

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI VINFLUNINA ATC L01CA05
(JAVLOR®)**

Presentata da Prof A. Piga Direttore S.C. Oncologia Medica P.O. "A. Businco" Cagliari

In data aprile 2011

Per le seguenti motivazioni:

"per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino"

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il carcinoma dell'urotelio è in Europa il secondo tumore più comune del tratto urogenitale, con circa 136.000 nuovi casi/anno e un rischio tre volte maggiore per l'uomo rispetto alla donna, ed è il quarto tumore più comune. La maggior parte dei tumori del tratto urinario sono carcinomi a cellule transazionali (TCCU) che sono localizzati alla vescica nel 90% dei casi, il restante 10% è costituito da tumori della pelvi renale o dell'uretere. I TCCU hanno un'alta prevalenza nei pazienti d età compresa tra 50 e 79 anni.

La maggior parte dei pazienti, al momento della diagnosi, ha un tumore superficiale, che può essere resecato completamente con la chirurgia trans-uretrale; il rischio di recidiva è alto e il 50-70% dei pazienti recidiva entro 5 anni dalla prima diagnosi. La sopravvivenza è legata alla invasività del tumore: i pazienti con tumori allo stadio T2 (tumore che invade gli strati muscolari) hanno una sopravvivenza a 5 anni del 60%, quelli con tumori allo stadio T3 (tumore che invade i tessuti perivescicali) hanno una sopravvivenza del 35%, mentre solo il 10% dei pazienti con tumori allo stadio T4 (tumore che colpisce anche gli organi vicini) è vivo a 5 anni dalla diagnosi. Comunque nei pazienti affetti da TCCU metastatico la sopravvivenza media è di soli 3-6 mesi, se non trattati.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento chemioterapico consigliato in prima linea è costituito dall'associazione cisplatino+gemcitabina, che si è dimostrato parimenti efficace allo schema M-VAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino) ma gravato da minor tossicità. Nei pazienti in cui non è possibile somministrare il cisplatino, si può usare il carboplatino, che risulta essere comunque meno efficace.

Non esistono trattamenti standard per i pazienti con progressione della malattia dopo il trattamento di prima linea. Sono stati effettuati vari trials clinici di Fase II con vari farmaci o associazioni ma sono stati condotti su un numero ridotto di pazienti (<60) e non hanno dimostrato vantaggi significativi sulla sopravvivenza. Uno studio di fase II condotto con il pemetrexed nel trattamento in seconda linea, ha mostrato risultati incoraggianti che però non sono stati confermati dallo studio di fase III successivamente condotto.

Al momento quindi la scelta del farmaco da usare in seconda linea viene fatta in maniera empirica, a seconda del trattamento usato in prima linea, con taxani, gemcitabina, cisplatino, 5-FU.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Javlor è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino.

L'efficacia e la sicurezza di vinflunina non sono state studiate nei pazienti con Performance Status (PS) ≥ 2 .

E' classificato ai fini della rimborsabilità in classe H, sottoposto a Registro AIFA, <http://monitoraggio-farmaci.agenzia.farmaco.it>, accordo negoziale payment by results (dopo 3 cicli di terapia in caso di fallimento terapeutico è rimborsato dalla ditta produttrice).

Somministrazione

Il trattamento con vinflunina deve essere iniziato sotto la responsabilità di un medico qualificato nell'utilizzo della chemioterapia antitumorale. Prima di ogni ciclo, deve essere effettuato un adeguato monitoraggio dell'emocromo per verificare il valore della conta assoluta dei neutrofili (ANC) poiché la neutropenia è un effetto indesiderato frequente di vinflunina.

Posologia

La posologia raccomandata è 320 mg/m² di vinflunina mediante infusione endovenosa della durata di 20 minuti ogni 3 settimane. In caso di performance status WHO/ECOG (PS) pari a 1 o di PS pari a 0 e precedente irradiazione pelvica, il trattamento deve essere iniziato a un dosaggio di 280 mg/m². In assenza di qualsiasi tossicità ematologica durante il primo ciclo, che provochi un ritardo della terapia o una riduzione della dose, quest'ultima dovrà essere aumentata a 320 mg/m² ogni 3 settimane per i successivi cicli.

Deve essere somministrato mediante infusione endovenosa di 20 minuti.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Sono stati effettuati due studi di Fase II e uno studio randomizzato di Fase III.

Il primo studio di Fase II (VFL202) era uno studio multicentrico, non randomizzato, in aperto a un solo braccio, e sono stati arruolati 51 pazienti con TCCU che avevano recidivato dopo un precedente trattamento a base di platino; il 51% di questi pazienti aveva recidivato entro 6 mesi dalla terapia di prima linea. L'obiettivo primario era il tasso di risposta; obiettivi secondari la durata della risposta, il tempo libero da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la valutazione della tossicità del trattamento.

Il tasso di risposta, considerato su 47 pazienti valutabili, è stato del 17,6%, e la durata media della risposta è stata di 9,1 mesi. Il PFS era 3 mesi, mentre l'OS è stata di 6,6 mesi.

Le tossicità più comuni sono state neutropenia, anemia e stipsi grave.

