

**VINOELBINA ORAL**  
Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves  
Fecha 11/02/2009

**1. - IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:** Vinorelbina oral.

**Autores / Revisores:** Patricia Araque / Meritxell Salazar.

**2. - SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN**

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr. Salomón Menjón.

**Servicio:** Ginecología.

**Justificación de la solicitud:** Elimina posibilidad de flebitis, extravasación; disminuye riesgo de trombopenia, neutropenia y alopecia; no hay necesidad de acceso venoso; comodidad de administración; menor estancia hospitalaria, ahorro del tiempo de preparación en farmacia; reducción de costes de material fungible, de profilaxis con G-CSF, de implantación de reservorios, reducción del tiempo de enfermería en preparar medicación y atención al paciente.

**Indicación clínica solicitada:** Las indicaciones restringidas para las que se solicita son:

- Pacientes diagnosticados de carcinoma de mama metastásico.
- Pacientes con PS Karnofsky <80% que requieran una monoterapia.
- Pacientes con cualquier PS y que puedan ser tratadas en monoterapia con vinorelbina cuando se intuya la posibilidad de que presenten dificultades a la hora de abordar y mantener un acceso venoso con garantías de seguridad y por lo tanto sería necesario implantar un reservorio.

**Fecha recepción de la solicitud:** 21/11/08

**3. - AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO**

**Nombre genérico:** Vinorelbina

**Nombre comercial:** Navelbine®

**Laboratorio:** Pierre Fabre Iberica.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Alcaloides de la vinca y análogos. Código ATC: LO1CA04

**Vía de administración:** Oral.

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario.

**Vía de registro:** Reconocimiento mutuo.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Navelbine® 20 mg cápsulas blandas	1	8437634	70,56 €	47,96 €
Navelbine® 30 mg cápsulas blandas	1	8437979	105,84 €	71,94 €

**4. - AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

**4.1 Mecanismo de acción.**

Vinorelbina inhibe la polimerización de la tubulina bloqueando la mitosis en G2-M causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.**

Agencia Española del Medicamento (AEM) : No ha obtenido la aprobación en nuestro país a través de la EMEA sino por reconocimiento mútuo (primer país: Portugal).

Indicación:

-Cáncer de mama avanzado en monoterapia, tras recaída o refractariedad a un régimen quimioterápico que incluya antraciclinas y taxanos.

-Cáncer de pulmón no microcítico estadio III o IV, en monoterapia o en combinación con carboplatino o cisplatino.

*El uso de vinorelbina cápsulas será considerado en los casos en que no sea posible la administración de vinorelbina intravenosa.*

FDA: No aprobado

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

**Primeras tres administraciones:** 60 mg/m<sup>2</sup>, administrados una vez por semana.

**Siguientes administraciones:** Después de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis a 80 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana, excepto en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido una vez por debajo de 500/mm<sup>3</sup>, o se sitúe más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>.

Para cualquier administración en que se ha previsto administrar 80 mg/m<sup>2</sup>, si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 500/mm<sup>3</sup> o se sitúa más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, la administración habría de retrasarse hasta la recuperación y la dosis reducirse de 80 a 60 mg/m<sup>2</sup> por semana durante las siguientes 3 administraciones.

La dosis oral de 60 mg/m<sup>2</sup> corresponde a 25 mg/m<sup>2</sup> de iv y 80 mg/m<sup>2</sup> via oral a 30 mg/m<sup>2</sup>.

#### 4.4 Farmacocinética.

##### Absorción

Tras la administración oral, vinorelbina se absorbe rápidamente y alcanzando t<sub>máx</sub> entre 1,5 y 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 40% y la ingestión simultánea de comida no modifica la absorción de vinorelbina.

**Una dosis de 60 y 80 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina oral produce una biodisponibilidad en sangre comparable a la obtenida con 25 y 30 mg/m<sup>2</sup> de la forma 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.

##### Metabolismo

Vinorelbina se metaboliza mayoritariamente a través del citocromo P450.

##### Eliminación

La vida media terminal fue de 38 horas. La eliminación renal es baja (< del 20% de la dosis) y consiste mayoritariamente en el compuesto original. La ruta de eliminación predominante es la eliminación biliar.

