



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Winflunina (Javlor®) w leczeniu dorosłych
pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym
dróg moczowych zaawansowanym lub z
przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej
terapii pochodnymi platyny**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-2/2011

Warszawa, listopad 2011

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDAKTED] oraz pracownik Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń, Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej: [REDAKTED].

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione. Wszyscy eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Zastosowane skróty:

BSC – (ang. best supportive care) leczenie wspomagające

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

TCCU – (ang. transitional cell carcinoma of the urothelium) rak przejściowo-komórkowy dróg moczowych

VFL - winflunina

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny	7
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	11
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	11
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	11
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	12
2.3.1. Interwencje	12
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	12
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	12
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	12
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	12
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	12
2.3.2. Komparatory	12
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	12
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	13
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	13
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	13
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	13
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	13
3. Opinie ekspertów	14
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	15
4.1. Rekomendacje kliniczne	15
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	18
5. Finansowanie ze środków publicznych	19
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	19
6. Wskazanie dowodów naukowych	20
6.1. Analiza kliniczna	20
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	20
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	21
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	22
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	22
6.1.3.1.1. Informacje z raportu	22

6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	27
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	27
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	31
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	32
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	32
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	33
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	33
6.2.3.1.	Informacje z raportu	33
6.2.3.2.	Inne odnalezione informacje.....	39
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	40
6.3.1.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	40
6.3.2.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	40
6.3.2.1.	Informacje z raportu	40
6.3.2.2.	Informacje z innych źródeł	44
6.3.3.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	44
7.	Podsumowanie.....	45
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	45
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	45
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	45
8.	Załączniki	49

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2011-03-03 MZ-PL-460-8365-393/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2011-11-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie winfluniny (Javlor®) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

-

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

-

Data sporządzenia wniosku

-

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

-

Wnioskowana technologia medyczna:

winflunina (Javlor®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o. o.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Brak

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust. 1a Ustawy w sprawie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winfluniny we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej na zlecenie MZ (pismo znak: MZ-PL-460-8365-393/GB/11 z dnia 3 marca 2011 r.) w terminie do 30 listopada 2011 r. *AW-1*

Preparat Javlor (winflunina) nie podlegał wcześniej ocenie Rady Konsultacyjnej AOTM.

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10:

C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej. Przejście miedniczkowo-moczowodowe. Kielichy nerkowe.

C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu. Nie obejmuje: ujście moczowodu do pęcherza (C67.6).

C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego

C67.0 - Trójkąt pęcherza moczowego

C67.1 - Szczyt pęcherza moczowego

C67.2 - Ściana boczna pęcherza moczowego

C67.3 - Ściana przednia pęcherza moczowego

C67.4 - Ściana tylna pęcherza moczowego

C67.5 - Szyja pęcherza moczowego

Ujście wewnętrzne cewki moczowej

C67.6 - Ujście moczowodu

C67.7 - Moczownik

C67.8 - Zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego

C67.9 - Pęcherz moczowy, nie określony

C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych

C68.0 - Cewka moczowa

Nie obejmuje: ujście wewnętrzne cewki moczowej (C67.5)

C68.1 - Gruczoły cewki moczowej

C68.8 - Zmiana przekraczająca granice układu moczowego

Nowotwory złośliwe układu moczowego, których punkt wyjścia nie może być sklasyfikowany w kategoriach C64-C68.1

C68.9 - Układ moczowy, nie określony

Układ moczowy BNO

Nie obejmuje: układu moczowo-płciowy BNO: - żeński (C57.9) - męski (C63.9). Źródło: <http://onkologia-online.pl>

Rak przejściowo-komórkowy dróg moczowych to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (urotelium). Około 90% wszystkich rozpoznań raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych dotyczy pęcherza moczowego. Pozostałe przypadki dotyczą nowotworów miedniczki nerkowej, moczowodów i cewki moczowej. *AW-2*

Rak pęcherza moczowego (ang. Bladder Cancer – Bca) wywodzi się najczęściej z nabłonka przejściowego wyściełającego pęcherz moczowy i może przybierać postać brodawki (brodawczak/ łac. papilloma) wnikażącej do wnętrza pęcherza. Ten typ komórek rakowych tzw. TCC (ang. transitional cell carcinoma) jest najlepiej poznany i najskuteczniej poddaje się leczeniu. Rak przejściowo-komórkowy (in. przejściowo-nabłonkowy) jest najczęstszym nowotworem pęcherza (ok. 90% przypadków), pozostałe to rak płaskonabłonkowy oraz gruczolakorak. *AW-3*

Najczęstszym objawem raka pęcherza moczowego jest krwimocz. Każdy epizod krwimoczu lub długotrwałe dolegliwości o charakterze podrażnienia dolnych dróg moczowych (gwałtowna potrzeba

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

oddania moczu, częstomocz, zaburzenia mikcji) w przypadku ujemnego wyniku posiewu moczu są bezwzględnym wskazaniem do dalszej diagnostyki. *AW-4*

U niektórych pacjentów obserwuje się dodatkowo: parcia naglące, ból podczas mikcji, częstomocz i ból w miednicy. W przypadku zaawansowanych nowotworów dominuje ból w miednicy i wszystkie objawy związane z utrudnionym odpływem moczu. *AW-5*

W ocenie stopnia złośliwości histopatologicznej raka pęcherza moczowego stosowano podział zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 1973 roku lub podział oparty na ocenie anaplazji komórkowej (G, grading):

— GX - nie można określić stopnia złośliwości;

— G1 - niski stopień złośliwości (rak dobrze zróżnicowany; zwiększenie warstw komórek do 10, rzadkie podziały komórkowe, średnio zaznaczona anaplazja);

— G2 - pośredni stopień złośliwości (rak średnio zróżnicowany, anaplazja, nabłonek złożony z kilkunastu warstw komórek, nadbarwność, powiększenie jąder komórkowych, naciekanie podścieliska łącznotkankowego, częstsze mitozy komórkowe);

— G3 - wysoki stopień złośliwości (bardzo nasilona anaplazja, rozległe naciekanie podścieliska łącznotkankowego, liczne mitozy, rak źle zróżnicowany). Obecnie stosuje się klasyfikację stopnia złośliwości histopatologicznej WHO/ISUP (World Health Organization/International Society of Urological Pathology), przedstawioną przez WHO w 2004 roku. *AW-4*

