

Principio attivo (nome commerciale)	Vinflunina (JAVLOR)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, ditta	<p>Javlor 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione</p> <p>La posologia raccomandata è 320 mg/m² di vinflunina mediante infusione endovenosa della durata di 20 minuti ogni 3 settimane.</p> <p>Un flaconcino da 2 ml contiene 50 mg di vinflunina. Prezzo ex-factory: 221.11 euro</p> <p>Un flaconcino da 10 ml contiene 250 mg di vinflunina. Prezzo ex-factory: 1.105,56 euro</p> <p>Pierre Fabre</p>	
Indicazione terapeutica	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.	
Classificazione:	<p>/_/ Innovazione tipo A ("assoluta")</p> <p>/_/ Innovazione tipo B ("me-too")</p> <p>/X/ Non-innovativo</p>	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	<p>La scheda tecnica di Javlor non riporta indicazioni relative alla durata del trattamento. Questa informazione è stata pertanto ricavata dall'unico RCT che ha valutato il farmaco[1]. In questo studio, Javlor è stato somministrato alla dose di 320 mg/mq per singola infusione ogni 21 giorni, per un numero medio di cicli pari a 3. Quindi, considerando un prezzo al mg di 4,42 euro, la spesa media per paziente è di 7.340 euro. Se consideriamo invece la mediana di sopravvivenza (6.9 mesi per un numero di cicli pari a 9.85) la spesa per paziente è di 24.102 euro.</p>	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti per anno	
	Ipotesi di spesa annua	<p>La spesa annua considerata per 6 pazienti è pari a 44000 euro circa.</p> <p>La spesa annua massima per 45 pazienti è pari a 330000 euro circa.</p>
<u>Informazioni principali</u>		
"Place in therapy"	La vinflunina è stata valutata in due studi di fase II e in uno studio di fase III, successivamente ai quali è stata approvata dall'EMA (Settembre 2009) come monoterapia	

	del carcinoma uroteliale avanzato/metastatico già trattato con platino. Il farmaco può essere considerato un nuovo standard nel contesto di questa indicazione, poichè ha raggiunto il più alto livello di evidenza mai riportato per questa indicazione clinica. Il farmaco non è stato approvato dall'FDA.
Sicurezza	Il farmaco mostra un profilo di sicurezza accettabile; questo è senza dubbio avvalorato dai dati relativi all'utilizzo della vinflunina anche in setting oncologici diversi, dove il farmaco è stato impiegato in un ulteriore campione di pazienti senza riportare eventi avversi inattesi [1]. Inoltre, la vinflunina non induce tossicità cumulativa ed è associata ad un minor rischio di neuropatia sensitiva periferica rispetto alle altre molecole della stessa classe farmacologica [2].
Comparator	Non è disponibile, ad oggi, un trattamento chemioterapico di seconda linea approvato per questo tipo di neoplasia. Vari agenti citostatici, farmaci biologici e terapie mirate sono stati valutati, sia in monoterapia che in combinazione in trial non randomizzati, senza tuttavia riportare un beneficio in questa popolazione di pazienti. Di conseguenza, il comparator è la best supportive care.

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato (RR)	Autore (anno)
Carcinoma uroteliale avanzato/metastatico	Vinflunina 320 mg/m ² EV ogni 3 settimane + BSC (253)	BSC (117)	Sopravvivenza globale	Sopravvivenza mediana 6.9 vs 4.6 mesi popolazione ITT (p=0.287).	Bellmunt et al. [2]

Abbreviazioni: BSC, best supportive care; ITT, intention to treat

Confronti indiretti

Non è possibile condurre confronti indiretti



<u>Spesa per paziente (posologia/durata)</u>				
Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (IVA esclusa)
Viniflunina (Javlor)	1 fl 2ml 25mg/ml	221,11 euro	Considerando una dose di 320 mg/mq somministrati per 3 cicli di trattamento, la dose totale per paziente è pari a 1660 mg . Tale quantità è coperta da 6 confezioni da 10 ml e da 4 confezioni da 2 ml	7.340 euro NB: Se consideriamo invece la mediana di sopravvivenza (6.9 mesi per un numero di cicli pari a 9.85) la spesa per paziente è di 24.102 euro.
	1fl 10ml 25mg/ml	1.105,56 euro		
Rapporto costo-efficacia	<p>Il profilo economico di Javlor è stato stimato usando i risultati dello studio di Bellmunt et al. [2]. In tale studio la sopravvivenza globale, analizzata in univariata sull'intera popolazione ITT, è risultata priva di differenza significativa tra i due gruppi (HR=0.88; 95%CI: 0.69-1.12). Ripetendo l'analisi in multivariata ed aggiustando per la concomitante presenza di una serie di fattori prognostici, si è invece evidenziato un beneficio in termini di sopravvivenza statisticamente significativo (mediana: 6.9 mesi vs 4.3 mesi, p=0.04). In questa analisi sono stati esclusi il 3,5% dei pazienti nei quali non erano disponibili le necessarie informazioni sui fattori concomitanti.</p> <p>Considerando comunque valido questo guadagno di sopravvivenza di 2.6 mesi per paziente (pari a 0.21 anni), il costo per anno di vita guadagnato è risultato pari a 34.942 euro (rapporto tra il costo incrementale di 7.340 euro e il beneficio incrementale di 0.21 anni). Il farmaco presenta quindi un profilo favorevole in riferimento al valore soglia di 50.000 euro per QALY guadagnato.</p>			
Sperimentazioni in corso in ESTAV-centro:	Nessuna			
Commenti dell'estensore della scheda:	<p>I pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato che vanno incontro a recidiva di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea hanno generalmente una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana inferiore ai 4 mesi [3,4]. Sulla base dell'unico RCT, la viniflunina determina un guadagno di sopravvivenza di circa 2 mesi per paziente. Anche se il dato non raggiunge la significatività statistica e nella sperimentazione non sono stati coinvolti pazienti con Performance Status = 2, il farmaco rimane l'unica terapia al momento disponibile [5]. Pertanto, sebbene corroborato da un'evidenza relativamente debole, l'uso di viniflunina in monoterapia nel trattamento di seconda linea del cancro della vescica è ad oggi l'unica valida strada perseguibile in questa popolazione di pazienti, anche alla luce del profilo di sicurezza accettabile e del profilo di costo/efficacia favorevole .</p>			
Deliberazione del	Anche se il profilo clinico di viniflunina è ancora da definire, il collegio tecnico approva il			



collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	farmaco in quanto rappresenta l'unica alternativa terapeutica per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato.
--	--

Richiesta Portale numero:	1011
---------------------------	------

BIBLIOGRAFIA

- 1) Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2167-73. Epub 2010 Mar 29
- 2) Bellmunt J, Delgado FM, George C. Clinical activity of vinflunine in transitional cell carcinoma of the urothelium and other solid tumors. *Semin Oncol*. 2008 Jun;35(3 Suppl 3):S34-43.
- 3) Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Current Oncology*, Vol 18, No 1 (2011).
- 4) Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FA, Salhi Y, Winkquist 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. Epub 2010 Mar 15.
- 5) Gerullis H, Ecker T, Eimer C, Wishahi M, Otto T. Vinflunine as second-line treatment in platinum-resistant metastatic urothelial carcinoma: a review. *Anticancer Drugs*. 2011 Jan;22(1):9-17.

