



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Vinflunina
nel carcinoma a cellule transizionali del tratto
uroteliale avanzato o metastatico

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)



Raccomandazione d'uso n. 14
Settembre 2011
Aggiornamento gennaio 2019

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leonardi Francesco- *Oncologia, Az. Osp. Univ. di Parma*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Masini Carla- *Farmacista, IRST Meldola (FC)*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2019

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici-Regione Emilia-Romagna.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Vinflunina. Carcinoma a cellule transazionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico. *Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare. Gennaio 2019*

Premessa

In Occidente la maggior parte dei carcinomi vescicali sono carcinomi a cellule transizionali mentre il carcinoma a cellule squamose e l'adenocarcinoma rappresentano il 5% ed il 2% di questi tumori.

Il tumore a cellule uroteliali è ritenuta una malattia chemiosensibile, ma gli schemi chemioterapici attualmente utilizzati in prima linea contenenti cisplatino (MVAC e CG) determinano un controllo della malattia non superiore al 30-35%; pertanto le neoplasie uroteliali metastatiche restano non guaribili, con un basso numero di pazienti lungo sopravvivenza a 5 anni.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul carcinoma della vescica più aggiornate al momento sono quelle NCCN (aggiornate mensilmente) ed ESMO (2008). Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO e sono datate 2009. Linee guida più specifiche sono quelle EAU (European Association of Urology) la cui review è stata pubblicata nel 2011 su European Urology. Le LG americane ASCO non presentano approfondimenti sulla chemioterapia nel carcinoma uroteliale.

Indicazione registrata EMA/AIFA

JAVLOR® è indicato 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

Rimborsabilità AIFA:

Vinflunina è rimborsata alle condizioni previste da registro AIFA (data attivazione 13/01/2011). Eleggibilità dei pazienti al trattamento con vinflunina dopo un precedente trattamento con un regime contenente platino.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente platino è raccomandabile l'impiego di vinflunina?

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente platino, vinflunina non dovrebbe essere utilizzata.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😐

Uso atteso in regione Emilia-Romagna

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico, in progressione dopo un precedente regime contenente platino, il numero atteso dei pazienti da trattare è di 30-35 pazienti/anno/RER.

Indice

Presentazione	pag. 5
Contesto clinico	pag. 5
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 6
Bibliografia	pag. 8
Appendice 1. Metodologia	pag. 9
Appendice 2. Tabelle GRADE	pag. 10

Contesto clinico

In Europa nel 2006 sono stati diagnosticati più di 100.000 nuovi casi di carcinoma vescicale, con un rapporto maschio/femmina di 3,8; esso è responsabile del 4,1% delle morti per cancro nell'uomo e del 1,8% nelle donne.

In Italia l'incidenza del carcinoma vescicale è aumentata in entrambi i sessi in maniera più evidente nel gruppo di età superiore a 65 anni. Ciononostante i tassi di mortalità hanno avuto una riduzione statisticamente significativa in entrambi i sessi. Nel 30% dei casi la malattia si presenta con infiltrazione della muscolatura vescicale: circa 1/3 di questi pazienti hanno metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo, mentre circa il 25% di quelli sottoposti a cistectomia radicale presenta metastasi linfonodali al momento del trattamento chirurgico.

Tra i fattori di rischio il fumo è quello sicuramente più riconosciuto: l'incidenza di carcinoma vescicale è direttamente correlata alla durata ed al numero di sigarette fumate. Altri fattori favorevoli risultano agenti chimici occupazionali tra cui i derivati del benzene e le arilamine, sostanze che ora grazie allo sviluppo delle leggi per la tutela dei lavoratori, trovano minor utilizzo nella lavorazione di coloranti, cuoio, gomme, tessuti e vernici.

I tipi istologici più frequenti nel carcinoma vescicale sono il carcinoma a cellule transizionali, l'adenocarcinoma, il carcinoma a cellule squamose e il carcinoma a piccole cellule.

Più del 90% dei tumori uroteliali origina dalla vescica, l'8% dalla pelvi renale e il rimanente 2% prende origine dall'uretere o dall'uretra.

In Occidente la maggior parte dei carcinomi vescicale sono carcinomi a cellule transizionali mentre il carcinoma a cellule squamose e l'adenocarcinoma rappresentano il 5% ed il 2% di questi tumori.

Indicazione registrata EMA/AIFA

JAVLOR® è indicato 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.

Rimborsabilità AIFA:

Vinflunina è rimborsata alle condizioni previste da registro AIFA (data attivazione 13/01/2011). Eleggibilità dei pazienti al trattamento con vinflunina dopo un precedente trattamento con un regime contenente platino.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente platino è raccomandabile l'impiego di vinflunina?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: vinflunina

Di seguito si riporta l'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di vinflunina per il trattamento del carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale.