Ocena stopnia zaawansowania

Mimo że systemy stopniowania klinicznego zaawansowania raka pęcherza poddawano wielokrotnym modyfikacjom, to podstawowa zależność pomiędzy głębokością naciekania a wzrostem stadium zaawansowania pozostała niezmienną. Oryginalna klasyfikacja kliniczna rozwinięta przez Jewetta i Stronga w 1946 roku zakłada podział na raka powierzchniowego (SBC, ang. superficial bladder cancer) i naciekającego (ang. muscle-invasive). Do grupy raków powierzchniowych zaliczono guzy ograniczone do śluzówki (Ta) i te, które naciekają *lamina propria mucosae* (T1). Raki in situ (Cis, Tis) należą również do grupy powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego (komórki nowotworowe zastępują prawidłowe urotelium, rozrastają się płaszczynowo, wzdłuż powierzchni urotelium, i nie naciekają błony podstawnej). Obecnie obowiązuje klasyfikacja klinicznego zaawansowania według TNM z 2002 roku (klasyfikacja kliniczna nowotworów wprowadzona przez Międzynarodową Unię Walki z rakiem UICC mająca na celu zarejestrowanie obiektywnych danych dla potrzeb statystyczno-epidemiologicznych. Klasyfikację oznacza się symbolem TNM od słów: Tumor (guz), Nodules (regionalne węzły chłonne), Metastases (przerzuty odległe)). Na mocy porozumienia zawartego między WHO i ISUP (ang. International Society of Urological Pathologist; Międzynarodowe Stowarzyszenie Uropatologów) ustalono nową klasyfikację guzów wywodzących się z nabłonka przejściowego (ang. urothelial tumors) pęcherza moczowego. Zasadniczą cechą tej klasyfikacji jest odrzucenie szerokich pojęć „rak powierzchniowy” oraz „guz naciekający” (IBC, ang. invasive bladder cancer), związanych z klasyfikacją TNM (T < 1 vs. T ≥ 2), i zastąpienie ich bardziej precyzyjnymi określeniami: „guz nieinwazyjny” (ang. non-muscle invasive bladder tumor) oraz „guz inwazyjny” (ang. muscle invasive bladder tumor). Według tej klasyfikacji, guzami „nieinwazyjnymi” są te, które nie naciekają poza blaszkę właściwą (lamina propria) leżącą pod nabłonkiem, zaś za guzy „inwazyjne” uznaje się te, które szerzą się poza nią, zatem także T1 według klasyfikacji TNM. Kategorie zaawansowania patologicznego (pTNM) odpowiadają klasyfikacji klinicznej. *AW-4*

W chwili rozpoznania pierwotnego raka pęcherza, 70% wszystkich rozpoznań stanowią guzy urotelialne powierzchniowe, 25% guzy inwazyjne i 5% guzy z przerzutami odległymi. *AW-2*

Leczenie

Postępowanie diagnostyczne powinno rozstrzygnąć charakter guza pęcherza: powierzchniowy (Ta–T1), Cis lub inwazyjny (> T1). Postępowanie z chorymi na powierzchniowego i naciekającego raka pęcherza jest całkowicie odmienne. Kryterium wyboru metody leczenia stanowi stopień zaawansowania guza (T) i stopień jego złośliwości w kategorii G:

- zmiany Ta–T1 są guzami powierzchniowymi; leczenie będzie ukierunkowane na zapobieganie nawrotom i progresji choroby;

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

- guzy T1 G3 są obarczone dużym ryzykiem progresji; wskazania do wczesnej cystektomii są nadal przedmiotem dyskusji;
- Tis stanowi potencjalne ryzyko choroby o największym stopniu złośliwości, ale u większości chorych można go leczyć metodą dopęcherzowych wlewek (instylacji) BCG; cystektomia jest wskazana w przypadku niepowodzenia po dwóch 6–8–tygodniowych cyklach terapii za pomocą BCG;
- guzy o zaawansowaniu klinicznym większym lub równym T2 są guzami naciekającymi i u większości chorych stanowią wskazanie do leczenia metodą cystektomii radykalnej; leczenie oszczędzające pęcherz można zastosować jedynie u specjalnie zakwalifikowanych chorych;
- cecha N+ i przerzutowy charakter choroby (M+) wymagają dodatkowo leczenia uzupełniającego. *AW-4*

Jedyną skuteczną metodą jest leczenie chirurgiczne. W przypadku zmian powierzchniowych (rak śródnałnkowy (Tis), brodawczak ograniczony do błony śluzowej (Ta), guz naciekający błonę podśluzową, dochodzący, lecz nieprzekraczający blaszki właściwej (T1)) wykonuje się przezcewkową radykalną elektroresekcję guza (TURP), U chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby stosuje się następnie leczenie adiuwantowe polegające na dopęcherzowym podawaniu szczepionki BCG lub cytostatyku (np. gemcytabina, antracyklina, taksan). W przypadku chorych z guzem w stadium T2, T3 lub T4a leczenie polega na radykalnej cystektomii, (usunięciu pęcherza moczowego z okolicznymi narządami (gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, część cewki moczowej u mężczyzny, macica, jajowody, jajniki, cewka moczowa u kobiety) oraz węzłami chłonnymi miednicy mniejszej. U chorych z rozsianym rakiem pęcherza moczowego wydłużenie przeżycia można uzyskać stosując radioterapię lub chemioterapię (np. MVAC lub gemcytabinę z cisplatyną). *AW-3*

Leczenie, podobnie jak i w przypadku innych guzów złośliwych, zależy od stadium zaawansowania (T) oraz stopnia zróżnicowania (G). Jeśli guz nie przekroczył blaszki właściwej błony śluzowej, zaliczamy go do nowotworów powierzchniowych, natomiast gdy wystąpiły nacieki do powierzchni błony mięśniowej jest to stadium zaawansowane (BORKOWSKI on-line). Pierwszym etapem leczenia jest usunięcie tkanki nowotworowej. Stosuje się również leki podawane do pęcherza, leczenie immunostymulacyjne (szczepionka BCG — pozbawiony zjadliwości szczep *Mycobacterium bovis*), a czasem napromienianie. Bakterie zawarte w szczepionce BCG wywołują lokalnie stany zapalne aktywizując układ odpornościowy do walki z nowotworem. Mechanizm działania tej szczepionki nie jest do końca poznany, mimo to metoda ta jest stosowana z powodzeniem, głównie w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie pęcherza, cyklofosfamid, aminy aromatyczne. *AW-6*

Rokowanie

Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. *AW-3*

Epidemiologia

W 2005 roku w Polsce zarejestrowano 5226 nowych zachorowań na nowotwory pęcherza moczowego (w tym 4125 u mężczyzn, standaryzowany współczynnik zachorowalności 15,9/100 tys. oraz 1101 u kobiet, standaryzowany współczynnik zachorowalności 3,0/100 tys.). Z powodu nowotworów pęcherza moczowego w 2005 roku zmarły 2744 osoby, w tym 2158 mężczyzn i 586 kobiet. *AW-4*

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego	
przedwczesny zgon	
niezdolność do samodzielnej egzystencji	
niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	
przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej	

Uzasadnienie

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy Vinca i analogi, kod ATC: L01CA05

Winflunina wiążąc się z tubuliną w miejscu lub blisko miejsc wiązania alkaloidów Vinca hamuje jej polimeryzację w mikrotubule, zaburza dynamikę mikrotubuli, powoduje postępujące hamowanie tworzenia wrzeciona mitotycznego i w efekcie zatrzymanie mitozy komórek oraz obumarcie komórki przez apoptozę. In vivo winflunina wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe w stosunku do licznych modeli ludzkiego raka u myszy, zarówno w zakresie wydłużenia czasu przeżycia jak i zahamowania wzrostu nowotworu.

Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy przeprowadzić pełne badanie morfologiczne krwi w celu oznaczenia bezwzględnej liczby neutrofilów (ang. absolute neutrophil counts; ANC) jako, że neutropenia jest często występującym działaniem niepożądanym po podaniu winfluniny.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie - 320 mg/m² winfluniny we wlewie dożylnym trwającym 20 minut, co 3 tygodnie. W przypadku kiedy stan sprawności (ang. performance status; PS) wg WHO/ECOG wynosi 1 lub PS wynosi 0 i wcześniej naświetlano miednicę, leczenie należy rozpocząć od dawki 280 mg/m². W przypadku niewystępowania jakiegokolwiek toksyczności hematologicznej w pierwszym cyklu leczenia powodującej opóźnienie leczenia lub zmniejszenie dawki, dawkę można zwiększyć do 320 mg/m², co 3 tygodnie w kolejnych cyklach. U pacjentów z ANC < 1 000/mm³ lub płytkami krwi < 100 000/mm³ w dniu podania, leczenie powinno zostać odroczone do czasu uzyskania poprawy (ANC ≥ 1 000/mm³ lub płytki krwi ≥ 100 000/mm³). Jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 2 tygodni, leczenie należy definitywnie odstawić. W przypadku występowania neutropenii stopnia 4. (ANC < 500/mm³) przez więcej niż 7 dni lub neutropenii z gorączką, zaleca się dostosowanie dawki (patrz tabela powyżej). Jeśli w dniu przewidzianej infuzji występuje toksyczność narządowa stopnia ≥ 2., leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia poprawy do stopnia 0., 1. lub stanu początkowego.

Dzieci i młodzież

Zastosowanie u dzieci – nie ma wskazań do stosowania produktu Javlor u dzieci.

Sposób podawania

Javlor należy rozcieńczyć przed podaniem. Produkt służy wyłącznie do jednorazowego użycia. Javlor NALEŻY podawać WYŁĄCZNIE dożylnie. Podanie dooponowe może prowadzić do zgonu. Javlor należy podawać w 20 minutowym wlewie dożylnym. NIE należy podawać produktu Javlor w szybkim bolusie dożylnym.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne alkaloidy Vinca lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostatnio przebyte (w ostatnich 2 tygodniach) lub obecne ciężkie zakażenie. Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) < 1 500/mm³ lub płytek krwi < 100 000/mm³. Laktacja

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Toksyczność hematologiczna - Często występującym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem winfluniną jest neutropenia. Przed każdym wlewem winfluniny należy wykonać badanie morfologiczne krwi w celu oznaczenia ANC.
- Zaburzenia żołądka i jelit - U 15,3% leczonych pacjentów występowały ciężkie zaparcia. Zaparcia są odwracalne i nie mają tendencji do narastania.
- Zaburzenia serca - U nielicznych pacjentów po podaniu winfluniny obserwowano wydłużenie odstępu QT. To działanie może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia arytmii komorowej,

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

choć nie obserwowano arytmii komorowych po podaniu winfluniny. Niemniej jednak należy zachować ostrożność przy stosowaniu winfluniny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii (np. zastoinowa niewydolność serca, wydłużanie odcinka QT w wywiadzie, niskie stężenie potasu)

- Zaburzenia czynności wątroby - Zalecaną dawkę należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
- Zaburzenia czynności nerek - Zalecaną dawkę należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek.
- Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat) - Zalecaną dawkę należy zmniejszyć u pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Źródło: AW-8

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	
ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Uzasadnienie

[Redacted]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

[Redacted]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

[Redacted]

AW-7

[Redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów kwalifikującą się i włączoną do programu terapeutycznego leczenia winfluniną (scenariusz nowy) oraz leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej (scenariusz aktualny) – dane z analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego.

¹ Opinia własna eksperta, patrz punkt 3.

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Tabela 1. Oszacowana liczba chorych z zaawansowanym TCC w latach 2012-2016 kwalifikująca się do leczenia / leczona VFL.

Rok	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba chorych kwalifikujących się do TPZ					
Liczba chorych leczonych w ramach TPZ					
Chemioterapia niestandardowa (scenariusz aktualny)					

Źródło: AW-23

Według danych NFZ w 2010 roku preparatem Javlor leczonych było 27 pacjentów, w 2011 roku było to odpowiednio 41 pacjentów (rozpoznanie ICD-10: C65-C68). AW-24

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 21 września 2009 decyzją Komisji Wspólnot Europejskich preparat Javlor® został do-puszczony do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z za-awansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych. AW-2

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Javlor 25 mg/ml, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. EU/1/09/550/001-001 do EU/1/09/550/001-012. AW-8

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Javlor jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny.

Skuteczność i bezpieczeństwo winfluniny nie zostało określone u pacjentów ze stanem sprawności (PS) ≥ 2 . AW-8

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

[Redacted]

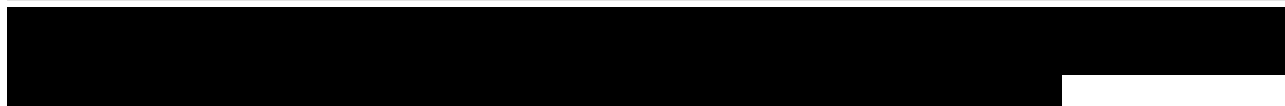
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Brak.

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny



2.3.2.2. *Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję*



2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*



2.3.2.4. *Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*



2.3.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*



2.3.2.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Brak.

3. Opinie ekspertów

[Redacted text block containing expert opinions]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - Nowotwory układu moczowo-płciowego pod red. Andrzeja Stelmacha, Andrzeja Borówki, aktualizacja 22.04.2010

Postępowanie diagnostyczne powinno rozstrzygnąć charakter guza pęcherza: powierzchowny (Ta–T1), Cis lub inwazyjny (> T1). Postępowanie z chorymi na powierzchownego i naciekającego raka pęcherza jest całkowicie odmienne. Kryterium wyboru metody leczenia stanowi stopień zaawansowania guza (T) i stopień jego złośliwości w kategorii G:

- zmiany Ta–T1 to guzy powierzchowne; leczenie będzie ukierunkowane na zapobieganie nawrotom i progresji choroby;
- guzy T1 G3 są obarczone dużym ryzykiem progresji; wskazania do wczesnej cystektomii są nadal przedmiotem dyskusji;
- Tis stanowi potencjalne ryzyko choroby o największym stopniu złośliwości, ale u większości chorych można go leczyć metodą dopęcherzowych wlewk (instylacji) BCG; cystektomia jest wskazana w przypadku niepowodzenia po dwóch 6–8-tygodniowych cyklach terapii za pomocą BCG;
- guzy o zaawansowaniu klinicznym większym lub równym T2 są guzami naciekającymi i u większości chorych stanowią wskazanie do leczenia metodą cystektomii radykalnej; leczenie oszczędzające pęcherz można zastosować jedynie u specjalnie zakwalifikowanych chorych;
- cecha N+ i przerzutowy charakter choroby (M+) wymagają dodatkowo leczenia uzupełniającego.

W przypadku wystąpienia progresji po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny można rozważyć zastosowanie winfluniny (nowy alkaloid — inhibitor mikrotubuli) w ramach drugiej linii leczenia. Do leczenia winfluniną (zalecane dawkowanie — 320 mg/m² co 3 tygodnie) powinni być kwalifikowani wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności (0–1 według klasyfikacji WHO) pod warunkiem ustąpienia objawów toksyczności wcześniejszej chemioterapii i/lub radioterapii. *AW-4*

Inne kraje

Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, ESMO 2011

Postępowanie w leczeniu raka pęcherza moczowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby:

Leczenie raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówkę właściwą - leczeniem z wyboru jest kompletna resekcja przezcewkowa po instylacji. W przypadku guzów zaleca się ponowną resekcję przezcewkową. W przypadku wysokiego ryzyka progresji powinna być rozważona cystektomia.

Leczenie raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę właściwą - Zalecana jest radykalna cystektomia wraz z rozszerzoną limfadenektomią. W przypadku pacjentów nie kwalifikujących się do cystektomii należy rozważyć radioterapię.

Leczenie raka pęcherza moczowego zaawansowanego z przerzutami - Zalecana jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny, głównie schematy: MVAC I (metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna) lub GC (gemcytabina). Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia powyższymi schematami powinni być leczeni polichemioterapią opartą na karboplatynie, bądź monoterapią gemcytabiną lub taxanem. Rola terapii antyangiogennej jest badana w terapii pierwszej i drugiej linii. Winflunina wydaje się być opcją leczenia drugiej linii u pacjentów z niepowodzeniem pierwszej linii terapii opartej na pochodnych platyny. Radioterapia paliatywna może być zastosowana do redukcji objawów.

W badaniu RCT III fazy u pacjentów z progresją i przerzutami po leczeniu pierwszego rzutu chemioterapią opartą na pochodnych platyny porównującym winfluninę z najlepszą terapię wspomagającą (BSC) vs BSC wykazano niewielkie działanie (całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 8,6%), korzystny profil

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

bezpieczeństwa i poprawy przeżycia na korzyść winfluniny, istotny statystycznie w populacji *eligible*. Badanie to posiada najwyższy poziom dowodów jaki odnotowano w leczeniu drugiego rzutu. W Europie winflunina jest jedynym lekiem zatwierdzonym w tym wskazaniu, jednak nie jest jasne, czy inne leki stosowane w tym wskazaniu dają podobne korzyści. *AW-9*

NICE marzec 2011, Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract

Winflunina nie jest zalecana w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny. Pacjenci otrzymujący dotychczas preparat w podanym wskazaniu powinni mieć możliwość kontynuacji leczenia do momentu, gdy oni i lekarz uznają za stosowne przerwanie terapii. Dowody złożone przez podmiot odpowiedzialny obejmowały²: otwarte badanie RCT III fazy z udziałem 302 pacjentów, porównujące winfluninę z najlepszym leczeniem wspomagającym vs najlepsze leczenie wspomagające u pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny; 2 badania RCT otwarte, jednoramienne II fazy; analiza ekonomiczna porównująca stosowanie winfluniny i najlepszego leczenia wspomagającego vs leczenie wspomagające. Całkowity koszt terapii winfluniną przypadający na jednego pacjenta wyniósł w modelu £10,207; z kolei ICER wyniósł £100,144 na rok życia skorygowany jakością. *AW-10*

Efektywność kliniczna winfluniny w porównaniu do leczenia wspomagającego nie została jednoznacznie poparta dowodami. Komitet uznał, że wydłużenie życia o 3 miesiące nie zostało wystarczająco udowodnione. Uznano, że finansowanie winfluniny przy przedstawionym stosunku kosztów do efektu nie jest możliwe. *AW-2*

New drugs, Vinflunine Javlor (Pierre Fabre Medicament) vials containing 50 mg/2 mL, 100 mg/4 mL or 250 mg/10 mL Australian Prescriber Vol 34, Number 4, August 2011

Winflunina jest wskazana w zaawansowanym lub z przerzutami raku przejściowo-komórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny. Mediana przeżycia u tych pacjentów wynosi cztery miesiące i obecnie leczenie skupia się na terapii wspomagającej.

We wczesnych badaniach klinicznych II fazy (Culine 2006, Vaughn 2009)³, pacjentom z postępującą lub nawracającą chorobą po leczeniu lekami zawierającymi platynę podano dożylnie winfluninę 320 mg/m² co trzy tygodnie. Spośród 202 pacjentów, 31 (15%) miało odpowiedź częściową i u 89 (44%) stwierdzono stabilizację choroby. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 2,8-3 miesiące a całkowitego czasu przeżycia wyniosła 6,6-8,2 miesiące.

W większym badaniu porównawczym fazy III (Bellmunt 2009)³, 370 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej najlepsze leczenie podtrzymujące z / bez winfluniny (320 mg/m² co trzy tygodnie). Pomimo tego, że mediana przeżycia była dłuższa u pacjentów otrzymujących winfluninę w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko leczenie podtrzymujące (6,9 mies. vs 4,6 miesiące), różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,287$). Jednakże wykonana analiza post hoc sugeruje możliwy wpływ leczenia ($p = 0,04$). Znamiennie więcej pacjentów odpowiedziało na leczenie winfluniną niż na samo leczenie podtrzymujące – u 8,6% vs 0% pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź i 46,5% vs 27,1% miało stabilną chorobę. Ponadto, średni czas trwania kontroli choroby był znacznie dłuższy w grupie winfluniny niż w grupie otrzymującej samo leczenie podtrzymujące (5,7 vs 4,2 miesiące), jak i przeżycie wolne od progresji (3 vs 1,5 miesiące). Średni czas trwania terapii winfluniną wyniósł 9,5 tygodni, podobnie w grupie kontrolnej.

Mielosupresja jest poważnym problemem związanym z winfluniną. Mniej więcej u połowy z 450 pacjentów w badaniach wystąpiła ciężka (klasy 3-4) neutropenia lub leukopenia. Niedokrwistość i małopłytkowość

² Badania uwzględnione w analizie efektywności klinicznej złożonej w AOTM przez podmiot odpowiedzialny

³ Badania uwzględnione w analizie efektywności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego.

były także powszechne, ale mniej poważne. Zakażenia były częste i siedmiu pacjentów zmarło z powodu infekcji, która była powikłaniem neutropenii. Ostatnio przebyta infekcja lub jej obecność jest przeciwwskazaniem do stosowania winfluniny. Morfologia krwi powinna być wykonywana przed każdym wlewem i konieczna może być modyfikacja wielkości dawki, gdy pacjent ma objawy toksyczności. Objawy żołądkowo-jelitowe są częste podczas terapii winfluniną. Ciężkie zaparcia (15,3%) i niedrożność jelit (2,2%) występowały u niektórych pacjentów i konieczne było zmniejszenie dawki. Często zgłaszane były również łysienie (28,7%) i obwodowa neuropatia czuciowa (9,8%). Występowały również zdarzenia sercowo-naczyniowe, stąd winflunina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca. Jeden pacjent zmarł z powodu zawału, a drugi z powodu zatrzymania krążenia i oddychania. Winflunina może wydłużać odstęp QT i należy unikać jednoczesnego stosowania leków, które wydłużają odstęp QT. Winfluninę należy podawać we wlewie dożylnym. Dawkę winfluniny należy zmniejszyć u pacjentów w wieku 75 lat i więcej, u osób z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi do umiarkowanych) lub nerek (umiarkowanymi lub ciężkimi). Winflunina nie jest zalecana w ciężkiej niewydolności wątroby. Pomimo, że winflunina jest wskazana w leczeniu drugiego rzutu zaawansowanego raka pęcherza moczowego, pacjenci i ich lekarze muszą rozważyć, czy potencjalnie niewielki wzrost średniej długości życia jest wart ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Francuski Prescrire stwierdza, że w praktyce lepiej jest skupić się na indywidualnej opiece paliatywnej. *AW-11*

EAU 2011, Wytyczne dotyczące raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę właściwą oraz raka uogólnionego; Stenzl, J.A. Witjes

Winflunina osiągnęła w badaniach najwyższy do tej pory poziom wiarygodności danych dla leczenia drugiego rzutu w leczeniu raka rozsianego (siła dowodów 1b - dowody uzyskane z przynajmniej jednego randomizowanego badania klinicznego). **Zalecenia (leczenie drugiego rzutu, rak rozsiany):** Pacjentom z progresją po chemioterapii złożonej, opartej na cisplatynie i stosowanej z powodu nowotworu przerzutowego powinno się zaproponować winfluninę, która osiągnęła najwyższy dotąd poziom wiarygodności danych, albo włączenie do badania klinicznego analizującego inne metody leczenia. **Uzasadnienie:** Dane dotyczące chemioterapii drugiego rzutu są bardzo zmienne a czynniki rokownicze odnoszące się do tego leczenia – niejasne. Do sugerowanych czynników rokowniczych należą: wybór chemioterapii pierwszego rzutu (okołooperacyjna / z powodu przerzutów), uprzednia chemiowrażliwość, czas trwania odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, obecność przerzutów narządowych, niski stan ogólny oraz czynniki rokownicze (stan ogólny $\leq 80\%$ wg Karnofsky'ego oraz obecność przerzutów narządowych). Do niedawna nie istniały standardy chemioterapii tego rodzaju. Ponowne podanie programu chemioterapii przynajmniej 12 miesięcy po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu wydaje się rozsądną strategią. W małych pod względem liczebności badaniach klinicznych II fazy wykazano, że odsetki odpowiedzi na stosowane w ramach chemioterapii drugiego rzutu: paclitaxel (podawany cotygodniowo), docetaxel, oksaliplatynę, ifosfamid, topotecan, lapatinib, gefitinib i bortezomib wynosiły 0-13% (61-69). Choć gemcytabina wykazała doskonałe odsetki odpowiedzi również w leczeniu drugiego rzutu (29,33-36%), większość pacjentów leczona jest tym lekiem w ramach terapii pierwszego rzutu. W badaniu klinicznym II fazy, pemetrexed w dawce $500\text{mg}/\text{m}^2$ wykazywał obiecujący odsetek odpowiedzi na poziomie 28% oraz toksyczność możliwą do opanowania dzięki suplementacji witaminy B12 oraz kwasu foliowego a także profilaktyce z użyciem deksametazonu. Doskonały odsetek odpowiedzi nie został jednak potwierdzony w drugim, mniejszym pod względem liczebności badaniu klinicznym. Paclitaxel z gemcytabiną wykazywały odsetek odpowiedzi na poziomie 38-60% w zależności od odpowiedzi przed leczeniem oraz wskazań do uprzedniej chemioterapii. Niestety nie przeprowadzono odpowiedniego randomizowanego badania klinicznego III fazy, które mogłoby ocenić prawdziwą wartość tego połączenia leków stosowanych w leczeniu drugiego rzutu.

Winflunina, nowy alkaloid barwinka trzeciej generacji wykazał obiektywny odsetek odpowiedzi sięgający 18% oraz kontrolę nowotworu w 67%. W ostatnim czasie opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy porównującego winfluninę i najlepsze leczenie wspomagające z samym najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z progresją po wielolekowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. Zaobserwowano umiarkowaną aktywność (odsetek ogólnych odpowiedzi klinicznych 8,6%), korzyści kliniczne w połączeniu z korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz, co najważniejsze, korzystny wpływ winfluniny na przeżycie, znamienne statystycznie w populacji pacjentów-kandydatów (ale nie w populacji pacjentów ITT). Badanie to uzyskało najwyższy jak dotąd stopień wiarygodności danych

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

spośród badań dotyczących leczenia drugiego rzutu zaawansowanego lub uogólnionego raka urotelialnego. Aktualnie winflunina jest jedynym akceptowanym lekiem stosowanym w chemioterapii drugiego rzutu; pozostałe programy leczenia powinny być stosowane wyłącznie w kontekście badań klinicznych. *AW-5*

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Bladder Cancer 2011

Panel ekspertów rekomenduje w terapii pierwszej linii zaawansowanego raka pęcherza moczowego stosowanie trzech leków: cisplatyny, taksanów i gemcytabiny, głównie w schematach: GC i MVAC. NCCN za standard w terapii pierwszej linii uważa leczenie skojarzone cisplatyny z gemcytabiną (GC). Ekspertki podkreślają, iż w przypadku niepowodzenia terapii pierwszej linii dalsze leczenie stosowanymi w chemioterapii paliatywnej lekami nie jest zasadne i wskazane jest włączanie takich pacjentów do badań klinicznych z udziałem innowacyjnych form terapii. *AW-2*

Vinflunine (Javlor) for transitional cell carcinoma of the urothelial tract – second line, National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, kwiecień 2009

Wskazanie: zaawansowana lub przerzutowa postać raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii solami platyny.

Pierwsza linia terapii w nowotworach naciekających błonę mięśniową i miejscowo zaawansowanych to: cystektomia, radykalna radioterapia i chemioterapia związkami platyny (np. cisplatyną z gemcytabiną). Stwierdzono na podstawie otwartego badania RCT trzeciej fazy porównującego winfluninę z najlepszym leczeniem wspomagającym: zmniejszoną śmiertelność lub wydłużone przeżycie, polepszenie jakości życia pacjentów. Publikacja przedstawia jedynie wyniki badania, nie zawiera wniosków. *AW-13*

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorité de Santé (HAS) 16 grudzień 2009

Rekomendacja pozytywna do stosowania w szpitalach we wskazaniu: zaawansowana lub przerzutowa postać raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii solami platyny. Uzasadnienie: brak adekwatnego sposobu drugiej linii leczenia pomimo niewykazanej korzyści klinicznej związanej ze stosowaniem winfluniny. Uzasadnienie: Javlor nie poprawia rzeczywistej korzyści w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych. Brak jest alternatywnego sposobu leczenia. Terapia posiada niewielką efektywność, nie wykazała wyższości nad innymi sposobami leczenia. *AW-14*

Scottish Medicine Consortium (SMC) 7 marzec 2011

Rekomendacja negatywna we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową postacią raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii solami platyny. Uzasadnienie: Winflunina w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym (BSC) wiąże się z korzyścią kliniczną w postaci poprawy przeżycia całkowitego w porównaniu z samym leczeniem wspomagającym w drugiej linii leczenia pacjentów w dobrym stanie ogólnym z zaawansowaną i przerzutową postacią raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych. Jednakże uzasadnienie stosunku kosztu do efektu klinicznego przedstawione przez producenta nie było wystarczające, aby uzyskać pozytywną rekomendację SMC. *AW-15*

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego NFZ: chemioterapia niestandardowa.

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Informacje dotyczące finansowania winfluniny ze środków publicznych w innych krajach, na dzień 23.09.2011r.

Czechy – brak refundacji. *AW-16*

Dania – brak refundacji. *AW-17*

Finlandia – brak refundacji. *AW-18*

Słowacja – brak refundacji. *AW-19*

Według danych z Analizy Problemu Decyzyjnego podmiotu odpowiedzialnego, Javlor jest refundowany w następujących krajach:

Francja, Niemcy i Grecja (poziom refundacji -100% ceny leku).

W Danii, Szwecji, Finlandii, Hiszpanii i we Włoszech preparat podlega refundacji jedynie w ramach świadczeń szpitalnych, natomiast w Austrii i Norwegii istnieje możliwość uzyskania indywidualnej refundacji po złożeniu wniosku do Ministerstwa Zdrowia. W Wielkiej Brytanii i Rumunii proces podejmowania decyzji refundacyjnej dot. preparatu Javlor® jest w toku. *AW-2*

6. Wskazanie dowodów naukowych

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego winfluniny (Javlor®) w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny, [REDAKTOWANE] 2011;
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej winfluniny (Javlor®) w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny [REDAKTOWANE] 2011;
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny leku Javlor® w II linii terapii raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem soli platyny, [REDAKTOWANE] lipiec 2011;
- [REDAKTOWANE], Analiza finansowa obejmująca propozycję rabatową oraz propozycję podziału ryzyka dla leku Javlor® (winflunina) w II linii terapii raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem soli platyny, [REDAKTOWANE] lipiec 2011;
- [REDAKTOWANE], Analiza efektywności kosztów refundacji preparatu Javlor® w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego przejściowokomórkowego raka dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE] 2011.

