

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

DCI – VINFLUNINA

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

Data de indeferimento da autorização de utilização: 28/07/2011

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.7

Código ATC: L01CA05

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 tracto 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* ≥ 2.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que os dados disponíveis, apesar das limitações, são suficientes para admitir VTA na população abrangida pela indicação aprovada.

A vinflunina não demonstrou ser uma terapêutica custo-efectiva.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

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 treadmilling, a quebra da dinâmica dos microtúbulos, suspensão da mitose e apoptose. In vivo a

	<p>vinflunina apresenta uma actividade antitumoral significativa contra um largo espectro de xenoenxertos humanos em ratinhos, tanto em termos do prolongamento da sobrevida como da inibição do crescimento tumoral.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador seleccionado	<p>Trata-se de um medicamento a usar nas situações após falha prévia de tratamento, pelo que a comparação é com a melhor terapêutica de suporte.</p> <p>As alternativas usadas na pratica clinica (gemcitabina, paclitaxel) são-no pouco frequentemente (doentes com poucas condições para fazer quimioterapia quando recaem após primeira linha) e não existe evidência científica suficiente (não há ensaios de fase 3), nem regulamentar que a sustente.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>Os doentes com esta patologia e neste contexto são geralmente idosos, com comorbilidades e o PS mais frequente é de 2 ou superior. Nesta população a evidência científica de benefício de outros citostáticos é quase nula e a sobrevivência esperada dos doentes não ultrapassa os 4 meses de sobrevivência média.</p> <p>O estudo que suportou o pedido de AIM da vinflunina é um dos poucos existentes e tem limitações, mas é aplicado a uma população difícil, com uma doença grave e onde não há estudos de fase 3. Mesmo a nível internacional, multicêntrico, apenas existem dados de estudos de fase 2 com 30-50 doentes incluídos por estudo.</p> <p>A SG foi de 6.9 vs 4.6 meses na população intenção de tratar o que não foi estatisticamente significativo ($p=0.2868$). O risco de morte foi reduzido de 12% no braço com vinflunina (HR de 0.88, 95%IC:0.69-1,12).</p> <p>A questão metodológica deste estudo é a de que uma nova avaliação da sobrevivência global, excluindo os doentes que teriam violado critérios de inclusão, seria estatisticamente significativa: por esta avaliação o risco de morte foi reduzido de 25% (6.9 meses vs 4.3 meses no braço placebo), ($p=0.0197$).</p> <p>Tendo em conta a limitação metodológica, pode considerar-se possível que exista impacto do tratamento com vinflunina na sobrevivência global, quando comparado com o melhor tratamento de suporte. Em análise pré-especificada multivariada, observou-se efeito positivo do tratamento com vinflunina, na sobrevivência dos doentes tratados.</p> <p>O perfil de segurança do fármaco é o habitual dos alcaloides da vinca: é conhecido</p>

	<p>dos especialistas, manejável e as reacções adversas são geralmente transitórias. Não se observaram toxicidades cumulativas. A toxicidade limitadora de dose é a neutropénia.</p> <p>Considera-se que estes dados são suficientes para admitir VTA na população alvo, ou seja, doentes com PS menor ou igual a 1 que tenham carcinoma de células de transição da bexiga após falência de um regime de quimioterapia prévio com cisplatina.</p>
--	--

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>No cenário base foi considerada a utilização da dose média de vinflunina decorrente dos ensaios clínicos de referência (287 mg/m²), com base na estimativa da área de superfície corporal de 1,815 (resultante da distribuição do peso e da superfície corporal médios) dos doentes a partir dos dados do Inquérito Nacional de Saúde.</p> <p>O horizonte da análise do modelo económico vai até um máximo de cinco anos, o que ultrapassa a sobrevivência expectável dos doentes.</p> <p>Os indicadores de efectividade utilizados foram os “anos de vida ganhos” e “anos de vida ganhos ajustados pela qualidade” (QALY).</p> <p>Foram considerados os custos directos (custos com a aquisição do medicamento, custos com cuidados de saúde em ambulatório e internamento incluindo consultas, medicamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica).</p>
Tipo de análise	Análise de custo-efectividade e custo-utilidade
Vantagem económica	<p>O estudo de avaliação económica que suportou a avaliação fármaco-económica apresenta resultados de rácio custo-efectividade incremental (RCEI) bastante superiores ao que é habitualmente aceite neste tipo de avaliações. Além disso, os resultados são muito sensíveis às variações nas utilidades pré e pós progressão (com pouca fiabilidade das estimativas apresentadas) e também com o crescimento do desperdício.</p> <p>Face a estes resultados, não se pode concluir pelo custo-efectividade do medicamento, não permitindo assim suportar uma decisão de deferimento do pedido de avaliação prévia do medicamento.</p> <p>Deste modo, não ficou demonstrada a vantagem económica ou custo-efectividade do medicamento vinflunina nas indicações terapêuticas aprovadas.</p>

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. EPAR Javlor– EMA
3. Guidelines NCCN
4. Guidelines NCI
5. Guidelines ESMO
6. Meluch et al- paclitaxel and gemcitabine advanced transitional cell carcinoma of urothelial tract ,J of Clin Oncol 2001
7. Cancro em Portugal-Pinheiro et al. IARC Technical Report, IARC Press, 2002
8. Rosenberg J et al. Update on Chemotherapy for advanced bladder cancer. The J of Urology ,174 (1), 2005
9. Gouveia, Miguel e Borges, Margarida. Estudo Económico para Processo de Avaliação Prévia do Javlor. UNIVERSIDADE CATOLICA PORTUGUESA (Centro de Estudos Aplicados) e FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA (Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidencia). 04-08-2010 (não publicado até à data)