Bellmunt J, et al. (JCO 2009)

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, che ha randomizzato 370 pazienti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale localmente avanzato o metastatico PS 0-1 a ricevere vinflunina+ best supportive care (VFL+BSC), in rapporto 2:1, oppure BSC da sola. Dopo i primi 10 pazienti fu rilevata importante tossicità ematologica, in particolare in presenza di precedente trattamento radiante sulla pelvi, pertanto il protocollo fu emendato così che i pazienti con PS 0 non sottoposti a precedente trattamento radiante venivano trattati con VFL 320 mg/m² + BSC mentre i pazienti con PS 1 o PS 0 ma già sottoposti a radioterapia, iniziavano il trattamento con VFL 280 mg/m² + BSC, per poi ricevere VFL 320 mg/m²+BSC al secondo ciclo se non si verificava un ritardo di somministrazione per tossicità ematologica. Obiettivo principale era la overall survival (OS) nella popolazione ITT, con valutazione della sopravvivenza globale anche nella popolazione eleggibile (post hoc analysis); obiettivi secondari erano la Progression Free Survival (PFS) ed il Disease Control Rate (DCR) nei due bracci nella popolazione ITT. Era inoltre prevista un'analisi multivariata della sopravvivenza secondo parametri prespecificati tra cui fosfatasi alcalina, emoglobina, presenza di metastasi viscerali e linfonodali, PS, radioterapia pelvica. Erano inoltre valutati la QOL ed il clinical benefit, la durata della risposta e la tossicità. E' stata effettuata una valutazione indipendente dei dati di efficacia, dopo quella degli sperimentatori. L'OS è risultata migliore per i pazienti sottoposti al trattamento sperimentale con un incremento di 2.3 mesi (6.9 vs 4.6 mesi; HR 0.88, 95% CI 0.69-1.12), risultato però non statisticamente significativo (p=.287) che lo diventa quando la valutazione nella popolazione ITT viene aggiustata per i fattori prognostici prespecificati (p=.036). La OS nella popolazione *per protocol* è di 6.9 mesi nel braccio sperimentale confrontata con i 4.3 mesi nel braccio sottoposto alla sola BSC (HR=0.78; 95%CI, 0.61-0.999; p=.040). Gli obiettivi secondari (ORR, DCR e PFS) sono statisticamente migliori nel braccio sperimentale (ORR 8.6% vs 0%; p=.006; DCR 41.1% vs 24.8% p=.002; PFS mediana 3.0 vs 1.5 mesi p=.001). La tossicità ematologica si è verificata con maggiore frequenza nel braccio sperimentale con neutropenia di grado 3 e 4 nel 50% dei pazienti con un 6% di neutropenia febbrile. Fra gli eventi avversi più frequenti, di tipo non ematologico, si sono riscontrati: stipsi, astenia, nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, alopecia e stomatiti. L'11% dei pazienti è deceduto in corso di trattamento o entro 30 giorni dal termine e solo un decesso è stato correlato al farmaco. Nel braccio sperimentale non si è documentato un peggioramento della QOL rispetto all'utilizzo della sola BSC.

Validità interna: studio in aperto, ma con rivalutazione indipendente, che non raggiunge l'obiettivo principale se non in una analisi multivariata, comunque prespecificata

Stime imprecise: niente da rilevare

Coerenza tra studi: niente da rilevare

Trasferibilità nella pratica clinica: per i pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato, in progressione dopo un primo trattamento contenente platino, non si dispone di un trattamento standard, ma a seconda di ciò che è stato utilizzato in prima linea, a scopo palliativo e sintomatico, è pratica clinica utilizzare taxani (docetaxel e paclitaxel), alcaloidi della vinca (vinorelbina, vinblastina), ifosfamide, methotrexate, pemetrexed, pertanto la scelta della sola BSC in pazienti con PS: 0-1 non sembra un comparator idoneo. Inoltre la stessa selezione per PS 0-1 non rappresenta adeguatamente la pratica clinica.

Rischio di mancata pubblicazione: niente da rilevare

In conclusione: la qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel **BASSA** per la scelta della BSC come comparator e perché il dato, statisticamente significativo, sulla sopravvivenza globale è stato raggiunto solo nella popolazione *per protocol*. Lo studio, inoltre, ha incluso solo pazienti con PS 0-1, selezione in base alla quale si definisce una popolazione che non rappresenta adeguatamente la comune pratica clinica.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di vinflunina.

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO. In particolare 8 membri hanno espresso un giudizio di "incerto" e 1 membro ha espresso un giudizio "favorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 3 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente platino, vinflunina non dovrebbe essere utilizzata.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😐

Uso atteso in regione Emilia-Romagna

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente platino, il numero atteso dei pazienti da trattare è di 30-35 pazienti/anno/RER.

Bibliografia

- Stenzl A et Al. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines EurUrol(2011),doi:10.1016/j.eururo.2011.03.023
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Version 2. 2011
- Bellmunt J et Al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2011; 22 (S 6): vi45 –vi49
- Bellmunt J 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 2009; 27 (27) 4454-4461
- EMA. Vinflunine ® . Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- EMA. Vinflunine : EPAR - Assessment Report http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★★
moderata	★★★★☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto:

favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di vinflunina
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione