

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – vinflunina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5238233	Javlor	1 Frasco para injetáveis de 10 ml, concentrado para solução para perfusão, 25 mg/ml	Pierre Fabre Médicament
5238225		1 Frasco para injetáveis de 2 ml, concentrado para solução para perfusão, 25 mg/ml	

Data de indeferimento da autorização de utilização: 17/10/2017

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.7 - Citotóxicos que interferem com a tubulina

Código ATC: L01CA05 vinflunine

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Javlor é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário após a falha prévia de um regime contendo platina. Não foram estudadas a eficácia e a segurança da vinflunina nos doentes com *performance status* maior ou igual a 2.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: Indicação terapêutica aprovada em RCM (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Indicação terapêutica para a qual foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Não foi conclusivamente demonstrada a efetividade clínica de Javlor (vinflunina), em comparação com os Melhores Cuidados de Suporte (MCS). Não houve lugar a avaliação económica por não estar cumprida a alínea a) do n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual. Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 12 do artigo 25º e no n.º 2 do artigo 26.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1

de junho, na sua redação atual. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos n.º 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de Junho, na sua redação atual.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A vinflunina pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos alcaloides de vinca e análogos (código ATC: L01CA05). A vinflunina liga-se à tubulina no sítio de ligação da vinca, ou perto dele inibindo a sua polimerização em microtúbulos, resultando na supressão do <i>treadmilling</i>, a quebra da dinâmica dos microtúbulos, suspensão da mitose e apoptose. In vivo, a vinflunina apresenta uma atividade antitumoral significativa contra um largo espectro de xenoenxertos humanos em ratinhos, tanto em termos do prolongamento da sobrevida como da inibição do crescimento tumoral. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Melhores Cuidados de Suporte (MCS). No tratamento de segunda linha para a indicação em avaliação não existem tratamentos financiados no SNS.
Valor terapêutico acrescentado	Não foi conclusivamente demonstrada a efetividade clínica da vinflunina em comparação com os melhores cuidados de suporte. O estudo considerado relevante nesta avaliação foi um estudo aleatorizado, de fase 3, sem ocultação, comparando a vinflunina (VFL) (associada aos melhores cuidados de suporte) com os melhores cuidados de suporte (MCS) isoladamente. Eram elegíveis doentes com carcinoma de células de transição do urotélio, com progressão documentada após tratamento de primeira linha com quimioterapia incluindo platina. A amostra foi restringida a doentes com bom grau de atividade (ECOG 0 ou 1) e com função renal preservada (definida por <i>clearance</i> de creatinina superior a 40mL/minuto). Foram incluídos 370 doentes, aleatorizados numa relação de 2:1, respetivamente para vinflunina, associada aos melhores cuidados de suporte (MCS), ou para MCS exclusivamente. Análise dos resultados por <i>outcome</i>:

Sobrevida global

No ensaio mencionado, a sobrevida global mediana no braço controle foi 4,6 meses e no braço vinflunina foi 6,9 meses ($HR=0,88$; intervalo de confiança de 95%: 0,69 a 1,12), portanto, uma diferença estatisticamente não-significativa. Este resultado foi obtido na amostra de doentes aleatorizados, ou seja, com “intenção de tratar”; Numa análise secundária, multivariada, ajustando para fatores considerados prognósticos, foi obtida uma diferença favorável ao tratamento com vinflunina, no limite da significância estatística ($HR=0,77$; IC: 0,61 – 0,98); Numa análise secundária de uma amostra designada de “população elegível”, constituída pelo conjunto dos doentes aleatorizados restringido de treze doentes que foram tratados mas para os quais o promotor considerou ter havido violações dos critérios de inclusão, foi obtida uma diferença favorável ao tratamento com vinflunina, no limite da significância estatística (medianas de sobrevida: 6,9 meses versus 4,3 meses; $HR=0,77$; IC: 0,61 – 0,98).

Sobrevida livre de progressão

No ensaio mencionado, a duração mediana da SLP foi de 3,0 meses (IC: 2,1m – 4,0m) e de 1,5 meses (IC: 1,4m – 2,3m), respetivamente nos braços VFL+MCS e MCS ($P=0,001$; $HR=0,68$, IC: 0,54 – 0,86). Não é claro se a amostra em que este parâmetro foi calculado foi a de doentes em “intenção de tratar” ou a da “população elegível”. Além disso, atendendo ao diminuto grupo de doentes avaliáveis para a resposta objetiva, gera-se incerteza (não esclarecida no relato do ensaio publicado no JCO) sobre a determinação da SLP.

Taxa de resposta objetiva

No ensaio mencionado, a taxa de resposta objetiva foi de 8,6 % e de 0% (IC: 5,0% -13,7%) respetivamente nos braços VFL+MCS e MCS. Este parâmetro foi calculado apenas nos “doentes avaliáveis” (185 e 85, respetivamente nos braços VFL+MCS e MCS) que a Comissão nota serem consideravelmente menos que os doentes incluídos (253 e 117, respetivamente nos braços VFL+MCS e MCS);

Qualidade de vida

No ensaio mencionado, a qualidade de vida foi avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30 e por parâmetro compósito designado “avaliação do benefício do doente”, baseado no grau de atividade (“performance status”), peso, índice de dor (usando o questionário de dor de Mc Gill), consumo de analgésicos e uso de

radioterapia paliativa. O questionário EORTC QLQ C-30 é conhecido, podendo considerar-se validado e é comumente usado. Quanto ao parâmetro compósito “avaliação do benefício do doente”, não é fornecido na publicação qualquer dado sobre a respetiva validação nem referências quanto ao seu uso noutros estudos. No relato publicado do ensaio são muito escassos os dados sobre os resultados da aplicação destes instrumentos, afirmando-se apenas que a VFL+MCS não induziu decréscimo da qualidade de vida relacionada com a saúde em comparação com MCS (refere-se $P=0,66$), que à 18ª semana havia uma mudança positiva no *score* de estado de saúde global com VFL+MCS (quantificação não referida), enquanto no braço de controlo havia um decréscimo contínuo desde a linha de base até à semana 18 e que VFL+MCS não produziu uma diminuição do benefício clínico (quantificação não referida).

Acontecimentos adversos de graus 3 e 4

Foram mais frequentes no braço VFL+MCS que no braço de controlo, nomeadamente: Neutropenia 50 % vs 0,9%; Neutropenia febril 6% vs 0%; Anemia 19,1% vs 8,1%; Trombocitopenia 6% vs 0%; obstipação 16,1% vs 0,9%; náuseas 2,4% vs 0,9%; vômitos 2,8% vs 0,9%.

Na análise pré-especificada, não se observaram diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevivência global (*endpoint* primário), tendo este estudo de superioridade sido negativo. A Comissão salientou que, nos estudos em que a análise primária é negativa, as análises secundárias não são interpretáveis, devendo ser consideradas como meramente exploratórias.

Na população mITT (*modified intention to treat*), a vinflunina adicionada a melhores cuidados de suporte sugeriu superioridade, em termos de sobrevivência global, em comparação com os melhores cuidados de suporte isoladamente (*hazard ratio* 0,78; IC95% 0,61 a 0,99). A Comissão está consciente de que a diferença entre as duas análises resultou da exclusão de 13 doentes da análise ITT por não terem mostrado progressão da doença com o tratamento prévio. O braço dos melhores cuidados de suporte incluiu um maior número de doentes não elegíveis (8% vs 2%) e a exclusão destes doentes baixou a sobrevivência global no braço dos melhores cuidados de suporte. Contudo, a análise mITT, sendo uma análise *post hoc*, quebrou a randomização, pelo que os resultados dessa análise são pouco confiáveis. A Comissão salienta o problema do estudo pivotal 302 não ter feito

uma análise na população mITT, mas de só ter decidido fazer esta análise após inspeção de dados. Se o princípio da intenção-de-tratar não for seguido e os doentes forem removidos do seu grupo randomizado, e ignorados ou alocados a outro grupo de tratamento, os resultados da análise ficariam enviesados, e já não representariam o efeito de escolher um tratamento em vez de um outro. Neste sentido, a adesão ao princípio da intenção-de-tratar é crítica nos estudos de superioridade, como é o caso do estudo aqui em análise.

Análise da Qualidade da Evidência submetida:

Relativamente ao risco de viés, a Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito e notou que, no estudo aqui analisado:

- No parâmetro primário de avaliação (Sobrevida Global) a comparação primária, “por intenção de tratar”, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois braços. A conclusão favorável ao tratamento com Vinflunina só pôde ser obtida mediante uma análise secundária que não respeitou o princípio da “intenção de tratar”; No parâmetro “taxa de resposta objetiva”, a determinação incidiu sobre apenas 73% dos doentes incluídos em cada braço, o que limita a respetiva fiabilidade bem como a da determinação da “sobrevida sem progressão”; Foi um estudo aberto, o que é problemático para o *outcome* qualidade de vida, não o sendo para o *outcome* sobrevivência global. Além disso, não se encontra informação sobre os métodos de avaliação da resposta tumoral nem do momento de progressão da doença (nomeadamente: releitura dos elementos de avaliação por avaliadores independentes e em ocultação, existência e funcionamento de comité independente para avaliação de dados) que permitam apreciar em que medida o delineamento aberto do estudo possa ter limitado a fiabilidade da avaliação dos parâmetros “Taxa de Resposta Objetiva” e “Sobrevida sem Progressão”; Os “acontecimentos adversos graus 3 e 4” reportados na publicação do estudo consistem em medições objetivas (contagens celulares sanguíneas), não influenciáveis pelo caráter aberto do estudo e sintomas digestivos (obstipação, náuseas e vômitos), cuja valoração pode ser afetada pela falta de ocultação.

A Comissão conclui que a classificação global da confiança nas estimativas do efeito de Vinflunina associada aos MCS, relativamente aos MCS, no tratamento de doentes adultos com carcinoma avançado ou metastático de células de transição

do trato urinário após a falha prévia de um regime contendo platina é baixa.

A Comissão avaliou ainda dados submetidos com o objetivo de demonstrar a variação da resposta à vinflunina em função do risco do doente:

- Nos doentes com risco 0 (zero), observaram-se 62,7% de mortes no grupo da vinflunina, e 81,5% de mortes no grupo controlo. Não são fornecidos dados do tempo de sobrevivência nos dois grupos. As taxas de sobrevivência a um ano foram de 57,6% (IC95% 43,2 a 69,7) no grupo da vinflunina, e 59,0% (IC95% 38,3 a 74,9) no grupo controlo. As taxas de sobrevivência a 2 anos foram de 25,9% (IC 95% 16,3 a 34,0) no grupo da vinflunina, e 19,5% (IC95% 7,8 a 29,6) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,85; IC95% 0,48 a 1,50);
- Nos doentes com risco 1, a sobrevivência global foi de 7,9 meses (IC95% 6,9 a 8,8) no grupo da vinflunina, e de 4,3 meses (IC95% 3,7 a 6,0) no grupo controlo. As taxas de sobrevivência a 1 ano foram de 24,7% (IC95% 16,3 a 34,0) no grupo da vinflunina, e 17,1% (IC95% 7,8 a 29,6) no grupo controlo. As taxas de sobrevivência a 2 anos foram de 11,4% (IC 95% 5,6 a 19,6) no grupo da vinflunina, e 0% (IC95% 0 a 0) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,66; IC95% 0,46 a 0,96);
- Nos doentes com risco 2, a sobrevivência global foi de 4,5 meses (IC95% 3,2 a 5,2) no grupo da vinflunina, e de 2,5 meses (IC95% 1,6 a 3,8) no grupo controlo. As taxas de sobrevivência a 1 ano foram de 8,8% (IC95% 3,5 a 17,2) no grupo da vinflunina, e 0% (IC95% 0 a 0) no grupo controlo. As taxas de sobrevivência a 2 anos foram de 4,4% (IC 95% 0,9 a 12,4) no grupo da vinflunina, e 0% (IC95% 0 a 0) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,55; IC95% 0,35 a 0,87);
- Nos doentes com risco 3, não foram fornecidos dados mas a empresa referiu que, neste grupo com mau prognóstico, a diferença entre o grupo de vinflunina e o grupo controlo é inexistente.

