la vía oral si no va acompañado de algún problema psicológico (fobia a las agujas, etc.).

Convendría aclarar si los 15 pacientes/año candidatos a tratamiento con vinorelbina oral, se ajustarían o no a la indicación aprobada.

Si el número de candidatos es reducido puede que no sea necesario incluir este medicamento en la GFT y adquirirse para cada paciente que lo necesite, previa justificación con informe médico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Navelbine®. Ficha Técnica. Laboratorios Pierre Fabre Ibérica, S.A. Autorizado: Abril-2004. Acceso a través de www.sefh.es (octubre 2005)
2. Navelbine® (30 mg 1 cápsula). Portal de Farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. www.portalfarma.com (octubre 2005)
3. Vinorelbine. Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX (R) Healthcare Series Vol. 126 expires 12/2005. Acceso a través de www.sefh.es (octubre 2005)
4. Vinorelbina Oral. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen del Rocío. Fecha 09/06/05 Acceso a través de www.genesis-sefh.net (octubre 2005)
5. Informe de Evaluación para la Comisión de Farmacia ICO. **Institut Català d'Oncologia. Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals**. 21 de Marzo de 2005 Acceso a través de www.genesis-sefh.net (octubre 2005)
6. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H et al. A multicenter randomised phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1375-81.
7. Gridelli C, Manegold, C, Mali P, Reck M, Portalone L, Castelnau O, Stahel R, Betticher D, Pless M, Terrassa J, Aubert D, Burillon JP, Parlier Y, De Marinis F. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *Eur J Can* 2004, 40: 2424 - 2431

8. Kanard A, Jatoi A, Castillo R, Geyer S, Schulz TK, Fitch TR, Rowland KM, Nair S, Krook JE, Kugler JW. 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

Realizado por:

Esther Gómez de Salazar
F.E.A. Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal

Fecha: Septiembre 2005