

Vinorelbina oral

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Navelbine®
Presentaciones: E/1 cáp 20mg. PVL: 46.12+4%=47.96 euros
E/1 cáp 30mg. PVL: 69.18+4%=71.94 euros
Laboratorio: Pierre Fabre
Grupo Terapéutico: L01CA04: Alcaloides de la Vinca y análogos
Medicamento de Uso Hospitalario

2.- Solicitud:

Dr. Barneto Aranda. Sº Oncología Médica. Mayo de 2005.

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España¹:

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

Mecanismo de acción¹:

Vinorelbina actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el sistema microtubular de la célula. Bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

Posología¹:

60mg/m² de forma semanal. Tras 3 administraciones, se recomienda subir la dosis a 80mg/m², salvo en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido 1 vez por debajo de 500/mm³, o se sitúe en más de una ocasión entre 500 y 1000/mm³.

Farmacocinética¹: Tras la administración oral, vinorelbina alcanza el Tmax entre 1.5-3h con una Cmax de 130ng/ml tras una dosis de 80mg/m². Su biodisponibilidad oral es de un 40%. Diversos estudios de farmacocinética²⁻⁵ avalan que 30mg/m² vía i.v. es similar a 80mg/m² v.o., y de forma análoga, 25mg/m² i.v. equivalen a 60mg/m² v.o., como se recoge en la Ficha Técnica. Se metaboliza por el citocromo P450. La vida media terminal es de 38h. La eliminación renal es baja. La ruta mayoritaria de eliminación es la eliminación biliar.

4.- Evaluación de la eficacia

La vinorelbina es un fármaco bien conocido en la terapéutica oncológica. Con la nueva presentación vía oral, los estudios farmacocinética²⁻⁵ más relevantes y la ficha técnica han puesto de manifiesto la equivalencia de dosificación señalada anteriormente.

En cualquier caso, también encontramos estudios de eficacia y seguridad comparativos directos entre vinorelbina oral e intravenosa.

-A multicenter randomized phase II study of oral vs. Intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. Jassem J et al. Annals of Oncology 2001; 12:1371-1381.

Se trata de un estudio fase II en pacientes no tratados con quimioterapia con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (estadio IIIb o IV). Se incluyeron 115 pacientes, que fueron randomizados a recibir: -60mg/m²/semana vinorelbina oral, durante 3 administraciones, subiendo a 80mg/m² tras la cuarta en ausencia de neutropenia severa, o -30mg/m² de vinorelbina i.v. semanal.

La randomización fue de 2:1(oral:IV)

Resultados Eficacia

	Tasa respuesta	Supervivencia libre de enferm	Supervivencia media	Media del Nº de administraciones
Vinorelbina oral	14%	3.2 meses	9.3 meses	9
Vinorelbina IV	12%	2.1 mes	7.9 meses	10

Resultados de Seguridad por paciente

EA	Neutrop	Trombocit	Anemia	Nausea	Vomitos	Diarrea	Anorexia	Alopecia	Neuro	Fatiga
V oral	63%	8%	86%	83%	65%	40%	57%	26%	22%	17%
V. I.V	89%	14%	84%	46%	19%	16%	49%	19%	38%	30%

Los resultados de este estudio suponen una eficacia similar para ambas formulaciones. La seguridad fue algo diferente. La toxicidad hematológica fue la más frecuente en ambos brazos. La administración oral estuvo acompañada de una mayor toxicidad gastrointestinal.

Además de este estudio comparativo directo, existen trabajos publicados con la utilización de vinorelbina oral en monoterapia o en combinación con platinos para el cáncer de pulmón no microcítico:

-Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. Gridelli C et al. European Journal of Cancer 2004; 40: 2424-2431.

Se incluyeron 56 pacientes de entre 70 y 82 años diagnosticados de NSCLC no reseccable estadio III-IV. El tratamiento fue vinorelbina oral $60\text{mg}/\text{m}^2$ de forma semanal. Tras 3 administraciones, se subía la dosis a $80\text{mg}/\text{m}^2$.

Resultados: El número medio de ciclos administrados por paciente fue de 3 (1-12), y la dosis media administrada fue de $46.5\text{mg}/\text{m}^2$ ($21-77.3\text{mg}/\text{m}^2$). La media de la supervivencia libre de progresión fue de 3.7 meses, y la supervivencia global fueron 8.2 meses.

La toxicidad hematológica fue la más frecuente: neutropenia global (70%), neutropenia grado 3 (20%) y grado 4 (30%). Entre la toxicidad no hematológica, las reacciones adversas gastrointestinales volvieron a ser las de mayor frecuencia de aparición.

El estudio concluye que los perfiles de actividad de las formulaciones oral e intravenosa de vinorelbina son semejantes. Sin embargo, el estudio farmacocinético realizado en estos pacientes indican una mayor variabilidad interindividual con la formulación oral (diferentes perfiles de absorción). La toxicidad hematológica es similar, siendo un factor limitante de dosis. Finalmente, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales es superior, aunque no la severidad de las mismas.

-Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. Jassem J et al. Annals of Oncology 2003; 14 (11):1634-1639.

Se incluyeron 56 pacientes de entre 18 y 75 años diagnosticados de NSCLC no reseccable estadio III-IV. El tratamiento fue cisplatino $100\text{mg}/\text{m}^2$ + vinorelbina i.v. $25\text{mg}/\text{m}^2$ el día +1, seguido de vinorelbina oral $60\text{mg}/\text{m}^2$ los días 8, 15 y 22, cada 28 días.

Resultados: El número medio de ciclos administrados por paciente fue de 4 (1-7). La tasa de respuesta fue del 33% (20-46%). La media de la supervivencia libre de progresión fue de 5.5 meses, y la supervivencia global fueron 8.9 meses.

La toxicidad hematológica fue la más frecuente: neutropenia grado 3-4 (73%) Entre la toxicidad no hematológica, las reacciones adversas gastrointestinales volvieron a ser las de mayor frecuencia de aparición (náuseas, vómitos >50%).

El estudio concluye que la sustitución parcial de vinorelbina oral por la intravenosa mantiene la eficacia y seguridad. El alto número de abandonos de dosis en el día 15 sugiere revisar las condiciones de administración restringidas por el protocolo (reducción de dosis, y protocolo de 3 semanas). La vía oral es una buena alternativa, aunque sería deseable que la quimioterapia asociada no fuese intravenosa.

-Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre phase II study. O'Brien et al. Annals of Oncology 2004; 15 (6):921-927.

Se incluyeron 52 pacientes de entre 18 y 75 años diagnosticados de NSCLC no reseccable estadio III-IV. El tratamiento fue carboplatino (AUC 5) + vinorelbina i.v. $25\text{mg}/\text{m}^2$ el día +1, seguido de vinorelbina oral $60\text{mg}/\text{m}^2$ el días 8 (ó el 15 si neutrófilos <1500) cada 3 semanas.

Resultados: El número medio de ciclos administrados por paciente fue de 4 (1-8). La tasa de respuesta fue del 18.2% (6.8-29.6%). Este dato se compensó con una alta tasa de enfermedad estable (78.9%). La media de la supervivencia libre de progresión fue de 5.1 meses, y la supervivencia global fueron 9.3 meses.

La toxicidad hematológica fue la más frecuente: neutropenia grado 3-4 (53%) y anemia grado 1-2 (84%). Entre la toxicidad no hematológica, las reacciones adversas gastrointestinales volvieron a ser las de mayor frecuencia de aparición (náuseas, vómitos >50%).

El estudio concluye que la sustitución parcial de vinorelbina oral por la intravenosa mantiene la eficacia y seguridad. La vía oral es una buena alternativa, pero con este régimen no existe tanto beneficio al administrar fármaco los días 1 y 8, pero en el día 1 del ciclo, la terapia asociada es intravenosa.

5. Evaluación de la seguridad¹

Las principales reacciones adversas ya han sido descritas. Las más frecuentes son:

Trastornos de la sangre y sistema linfático

La neutropenia es el factor limitante de dosis. Neutropenia grado 1-2 se observó en el 24% de los pacientes, un 19% de grado 3 y un 23.8% de grado 4.

La anemia fue muy común, pero generalmente de leve a moderada (70 de pacientes de grado 1-2).

Trombocitopenia leve en el 12.9%.

Trastornos del sistema nervioso

Alteraciones neurosensitivas con pérdida de reflejos no graves (12.4%).

Alteraciones neuromotoras en el 10% de los pacientes.

Estreñimiento neurógeno en el 11.3 de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Naúseas (70.5% grado 1-2, 8.6% grado 3, 0.5% grado 4).

Vómitos (52.9% grado 1-2, 4.3% grado 3, 3.3% grado 4).

Diarrea (41.9% grado 1-2, 2.9% grado 3, 2.4% grado 4).

Estomatitis, leve a moderada, en el 8.7%.