Anche il secondo studio di fase II (CA 001) era uno studio multicentrico, non randomizzato, in aperto a un solo braccio in cui sono stati arruolati 175 pazienti con TCCU che avevano recidivato entro 12 mesi dal precedente trattamento a base di platino. L'obiettivo primario era il tasso di risposta (risposte complete [CR] + risposte parziali [PR]); obiettivi secondari la durata della risposta, il tempo alla risposta, il tasso di controllo della malattia,

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

il tempo libero da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la valutazione della tossicità del trattamento. Dei pazienti arruolati sono stati trattati 151 pazienti con il farmaco oggetto della sperimentazione. Il tasso di risposta, considerato su tutti i pazienti trattati, è stato del 14,6%, e la durata media della risposta è stata di 5,95 mesi. Il PFS è stato di 2,76 mesi, mentre l'OS è stata di 7,89 mesi. Anche in questo studio gli effetti collaterali più comuni sono stati mielosoppressione e stipsi.

Nello Studio VFL 302, studio di fase III, in aperto, 253 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con vinflunina + BSC (*Best Supportive Care*, miglior terapia di supporto) e 117 pazienti al braccio BSC.

I pazienti oggetto dello studio dovevano aver ricevuto un precedente trattamento a base di platino senza aver avuto risposta oppure dovevano aver avuto progressione della malattia dopo il trattamento in prima linea.

Obiettivo primario era dimostrare la superiorità della sopravvivenza nel braccio vinflunina+BSC rispetto al braccio BSC; obiettivi secondari erano paragonare il beneficio tramite un questionario sulla qualità della vita (EORTC QLQ-C30) e altri parametri di beneficio clinico (PS, peso, intensità del dolore, radioterapia palliativa), la sicurezza del trattamento, il tasso di risposta, la durata della risposta e la PFS

La sopravvivenza globale mediana è stata di 6,9 mesi (vinflunina + BSC) verso 4,6 mesi (BSC) ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Un effetto statisticamente significativo è stato osservato sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS Progression Free Survival). La PFS mediana è stata di 3,0 mesi (vinflunina + BSC) verso 1,5 mesi (BSC).

Inoltre, una analisi multivariata pre-determinata effettuata sulla popolazione ITT ha dimostrato che il trattamento con vinflunina ha avuto un effetto statisticamente significativo sulla sopravvivenza globale quando i fattori prognostici (PS (Performance Status), coinvolgimento viscerale, fosfatasi alcalina, emoglobina, irradiazione pelvica) venivano presi in considerazione.

È stata osservata una differenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza globale nella popolazione eleggibile (che ha escluso 13 pazienti con violazioni clinicamente significative del protocollo al basale che non erano eleggibili per il trattamento), con aumento della sopravvivenza di due mesi a favore del braccio vinflunina (6,9 mesi vs 4,3 mesi). Questa viene considerata la popolazione più pertinente per l'analisi dell'efficacia, poiché è quella che riflette più da vicino la popolazione destinata al trattamento.

Nella popolazione ITT, aggiustata per i fattori prognostici, si è evidenziata una riduzione del rischio di morte del 23% a favore del braccio vinflunina.

Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci nei cambiamenti rispetto al basale, del punteggio relativo allo stato di salute globale misurato con il questionario EORTC QLQ-C30.

Per quanto riguarda l'incidenza di radioterapia palliativa, è stata maggiore nel braccio BSC (24% vs 4%).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non esistono attualmente altri farmaci con la stessa indicazione.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La vinflunina è un alcaloide della vinca che agisce legandosi alla tubulina e inibendo la sua polimerizzazione in microtubuli, determinando l'arresto della mitosi e quindi l'apoptosi. E' l'unico farmaco studiato in un trial clinico randomizzato di fase III e ha il vantaggio di non avere effetti collaterali di tipo neuropatico (come invece il cisplatino e i taxani) e può essere utile in quei pazienti nei quali il trattamento in prima linea abbia causato neurotossicità. Al momento essere l'unico farmaco autorizzato con questa indicazione.

Le linee Guida AIOM (2009) sostengono che la vinflunina non abbia dimostrato di aumentare la sopravvivenza rispetto alla BSC nello studio clinico di Fase III, le Linee Guida del NCCN (versione 2.2011) non citano il farmaco e le Linee Guida ESMO (2010) considerano la vinflunina un'opzione terapeutica, in seconda linea.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Javlor fl 250 mg: € 1.105,56

Javlor fl 50 mg: € 221,11

Il costo di un ciclo di terapia è € 2.675,45 (considerando un paziente con superficie corporea di 1,7 mq).

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☒ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Nell'unico studio clinico di fase III che non raggiunge la significatività statistica se non dopo analisi multivariata pre-determinata.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Javlor® EPAR;
2. CHMP Assessment Report for Javlor®;
3. Culine S. *et al* -A phase II study of Vinflunine in bladder cancer patients progressing after first line platinum-containing regimen. - British Journal of Cancer (2006) 94, 1395 – 1401;
4. D.J Vaughn *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. VC 2009 American Cancer Society;
5. J. Bellmunt *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 27. © 2009 by American Society of Clinical Oncology;
6. H. Gerullis *et al* - Vinflunine as second-line treatment in platin-resistant metastatic urothelial carcinoma: a review – Anti-cancer Drugs 2011, 22:9-17;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

7. G. Sonpavde *et al.* – Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium – *Lancet Oncol* 2010; 11:861-70;
8. NICE Final appraisal determination – Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract – March 2011;
9. NCCN Guidelines Bladder Cancer – version 2.2011;
10. Linee Guida AIOM 2009;
11. J. Bellmunt *et al.* - Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v134–v136, 2010;
12. David J. Gallagher *et al.* - Advanced Bladder Cancer: Status of First-line Chemotherapy and the Search for Active Agents in the Second-line Setting - *Cancer* 2008;113:1284–93. _ 2008 American Cancer Society.