##### Relación farmacodinamia/farmacocinética

Se ha demostrado una estrecha relación entre el nivel de exposición sanguíneo y el descenso de los leucocitos y de los polimorfonucleares.

##### Farmacogenética

No se han encontrado estudios de farmacogenética.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares	
Nombre	<b>Vinorelbina IV</b>
Presentación	Navelbine® 10 mg Navelbine® 50 mg
Posología	25-30 mg/m <sup>2</sup> semanal

## 5. - EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

1. **Freyer G et al.** 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.
2. **Bartsch R et al.** Cancer Chemother Pharmacol. 2006 May;57(5):554-8. Epub 2005 Aug 23.
3. **Baweja M et al.** Ann Oncol. 2006 Apr;17(4):623-9. Epub 2006 Mar 6.
4. **Amadori D et al.** Eur J Cancer 2001; 37 Suppl. 6:195. Abstract.

El resto de ensayos no se han tenido en cuenta para realizar la evaluación por ser estudios de tratamiento combinado o por ser estudios no controlados.

No se han llevado a cabo ensayos en fase III.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

#### Tabla. 1. Freyer G et al, 2003

Nº de pacientes: 64 (mediana de edad de 63 años (35-79 años)).  
-Ensayo en fase II no comparativo para determinar la eficacia y seguridad de vinorelbina oral como tratamiento de primera línea en carcinoma de mama metastásico.  
-Análisis:ITT  
-Grupo tratamiento: vinorelbina oral 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 dosis y 80 mg/m<sup>2</sup> posteriormente, en primera línea de tratamiento (un 31% de los pacientes han recibido previamente QT adyuvante o neoadyuvante y un 70% hormonoterapia). Se van a administrar un total de 794 QT, con una mediana de 9 administraciones/paciente (1-56), con una duración media de tratamiento de 10,4 semanas (1-77).

#### Resultados de eficacia

De los 58 pacientes finalmente incluidos la mediana de duración de la respuesta es de 38, 1 semanas y la mediana libre de progresión: 17,4 semanas (4,35 meses)

Variable evaluada en el estudio	Vinorelbina oral N=58
-Tasa de respuesta, n (%)	18 (31%)
- Respuesta parcial, n (%)	14 (24,1%)
-Respuesta completa, n (%)	4 (6,9%)
-Enfermedad estable, n (%)	18 (31%)
- Enfermedad en progresion, n (%)	22 (37,9%)

La tasa de respuesta observada es superior en aquellas pacientes que habían recibido previamente quimioterapia adyuvante o que habían presentado metástasis no viscerales en no más de 2 órganos (en pacientes con metástasis visceral la tasa de respuesta fue del 28%).

No se llevó a cabo un análisis de supervivencia global debido a que el seguimiento fue corto.

El estudio no es comparativo y no permite extraer conclusiones con relación a Vinorelbina IV.

#### Tabla.2. Bartsch R et al, 2006

Nº de pacientes: 78 (mediana de edad de 63,5 años (38-84)).  
-Ensayo en fase II abierto para determinar la eficacia y seguridad de vinorelbina oral como tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico.  
- Grupo tratamiento: vinorelbina oral 60 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días (sin escalada de dosis a 80 mg/m<sup>2</sup>) combinada o no con trastuzumab en función del estatus del gen Her2.  
Un subgrupo de 57 pacientes son tratadas con vinorelbina en monoterapia (1ª línea:25 pac; 2ª línea: 21 pac; ≥3ª línea: 11 pac) con una mediana de tiempo de observación de 4 meses (1-23).

#### Resultados de eficacia

Variable evaluada en el estudio	Vinorelbina oral N=57
- Mediana de tiempo hasta progresión, meses (95%,IC)	6 (5,31-6,69)
-Tasa de respuesta	10 (19,6%)
- Respuesta parcial, n (%)	10 (19,6%)
- Respuesta completa, n (%)	0 (0%)
- Enfermedad estable > 6 meses , n (%)	17 (33,3%)

- Enfermedad estable > 3 meses, <6 meses, n (%)	2 (3,9%)
- Enfermedad en progresión, n (%)	22 (43,1%)

17 pacientes presentaron enfermedad estable durante más de 6 meses, con una tasa de beneficio clínico del 52,9%. Para el subgrupo de pacientes que reciben vinorelbina oral en primera línea, la tasa de beneficio clínico fue de un 65,2 %.

Estudio no comparativo.

**Tabla. 3. Baweja M et al, 2005**

- Nº de pacientes: 25 (mediana de edad de 73 años (65-84 años)).  
- Ensayo en fase II no comparativo para determinar la eficacia y seguridad de vinorelbina oral como tratamiento de primera o segunda línea en carcinoma de mama metastásico.  
- Analisis:ITT  
- Grupo tratamiento: vinorelbina oral 60 mg/m<sup>2</sup> x 4 dosis y 70 mg/m<sup>2</sup> posteriormente, en ausencia de neutropenia grado 4 o no más de un episodio de neutropenia grado 3, como primera línea de tratamiento (un 32% de los pacientes han recibido previamente QT previa y un 44% hormonoterapia). Un 44 % de los pacientes habían presentado 3 o más metástasis (mayoritariamente viscerales). Se administraron una mediana de 4 ciclos de QT/paciente (1-20).  
En un paciente se observó respuesta parcial que duró más de 13 meses. 2 pacientes más permanecieron estables durante al menos 6 meses con una tasa de beneficio clínico de un 12%.

**Resultados de eficacia**

Variable evaluada en el estudio	Vinorelbina oral N=25
Mediana de tiempo hasta progresión (meses)	4,7 (2-5,4)
Supervivencia global al año	48% (IC 95% 30-74,5%)
Mediana de supervivencia	1 año
-Tasa de respuesta, n (%)	1 (4%)
- Enfermedad estable >6 meses (9 meses), n (%)	2 (8%)

Aunque la vinorelbina oral fue bien tolerada, la respuesta objetiva fue baja. En comparación con los resultados de los ensayos de Fase II anteriores, estos pacientes han sido altamente pre-tratados, la mayoría han recibido antraciclinas y/o taxanos para la enfermedad metastásica y/o tienen metástasis visceral. Esta tendencia confirma que vinorelbina oral es más efectiva cuando se administra en las primeras líneas de tratamiento.

El estudio no es comparativo y no permite extraer conclusiones con relación a Vinorelbina IV.

**Tabla. 4. Amadori et al, 2001**

- Nº de pacientes: 72 (mediana de edad de 63,4años).  
- Ensayo en fase II, abierto, no comparativo, multicéntrico, para determinar la eficacia y seguridad de vinorelbina oral como tratamiento de primera línea en carcinoma de mama metastásico.  
- Analisis:ITT  
- Grupo tratamiento: vinorelbina oral 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 dosis y 80 mg/m<sup>2</sup> posteriormente. Se administraron una mediana de 10 adm/paciente.

**Resultados de eficacia**

Variable evaluada en el estudio	Vinorelbina oral N=63
-Tasa de respuesta	17 (26,9)
- Respuesta parcial, n (%)	15 (13,24%)
- Respuesta completa, n (%)	2 (3,06%)

**5.2.b. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

A pesar de que la tasa de respuesta obtenida con la administración de vinorelbina oral en monoterapia se sitúa entre el 20 y 30% se ha de tener en cuenta que no existen ensayos clínicos Fase III que comparen directamente con vinorelbina iv semanal, con la cual se obtienen una respuestas del 35-50%<sup>(13)</sup>. Únicamente en el estudio de Freyer et al<sup>(3)</sup> la dosis oral es equivalente a la dosis intravenosa utilizada habitualmente en el cáncer de mama metastásico según los estudios farmacológicos realizados. En el estudio de Baweja et al<sup>(1)</sup>, no se ha hecho escalada de dosis a 80 mg/m<sup>2</sup>; Por otro lado en el estudio de Bartsch et al<sup>(2)</sup>, el esquema de administración es diferente, así como el no contemplar la escalada de dosis. El resultado de estos dos estudios podría estar infraestimado.

Según el único ensayo comparativo en cáncer de pulmón frente a la presentación IV<sup>(4)</sup>, la tasa de respuestas y el tiempo mediano de supervivencia obtenido con vinorelbina oral parecen ser comparables a los obtenidos con vinorelbina IV en otros ensayos clínicos aleatorizados y publicados con anterioridad (12-20%, 7-8 meses)<sup>(6-9)</sup>. Se debe tener en cuenta que este ensayo es fase II.