El tratamiento de soporte con metoclopramida puede reducir la aparición de náuseas y vómitos.

Trastornos de la piel

Puede aparecer alopecia progresiva en tratamientos de larga duración. (27.1% de los casos)

Otras reacciones adversas

Fatiga (19.1% grado 1-2), fiebre (12.4%, grado 1-2), artralgia, mialgia (9% grado 1-2).

6.- Area económica

Realizaremos una comparación del coste para la indicación de cáncer de pulmón no microcítico frente a la opción intravenosa.

Fármaco	Posología	Nº cap/viales 1 dosis		Coste 1dosis		Coste 3 ciclos		Diferencia 3 ciclos
		1.6-1.8 m ²	>1.8m ²	1.6-1.8	>1.8m ²	1.6-1.8	>1.8m ²	
Vinorelbina oral	60mg/m ²	2 de 30mg	3 de 30mg	239.8 €	311.74€	2158.2 €	2805.6€	1470.69-2118.1€
Vinorelbina I.V	25mg/m ²	2 de 20mg	2 de 20mg	76.39 €		687.51 €		
Vinorelbina oral	80mg/m ²	Entre 3/4 de 30mg + 1/2 de 20mg		311.74 - 359.7€		2805.6 - 3237.3€		2118.1- 2392.6 €
Vinorelbina I.V	30mg/m ²	1 vial 50mg+/- 1 de 10mg		76.39 -93.86€		687.51 - 844.74 €		

La diferencia en coste total tras 6 ciclos, si se permite el aumento de dosis previsto, llegaría a oscilar entre 3588.9 y 4510.7 euros por paciente.

7.- Discusión y Conclusiones

- Actualmente en nuestro Hospital, los esquemas de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico comprenden esquemas de asociaciones de 2 fármacos, que incluyen: cisplatino/carboplatino, paclitaxel/docetaxel, gemcitabina o vinorelbina.
- La terapia combinada obliga al paciente a acudir al centro hospitalario a la administración intravenosa del otro fármaco, por lo que vinorelbina oral sólo sustituiría parcialmente a la forma i.v.
- Vinorelbina oral no ha demostrado ventajas clínicas respecto a su administración parenteral en términos de cumplimiento, adherencia o calidad de vida. La aparición de efectos adversos gastrointestinales es superior en la forma oral.
- El coste es bastante superior. En casos anteriores, como en la fludarabina oral, (aunque se calificara como DH), la diferencia de coste tras 3 ciclos entre la vía intravenosa y la oral estaba en 600 euros por paciente. Además en el caso de la fludarabina la administración eran 5 días de forma

consecutiva, lo que también se valoraba. En este caso el coste está mucho más incrementado y la administración es 1/día a la semana.

- A pesar de los estudios de farmacocinética de equivalencia de dosis para pasar el régimen i.v a oral, la autorización por Ficha Técnica de Vinorelbina oral es sólo para tratamiento en monoterapia. En consecuencia, la terapia combinada no procedería a ser considerada.
- Según los protocolos¹⁰ del Subcomité de Cáncer de Pulmón del HURS, la recomendación general es emplear un tratamiento con dos fármacos. Sólo en pacientes con PS 2 se podría emplear un agente único.
- La CFT considera que la administración oral de un fármaco frente a la intravenosa puede ser una ventaja en algunas situaciones, pero la diferencia de coste que esto supone es elevada. Propone su inclusión en la Guía del Hospital de acuerdo a su indicación: utilizarla en pacientes que vayan a ser tratados en monoterapia. Se dispensará mediante impreso individualizado por paciente y para un máximo de 3 ciclos cada vez.

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Navelbine® cápsulas .
2. Marty M, Fumoleau P, Adenis A et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Annals of Oncology* 2001; Vol 12 (11):1643-1649.
3. Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C, Mauriac L, Piccart M. Phase I pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2001; Vol 12 (11):1683-1691.
4. Variol P, Nguyen L, Tranchand B, Puozzo C. A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;467-476.
5. Bugat R, Variol P, Roché H et al. The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50: 285-290.
6. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodokowska H et al et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. Intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* 2001; 12:1371-1381.
7. Gridelli C, Manegold C, Mali P et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2424-2431.
8. 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. *Annals of Oncology* 2003; 14 (11):1634-1639.
9. O'Brien M, Szczesna A, Harnicka H et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre phase II study. *Annals of Oncology* 2004; 15 (6):921-927.
10. Comité Central de Tumores. Subcomité de Cáncer de Pulmón. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. 2005.