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny obejmuje wyszukiwanie oraz przedstawienie wyników badań pierwotnych i wtórnych dotyczących problemu decyzyjnego. *AW-15*

Tabela 2. Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy efektywności klinicznej, *AW-15*.

Kryteria włączenia:					
Populacja	dorośli pacjenci z zaawansowaną lub przerzutową formą raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii solami platyny				
Interwencja i komparator	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Komparator</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>winflunina w początkowej dawce 320 lub 280 mg/m², podawana w postaci wlewu dożylnego</td> <td>leczenie wspomagające, w skład którego wchodzi: radioterapia paliatywna, leczenie antybiotykami, leczenie bólu, leczenie lekami sterydowymi oraz transfuzje</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Komparator	winflunina w początkowej dawce 320 lub 280 mg/m ² , podawana w postaci wlewu dożylnego	leczenie wspomagające, w skład którego wchodzi: radioterapia paliatywna, leczenie antybiotykami, leczenie bólu, leczenie lekami sterydowymi oraz transfuzje
Interwencja	Komparator				
winflunina w początkowej dawce 320 lub 280 mg/m ² , podawana w postaci wlewu dożylnego	leczenie wspomagające, w skład którego wchodzi: radioterapia paliatywna, leczenie antybiotykami, leczenie bólu, leczenie lekami sterydowymi oraz transfuzje				
Punkty końcowe	przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zgon, bezpieczeństwo (utrata pacjentów z leczenia, działania niepożądane);				
Metodyka	badania typu RCT lub bez grupy kontrolnej				
Kryteria wykluczenia:					
	nieadekwatna interwencja; początkowa dawka winfluniny inna niż 320 lub 280 mg/m ² ; nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Javlor®; nieadekwatny sposób przedstawienia danych: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku; nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki itd.; publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych				

W badaniach włączonych do przeglądu posługiwano się poniższymi skalami i kwestionariuszami oceny:

Kwestionariusz EORTC QLQ – C30 – kwestionariusz bardzo często stosowany w ocenie chorych onkologicznie pacjentów, samodzielnie wypełniany przez osoby chore. Kwestionariusz obejmuje przynajmniej cztery płaszczyzny: podmiotowe objawy choroby, sprawność i zdolność do wykonywania

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

czynności fizycznych, sferę psychiki i samopoczucia oraz zdolność funkcjonowania w społeczeństwie. Składa się z 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze) oraz 3 skal objawów. Za wyjątkiem ogólnej oceny stanu zdrowia (gdzie im wyższa ocena punktowa, tym lepszy poziom funkcjonowania: min. 1 – bardzo słabo /very poor/; max 7 – znakomicie /excellent/) większość zagadnień określa się w 4-punktowej skali: 1 – wcale (not at all); 2 – trochę (a little); 3 – sporo (quite a bit); 4 – dużo (very much), a wyższa punktacja oznacza wyższy stopień upośledzenia lub dyskomfortu. *AW-15*

Skala sprawności ogólnej wg klasyfikacji WHO (Skala ECOG/WHO/Zubrod; skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group); pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta, punktowana w zakresie 0-5, gdzie 0 - oznacza idealne zdrowie, 1 - obecność objawów choroby z ograniczeniami dot. wysiłku fizycznego, ale pacjent zdolny do wykonywania lekkiej lub siedzącej pracy, 2 - zdolność do wykonywania czynności osobistych i spędzający <50% czasu w łóżku w ciągu dnia i nie wymagający opieki, niezdolny do pracy, 3 - spędzający >50% czasu w łóżku w ciągu dnia, wymagający częściowej opieki; 4 - całkowicie unieruchomiony w łóżku i wymagający całkowitej opieki, 5 - śmierć.
Źródło: www.netdoc.com

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W procesie wyszukiwania nie odnaleziono dowodów, które spełniały kryteria włączenia do analizy, ale które nie zostały do niej włączone. *AW-25*

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Ewentualne uwagi dotyczą braku opisu skal uwzględnionych w badaniach klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej (skala sprawności ogólnej wg klasyfikacji WHO, skala Karnofsky'ego).

Ograniczenia podane przez Autorów:

- „przegląd systematyczny opiera się na danych pochodzących z jednej próby klinicznej – Bellmunt 2009” oraz dwóch badaniach bez grupy kontrolnej o niższej wiarygodności.
- „wyniki, w których nie zachowana jest reguła ITT (możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających) może spowodować prze- lub niedoszacowanie otrzymanych wyników.”
- „W badaniu Bellmunt 2009 pomimo zastosowania metody losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych odnotowano większą o 10% liczbę pacjentów ze statusem ECOG równym 1 w grupie VFL+BSC w porównaniu z grupą BSC. Oznacza to, iż w grupie pacjentów otrzymujących winfluninę znajdują się pacjenci w gorszym stanie klinicznym”
- „bardzo restrykcyjne kryteria włączenia pacjentów do badania, w tym włączanie do badania jedynie pacjentów w dobrym stanie ogólnym (status 0 lub 1 w skali ECOG). Większość pacjentów z zaawansowaną, przerzutową postacią raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych charakteryzuje się gorszym stanem ogólnym. Zatem odniesienie wyników badania Bellmunt 2009 do populacji ogólnej jest ograniczone.”
- „potencjalna niespójność w doborze metod leczenia wchodzących w skład leczenia wspomagającego u poszczególnych pacjentów. Leczenie wspomagające stosowane u pacjentów w badaniu Bellmunt 2009 podawane było zgodnie ze standardami obowiązującymi w poszczególnych krajach biorących udział w eksperymencie.”

Źródło: AW-15, 20

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją (Bellmunt 2009) w którym winfluninę (VFL) w skojarzeniu z BSC (leczenie wspomagające) porównywano z samym leczeniem wspomagającym, oraz 2 badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, w których winfluniną leczeni byli pacjenci z zaawansowaną lub przerzutową postacią raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszej terapii z zastosowaniem soli platyny lub z rakiem pęcherza moczowego, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej terapii z zastosowaniem soli platyny. Ponadto część wyników pochodziła z opracowania dostarczonego autorom analizy przez podmiot odpowiedzialny (██████████). Mediana czasu trwania leczenia w badaniu Bellmunt 2009 była podobna w obu grupach i wynosiła 9,5 tygodni w grupie pacjentów poddanych terapii winfluniną oraz 9,4 tygodni w grupie kontrolnej. Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o analizę zbiorczą działań niepożądanych, które wystąpiły we wszystkich badaniach włączonych do analizy głównej (materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny), raport PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) obejmujący okres od 22 września 2010 do 21 marca 2011, a także w oparciu o dane pochodzące ze stron *European Medicines Agency*, *U.S. Food and Drug Administration*, a także informacje z internetowych baz danych: *www.uroweb.com*, *www.asco.com*, *www.aua.com*. W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Zaśle pienie	Rando mizacja	N	Interwencja badana	Interwencj a kontrolna	Ocena w skali Jadad	Klasyfikacj a AOTM	Sponsor
Bellmunt 2009	brak	tak	370	VFL** + BSC*	BSC*	3	IIA	
Vaughn 2009	-	-	151	VFL***	-	-	IVC	Bristol-Myers Squibb
Culine 2006			51	VFL [^]	-		IVC	Institut de Recherche Pierre Fabre,

* leczenie zależało od lokalnej praktyki ośrodka i obejmowało m.in. radioterapię paliatywną, leczenie bólu, leczenie antybiotykami, leczenie kortykosteroidami, transfuzje

** dawka wynosiła 250-320 mg/m² w postaci 20-minutowych wlewów dożylnych, co 3 tygodnie. Dawka była obniżana do 280 lub 250 mg/m² lub opóźniana o 1-2 tygodnie w przypadku wystąpienia poważnych hematologicznych działań niepożądanych, neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3-4, gorączki neutropenicznej, zapalenia śluzówki układu pokarmowego w stopniu 2 lub zaparć trwających dłużej niż 5 dni, wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu ≥ 3, oprócz wymiotów i nudności. Leczenie przerywano w przypadku utrzymywania się działań niepożądanych pomimo obniżenia dawki do 250 mg/m².

*** dawka wynosiła 250-320 mg/m² w postaci 20-minutowych wlewów dożylnych, co 3 tygodnie. W oparciu o wyniki początkowych doświadczeń dotyczących tolerancji leku, chorym w wieku powyżej 75 lat lub u których status sprawności ogólnej wg Karnofskiego wynosił od 80 do 90, poziom klirensu kreatyniny od 20 do 60 ml/min oraz pacjentów, u których wcześniej wykonano radioterapię okolicy miednicznej dawka początkowa leku wyniosła 280 mg/m². Jeśli lek był dobrze tolerowany dawka mogła zostać podwyższona w drugim cyklu leczenia do 320 mg/m². Pozostali pacjenci otrzymali początkową dawkę leku wynoszącą 320 mg/m², która mogła zostać zredukowana do 280 lub 250 mg/m² w przypadku pojawienia się u chorego działań niepożądanych stopnia III/IV. Leczenie zostało wycofane, jeśli pomimo obniżenia dawki wystąpiły przypadki poważnych działań niepożądanych. W przypadku obniżenia dawki leku, powrót do początkowej dawki był niemożliwy.

[^] sześciu pacjentów otrzymało wstępne leczenie winfluniną w dawce 350 mg/m² podawanej przez 10 minut w postaci wlewu dożylnego 3 razy w tygodniu. Wstępna ocena bezpieczeństwa w przeprowadzonych badaniach drugiej fazy spowodowała decyzję o zmniejszeniu dawki winfluniny do 320 mg/m² podawanej 3 razy w tygodniu. Dawkowanie modyfikowano w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie: podanie winfluniny opóźniano o 1-2 tygodnie w przypadku wystąpienia znaczących hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych. Dawkę zredukowano do 280 mg/m² i 250 mg/m² w przypadku działań niepożądanych. Jeśli po redukcji dawki wystąpiło jakiekolwiek z działań niepożądanych dawkę ponownie zmniejszano do 250 mg/m², po tej redukcji wystąpienie działań niepożądanych przerywało leczenie. W przypadku obniżenia dawki leku, powrót do początkowej dawki był niemożliwy.

Wyniki analizy efektywności klinicznej

- winflunina z jednoczesnym leczeniem wspomagającym w porównaniu z leczeniem wspomagającym stosowanym samodzielnie u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny

Wyniki oparto na badaniu RCT Bellmunt 2009. W badaniu tym wyniki terapii winfluniną zostały przedstawione przez autorów badania dla trzech populacji pacjentów w przypadku oceny różnych punktów końcowych:

- populacji ITT (*intention-to-treat*): wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji;
- populacji *eligible patients* obejmującej wszystkich poddanych procesowi randomizacji pacjentów z wykluczeniem 13 pacjentów (ineligible), u których stwierdzono wystąpienie na początku badania przynajmniej jednego z 4 istotnych odstępstw od protokołu (brak progresji po wcześniejszej chemioterapii, brak zdiagnozowanej zaawansowanej formy raka przejściowo-komórkowego, chemioterapia pierwszej linii nie zawierająca soli platyny, zastosowanie więcej niż jednej linii chemioterapii);
- populacji *per protocol* zdefiniowanej jako populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia czyli nie wykazująca odstępstw od protokołu na początku i w trakcie trwania badania oraz poddanych terapii w grupach, do których zostali przypisani w trakcie randomizacji;
- populacji pacjentów, którzy mogli zostać poddani ocenie odpowiedzi na leczenie (*evaluable patients*) – chorzy musieli przejść przynajmniej 2 cykle/42 dni leczenia, chyba że progresja choroby wystąpiła wcześniej oraz musieli zostać poddani ocenie zmian nowotworowych przynajmniej raz po drugim cyklu leczenia z użyciem tych samych metod diagnostycznych, przy pomocy których przeprowadzono u nich badania na początku próby klinicznej.

Autorzy analizy klinicznej zwrócili uwagę na fakt, iż wnioskowanie na podstawie wyników dla analizy ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. Z kolei w przypadku wyników dla populacji *per protocol* oraz populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia (*eligible patients*) zwrócono uwagę na możliwość nierównomiernego rozłożenia czynników zakłócających, a zatem obniżenia wiarygodności wewnętrznej. Jednakże uznano, iż populacje te są najbardziej zbliżone do populacji docelowej (są to pacjenci, którzy faktycznie w trakcie trwania badania otrzymali ocenianą interwencję), a zatem wyniki uzyskane dla populacji *per protocol* oraz *eligible patients* charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

Tabela 4. Porównanie VFL + BSC z BSC, badanie Bellmunt 2009.

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	Mediana przeżycia w msc. (95% CI)	HR (95% CI)	p
Przeżycie całkowite	ITT	VFL + BSC	253	6,9 (5,7; 8,0)	0,88 (0,69; 1,12)	0,287
		BSC	117	4,6 (4,1; 6,6)		
	<i>per protocol</i>	VFL + BSC	244	6,9 (5,7; 8,0)	0,75 (0,59; 0,96)	0,0197
		BSC	107	4,3 (3,8; 5,4)		
	<i>eligible patients</i>	VFL + BSC	249	6,9 (5,7; 8,0)	0,78 (0,61; 0,99)	0,0403
		BSC	108	4,3 (3,8; 5,4)		
Przeżycie wolne od progresji	ITT**	VFL + BSC	253	2,8 (2,4; 3,4)	0,58 (0,47; 0,73)	< 0,0001
		BSC	117	1,4 (1,4; 1,5)		
	ITT***	VFL + BSC	253	3,0 (2,1; 4,0)	0,68 (0,54; 0,86)	0,0012
		BSC	117	1,5 (1,4; 2,3)		
Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	Odsetek pacj. [%] (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie ogółem (suma wyników dla odpowiedzi całkowitej i częściowej, brak definicji)	ITT**	VFL + BSC	253	11,1% (7,5; 15,6)		
		BSC	117	0%		
	ITT***	VFL + BSC	253	6,3% (3,7; 10,1)		
		BSC	117	0%		
	<i>evaluable</i>	VFL + BSC	215	13,0% (8,8; 18,3)		

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

	<i>patients**</i>	BSC	93	0%	
	<i>evaluable patients***</i>	VFL + BSC	185	8,6% (5,0; 13,7)	
		BSC	85	0%	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (brak definicji)	<i>evaluable patients</i>	VFL + BSC	185	8,6% (5,0; 13,7)	
		BSC	85	0	
Punkt końcowy	Populacja	Parametr zmienny w chwili randomizacji		HR (95% CI)	p
Przeżycie całkowite – analiza wieloczynnikowa *	ITT	Grupa terapeutyczna		0,77 (0,61; 0,98)	0,036
		Poziom fosfatazy zasadowej		0,62 (0,50; 0,79)	<0,0001
		Stężenie hemoglobiny		0,66 (0,52; 0,84)	0,0007
		Przerzuty do narządów trzewnych		0,64 (0,48; 0,84)	0,0013
		Stopień sprawności ogólnej (ECOG/WHO)		0,43 (0,37; 0,63)	<0,0001
		Radioterapia okolicy miednicznej		0,74 (0,56; 0,99)	0,0425
	<i>eligible patients</i>	Grupa terapeutyczna		0,69 (0,54; 0,88)	0,0027
		Poziom fosfatazy zasadowej		0,66 (0,52; 0,83)	0,0004
		Stężenie hemoglobiny		0,61 (0,48; 0,78)	<0,0001
		Przerzuty do narządów trzewnych		0,71 (0,54; 0,94)	0,0163
		Stopień sprawności ogólnej (ECOG/WHO)		0,47 (0,36; 0,62)	<0,0001
		Radioterapia okolicy miednicznej		0,69 (0,51; 0,92)	0,0123

* metoda proporcjonalnego ryzyka (Coxa), z uwzględnieniem predefiniowanych czynników prognostycznych, do których zaliczono: poziom fosfatazy zasadowej, stężenie hemoglobiny, przerzuty do narządów wewnętrznych (*visceral involvement*), stan ogólny pacjenta w skali ECOG/WHO oraz radioterapię okolicy miednicznej.