### 5.3. Evaluación de fuentes secundarias.

#### Evaluaciones previas por organismos independientes:

- Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Institut Català d'Oncologia 21/3/ 2005. Restringido su uso a pacientes con dificultad de acceso venoso.

- Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen del Rocío con fecha 9/6/2005. Decisión: No incluir vinorelbina oral en la GFT para la indicación de cáncer de pulmón no microcítico. Clasifica al fármaco como de categoría C-1: medicamento de eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes. No aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil coste-efectividad. Comentario: en el caso de que algún paciente presente problemas para la administración de vinorelbina intravenosa en la indicación solicitada, se podrá adquirir previo informe médico, especificando las razones para la no administración intravenosa.

- Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen las Nieves con fecha 29/09/2007. Añadir

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos secundarios más frecuentes (1/10) son la neutropenia que limita la dosis, anemia, generalmente leve y, a nivel gastrointestinal, náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas son dosis dependientes.

En la tabla adjunta se exponen los datos de efectos adversos de los ensayos disponibles en monoterapia.

<b>Tabla5. Resultados de seguridad</b>				
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Freyer et al, 2003 N=58</b>	<b>Bartsch et al, 2004 N=57</b>	<b>Baweja et al, 2005 N=25</b>	<b>Amadori et al, 2001 N=63</b>
<b>Toxicidad Hematológica</b>				
- Anemia	64,1% (grado 3/4 →6,3%)	grado 3/4 →0%	¿?	¿?
- Leucopenia	75% (grado 3/4 →28,1%)	grado 3/4 →0%	grado 3/4 →8,4%	¿?
- Neutropenia	<b>70,3%(Grado 3/4 →39,1%)</b>	<b>grado 3/4 →14%</b>	<b>grado 3/4 →12,5%</b>	<b>grado 4 →28,6%</b>
<b>Toxicidad no Hematológica</b>				
- Astenia	40,6% (grado 3/4 → 3,1%)	grado 3/4 →0%	grado 3/4 →12,5%	¿?
- Náuseas	<b>78,1% (grado 3/4 →3,1%)</b>	grado 3/4 →0%	¿?	<b>grado 3/4 →12,8%</b>
- Vómitos	<b>50% (grado 3/4 → 4,7%)</b>	grado 3/4 →0%	¿?	<b>grado 3/4 →10%</b>
- Diarrea	<b>53,1% (grado 3/4 →4,7%)</b>	grado 3/4 →0%	¿?	<b>grado 3/4 →8,5%</b>
- Neuroestreñimiento	15,6% (grado 3/4 →1,6%)	grado 3/4 →0%	¿?	¿?
- Neuromotor	25% (grado 3/4 →1,6%)	grado 3/4 →0%	grado 3/4 → 4,2%	¿?

La principal toxicidad de la vinorelbina oral fue a nivel hematológico. La neutropenia grado 3/4 se alcanzó en un 23,5 % de los pacientes (rango 12,5-39,1%). En relación a la toxicidad no hematológica cabe destacar la fatiga/astenia, la diarrea, el estreñimiento, las náuseas y los vómitos.

Según la clasificación de Hesketh et al<sup>(5)</sup>, la vinorelbina oral debería considerarse como de riesgo intermedio en cuanto a la incidencia esperada de émesis, por lo que debería recomendarse profilaxis antiemética primaria.

### 6.2. Ensayos clínicos comparativos

No existen estudios comparativos entre vinorelbina oral e iv en cáncer de mama por los que se exponen los resultados del único ensayo comparativo disponible en cáncer de pulmón no microcítico.

**Jassem J 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 ;12:1375-1381.**

Resultados de seguridad			
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Vinorelbina oral N =77	Vinorelbina IV N =38	RAR
<i>Toxicidad Hematológica</i>			
- Anemia(grado3-4)	<b>86%(5%)</b>	<b>84%(-)</b>	<b>5% (-1,8 a 10,9%)</b>
- Neutropenia(grado 3-4)	<b>63%(46%)</b>	<b>89%(61%)</b>	<b>15%(-4,7 a 33,6%)</b>
- Neutropenia febril(grado3-4)*	3%(0,2%)	3%(0,2)	
<i>Toxicidad no Hematológica</i>			
- Fatiga (grado 3-4)	17%(8%)	30%(3%)	
- <b>Náuseas (grado 3-4)**</b>	<b>83%(11%)</b>	<b>46%(-)</b>	<b>11% (1,9 a 17,6%)</b>
- <b>Vómitos (grado 3-4)**</b>	<b>65%(8%)</b>	<b>19%(3%)</b>	<b>5% (-2,7 a 13,2%)</b>
- Diarrea (grado 3-4)	40%(3%)	16%(-)	
- Neuroestreñimiento (grado 3-4)	11%(3%)	24%(3%)	