A Comissão notou que nos grupos de risco zero (n=86) e de risco 3 (n=14), não se observaram diferenças na sobrevivência global entre o grupo da vinflunina e o grupo controlo. Pelo contrário, nos grupos com risco 1 (n=149) e com risco 2 (n=108) observaram-se diferenças na sobrevivência global favorecendo a vinflunina. A Comissão considera que a ausência de diferença na sobrevivência global entre grupos, em doentes com risco zero, enfraquece a hipótese da resposta em função do risco. Contudo, a questão que a Comissão considera mais problemática, é que esta análise não foi realizada na população ITT, mas na população mITT, excluindo os mesmos 13 doentes que foram excluídos da análise

primária. Assim, a Comissão considera que esta análise não é apropriada para demonstrar que o resultado negativo do estudo pivotal 302 se deve a uma variação da resposta à vinflunina em função do risco do doente.

Em suma:

- Na análise pré-especificada de um estudo randomizado, aberto, que comparou vinflunina adicionada a melhores cuidados de suporte com melhores cuidados de suporte isoladamente, no tratamento de doentes adultos com carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário após a falha prévia de um regime contendo platina, não se observaram diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevivência global;
- Na população mITT, a vinflunina sugeriu superioridade, em termos de sobrevivência global, em relação ao comparador, mas tratou-se de análise *post hoc* que quebrou a randomização.

3. OBSERVAÇÕES

O medicamento em avaliação, Javlor (vinflunina) já havia sido objeto de indeferimento no processo de avaliação prévia hospitalar concluído em 2011, na mesma indicação terapêutica agora avaliada. Naquela avaliação, concluiu-se que, apesar das limitações relativas à evidência disponível, os dados eram sugestivos de valor terapêutico acrescentado. Porém não foi demonstrada a custo-efetividade do tratamento.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento | EPAR | Javlor (vinflunina)
2. Prescrire Int. 2011 Jan;20(112):11-3.
3. Castellano D et al BMC Cancer. 2014 Oct 24;14:779.
4. Palacka P et al, Klin Onkol. 2014;27(6):429-33.(abstract)
5. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der MH, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol 2013 Jun;24(6):1466-72.
6. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey 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 Apr 10;28(11):1850-5.

7. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H 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(27):4454
8. Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, Choueiri TK, Qu AQ, Vaughn DJ, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. Eur Urol 2013 Apr;63(4):717-23.
9. Harshman LC, Fougeray R, Choueiri TK, Schutz FA, Salhi Y, Rosenberg JE, et al. The impact of prior platinum therapy on survival in patients with metastatic urothelial cancer receiving vinflunine. British journal of cancer. 2013;109(10):2548-53.
10. Médioni J, Guillot A, Spaeth D, Di Palma M, Theodore CT. Historical data in real life from patients treated by vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC): results from the CURVE study. European Cancer Organisation Poster P268 [Abstract 2714]. 2013. Ref Type: Abstract
11. Chirivella, poster ESMO 2013. 7. Hegele A, Goebell P, Matz U, Neuhaus T. Monotherapy with Intravenous Vinflunine in Patients with Advanced or Metastatic Urothelial Cancer after Failure of a Platinum-Containing Regimen: A Retrospective Analysis of German Routine Data. Urol Int 2013 Dec 11. 8- Bajorin DF et al. J Clin Oncol 1999; 17-3173-81
12. Dogliotti L et al. Eur Urol 2007; 52 (1): 134-41.