\*Se permitió el uso de GCF tras el primer ciclo de tratamiento en pacientes con fiebre acompañado de neutropenia grado 3-4, o en caso de neutropenia grado 4 asintomática durante al menos 5 días.

\*\*No se recomendó profilaxis primaria con antieméticos. En caso de náuseas/vómitos se aconsejaba administrar metoclopramida en primera instancia y, en caso de no remitir, se recomendaba un antagonista 5-HT3.

Como se esperaba, la neutropenia grado 3-4 fue la toxicidad hematológica más común en ambos brazos. La neutropenia grado 3-4 parece ser más frecuente con la vía intravenosa mientras que la anemia grado 3-4 fue superior con la vía oral. A pesar de ello, no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de fiebre neutropénica. En el brazo de vinorelbina oral, la incidencia de neutropenia grado 3-4 fue dosis-dependiente: 11% de los pacientes para las tres primeras dosis semanales (60 mg/m<sup>2</sup>) frente al 44% para las siguientes administraciones de 80 mg/m<sup>2</sup>. Los efectos adversos a nivel gastrointestinal fueron mayores para la vía oral. Aunque el diseño del estudio no permite realizar ninguna comparación estadística formal, se ha intentado calcular la RAR (Reducción absoluta del riesgo), el IC95% y el NNT para cada uno de los efectos adversos, sin embargo dado el escaso número de pacientes más que conclusiones lo único que podemos sacar son hipótesis. Las náuseas, los vómitos y la diarrea parecen superiores con la administración de vinorelbina vía oral, aunque no fueron demasiado frecuentes en grado 3-4 (11, 8 y 3% respectivamente).

### 6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

- Dado que el mayor riesgo asociado a Navelbine cápsulas blandas es la inhibición del sistema hematopoyético, debería realizarse un seguimiento hematológico estricto durante el tratamiento (determinación del nivel de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y recuento de plaquetas el día de cada nueva administración).
- Si el recuento de neutrófilos es inferior a 1500 /mm<sup>3</sup> y/o el recuento de plaquetas está entre 75000 y 100000/mm<sup>3</sup>, debe retrasarse el inicio del tratamiento hasta la recuperación.
- Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieren infección, debe realizarse un examen inmediato.
- Debe tenerse especial cuidado al prescribir este fármaco a pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica. Antes de iniciar el tratamiento debe considerarse la relación beneficio / riesgo.
- Insuficiencia Renal: Excreción renal minoritaria, no requiere reducción de dosis, aunque en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda precaución.
- Insuficiencia Hepática: dado que la eliminación es por metabolismo hepático no se recomienda su uso en casos de insuficiencia hepática grave.
- Aunque la superficie corporal del enfermo sea > 2 m<sup>2</sup>, no se recomienda superar la dosis de 120 mg semanales, para dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>, o la de 160 mg semanales si la dosis utilizada es la de 80 mg/m<sup>2</sup>.

#### -Contraindicaciones:

- 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/mm<sup>3</sup> o infección grave, actual o reciente (en periodo de 2 semanas).
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo.

- Lactancia.
- Pacientes que requieren oxigenoterapia crónica
- No debe administrarse concomitantemente con la radioterapia si el campo de tratamiento incluye el hígado.

-Interacciones: Metabolismo mayoritario a través de la isoforma CYP 3A4 del citocromo P450. 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 pueden reducir o aumentar la concentración plasmática.

## 7. AREA ECONÓMICA

**7.1.-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.** Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

<b>Comparación de costes de tratamiento evaluado frente a otras alternativas</b>		
	<b>VINOELBINA ORAL</b>	<b>VINOELBINA INTRAVENOSA</b>
<b>Precio (PVL+IVA)</b>	Caps 20 mg =47,01 € Caps 30 mg =70.51 €	Vial 50 mg = 76.4 €
<b>Posología</b> <i>superficie corporal=1,7m<sup>2</sup></i>	-Primeras 3 semanas: 60 mg/m <sup>2</sup> =100 mg/sem -Resto de semanas: 80mg/m <sup>2</sup> =140 mg/semana	25 mg/m <sup>2</sup> a 30 mg/m <sup>2</sup> =42 mg/sem-51 mg/sem
<b>Coste 1er mes</b>	-Primeras 3 semanas: <del>235.04€/sem</del> (2 cap 20 mg + 2 cap 30 mg) x 3 = <b>705.12 €</b> -Resto de semanas: <b>329.05 €</b> (4 cap 30 mg + 1 cap 20 mg) <b>1.034,17 €/mes</b>	<b>259,72 - 311,67 €/mes</b>
<b>Coste siguientes meses</b>	<b>329.05 €x 4= 1316.2 €/mes</b>	<b>259,72 - 311,67 €/mes</b>
<b>Coste tratamiento al año</b>	<b>16.828,57 €</b>	3376,36 - 4051,7256 € Media: <b>3.714,04 €</b>
<b>Coste asociado</b>	Coste personal en Consulta Paciente Ambulatorio del Servicio de Farmacia	Coste Hospital Día + Coste en Área de elaboración de Citostáticos
<b>Coste incremental respecto a la terapia de referencia</b>	<b>13.114,53 €</b>	REFERENCIA

Según los datos aportados en el GINF se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 10 pacientes con vinorelbina oral. El coste anual adicional para el hospital será de **131.145,3 €**

## 7.2.-Coste eficacia incremental estudios publicados

No aplicable. Los estudios publicados no están diseñados para realizar ningún tipo de comparación con rigor estadístico.

## 8. - AREA DE CONCLUSIONES.

- La tasa de respuesta observada con la vinorelbina oral es inferior a la observada con vinorelbina iv (20 - 30% vs 35 - 50 %), probablemente por diferencias en los regímenes posológicos, pero también es inferior a la observada con otras opciones terapéuticas actuales de primera o segunda línea (taxol, capecitabina, etc).
- No se han llevado a cabo ensayos que comparen la eficacia de vinorelbina oral frente a vinorelbina iv en cáncer de mama (sí que se han efectuado en cáncer de pulmón con resultados similares).
- El perfil de toxicidad es similar al observado con vinorelbina iv, pero destaca, sobre todo, la incidencia de neutropenia (13 - 40%) y los efectos gastrointestinales en forma de náuseas y vómitos, siendo necesario establecer una profilaxis antiemética.
- La vinorelbina oral es 4,5 veces más cara que la iv, con un coste anual que supone un incremento respecto a la vinorelbina iv de **13.114,53 €**. El uso debería restringirse a pacientes con dificultades de acceso venoso.
- Actualmente sólo está aprobada su utilización en monoterapia.

Propuesta:

- No aprobar la vinorelbina oral como primera línea en cáncer de mama metastático ya que la eficacia es inferior a la observada con otras opciones terapéuticas.
- Aprobación restringida en pacientes que han sido refractarios a líneas previas de tratamiento y con imposibilidad de acceso venoso.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Baweja M, Suman VJ, Fitch TR, Mailliard JA, Bernath A, Rowland KM, Alberts SR, Kaur JS, Perez EA; NCCTG. Phase II trial of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patients > or = 65 years of age: an NCCTG study. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):623-9. Epub 2006 Mar 6.
2. 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.
3. 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.
4. Jassem J 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: 1375-81.
5. Hesketh PJ et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.
6. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(1):66-72.
7. Le Chevalier T et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin vs vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer : Results of an European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-367.
8. Depierre A et al. Vinorelbine vs vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small-lung cancer: A randomized trial *Annals of Oncology* 1994;5:37-42.
9. Crawford J et al. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2774-2784.
10. Amadori D, Koralewski P, Tekiel A, et al. Efficacy and safety of navelbine oral (NVBO) in first line metastatic breast cancer (MBC) abstract. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl. 6:195.
11. Ficha técnica de Navelbine oral.
12. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2009.
13. American Society of Health-system pharmacist. *Oncology pharmacy*. 2007.