** według oceny badaczy

*** według oceny niezależnych ekspertów, zastosowano zaślepienie.

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego dla populacji *per protocol*: HR=0,75 (95% CI: 0,59; 0,96) i *eligible patients*: HR=0,78 (95% CI: 0,61; 0,99) na korzyść VFL + BSC. W przypadku populacji ITT nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny tego punktu końcowego. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano również w odniesieniu do oceny przeżycia wolnego od progresji dla populacji ITT: według oceny badaczy: HR=0,58 (95% CI: 0,47; 0,73) i według oceny niezależnych ekspertów: HR=0,68 (95% CI: 0,54; 0,86). Odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła w zależności od uwzględnionej w obliczeniach populacji pacjentów u 8,6-13,0% pacjentów leczonych VFL+BSC i u 0% pacjentów leczonych BSC. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 8,6% pacjentów leczonych VFL+BSC i 0% pacjentów leczonych BSC (populacja *evaluable patients*). Również w przypadku oceny przeżycia całkowitego dla populacji ITT i *eligible patients* za pomocą analizy wieloczynnikowej uzyskano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami dla wszystkich uwzględnionych parametrów.

W przypadku 13 pacjentów wykluczonych z populacji *eligible patients* „większa liczba pacjentów z grupy BSC naruszyła zasady protokołu (9 pacjentów) w porównaniu do grupy VFL+BSC (4 pacjentów). Średnia mediana przeżycia u 13 chorych niespełniających kryteriów włączenia do badania (istotne naruszenie protokołu) wyniosła 13,1 miesiąca. 8 z 9 chorych nie spełniających kryteriów zawartych w protokole leczonych jedynie BSC przeżyło ponad rok w porównaniu do 1 z 4 chorych z grupy leczonej VFL + BSC. Wykluczenie wyższej liczby chorych z ramienia BSC o tak długim przeżyciu może tłumaczyć przyczynę nie osiągnięcia progu istotności statystycznej w ocenie całkowitego przeżycia dla populacji ITT. Stwierdzono, iż pozytywny wpływ leczenia obserwowany w wielowariancyjnej analizie Cox'a - uwzględniającej wcześniej zdefiniowane protokołem czynniki prognostyczne i dodatkową charakterystykę - pozwala wnioskować, że potencjalny zakłócający wpływ wyłączenia 13 chorych niespełniających kryteriów nie podważa pozytywnych wyników stratyfikowanego testu long-rank w tej populacji. Z tego powodu, wyniki przeżycia całkowitego uzyskane w populacji spełniającej kryteria (*eligible patients*) są w pełni wiarygodne.

Mediana czasu od randomizacji do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w populacji ITT wynosiła 2,1 miesiąca w grupie VFL + BSC, natomiast mediana długości czasu jej trwania wynosiła 7,4 miesiąca.

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Dodatkowo oceniono odpowiedź na leczenie za pomocą parametrów zdefiniowanych w wytycznych RECIST:

- całkowita odpowiedź na leczenie (*complete response*, CR) – zanik nowotworu;
- częściowa odpowiedź na leczenie (*partial response*, PR) – zmniejszenie o 30% najdłuższego wymiaru ogniska nowotworowego;
- progresja choroby (*progressive disease*, PD) – zwiększenie o 20% najdłuższego wymiaru ogniska nowotworowego;
- stabilizacja choroby (*stable disease*, SD) – brak zmian wielkości ogniska nowotworowego lub zmiana nie pozwalająca na zakwalifikowanie zmiany jako PR lub PD.

Ocenę całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej dwa cykle leczenia oraz dokonano u nich przynajmniej jednego pomiaru zmian nowotworowych po dwóch cyklach leczenia z użyciem tych samych technik, przy pomocy których dokonano u nich pomiarów początkowych (*evaluable patients*). Zarówno w przypadku odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badaczy jak i przez niezależnych ekspertów odnotowano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia stabilizacji i częściowej odpowiedzi na leczenie (na korzyść VFL+BSC) lub progresji choroby (na niekorzyść VFL+BSC). Również ryzyko wystąpienia kontroli choroby zdefiniowanej jako suma pacjentów, u których zanotowano częściową odpowiedź na leczenie oraz pacjentów ze stabilizacją choroby (populacja ITT) było znamienne większe w grupie VFL+BSC w porównaniu z grupą BSC.

Tabela 5. Ocena odpowiedzi na leczenie, wytyczne RECIST, Populacja *evaluable patients*.

Punkt końcowy	Parametr	VFL+BSC,		BSC		OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N / n	%	N / n	%			
Odpowiedź na leczenie*	CR	185 / 0	0	85 / 0	0	-	-	-
	PR	185 / 16	7	85 / 0	0	16,65 (1,87; ∞)^	-	12 (8; 24)^^^
	SD	185 / 86	47	85 / 23	27	2,34 (1,30; 4,30)	1,72 (1,20; 2,55)^^	6 (4; 15)
	PD	185 / 83	45	85 / 62	73	0,30 (0,16; 0,54)	0,62 (0,50; 0,76)	4 (3; 7)
Odpowiedź na leczenie**	CR	185 / 0	0	85 / 0	0	-	-	-
	PR	185 / 28	13	85 / 0	0	28,42 (3,42; ∞)	-	7 (5; 10)^^^
	SD	185 / 106	49	85 / 21	23	3,33 (1,86; 6,11)	2,18 (1,49; 3,30)^^	4 (3; 7)
	PD	185 / 81	38	85 / 72	77	0,18 (0,10; 0,32)	0,49 (0,40; 0,60)	3 (3; 4)
Kontrola choroby***	**	253 / 136	54	117 / 26	22	4,07 (2,41; 6,99)	2,42 (1,72; 3,50)^^	4 (3; 5)
	***	253 / 104	41	117 / 29	25	2,12 (1,27; 3,59)	1,66 (1,19; 2,37)^^	7 (4; 17)

* według oceny badaczy

** według oceny niezależnych ekspertów, zastosowano zaślepienie

*** zdefiniowana jako suma pacjentów, u których zanotowano częściową odpowiedź na leczenie oraz pacjentów ze stabilizacją choroby, populacja ITT

^ obliczono metodą M-H z korektą

^^ RB

^^^ obliczone przez analityka AOTM

Według niezależnego panelu ekspertów mediana czasu trwania kontroli choroby wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów wyniosła 5,7 (95% CI: 5,0; 6,3) miesiąca w grupie VFL+BSC oraz 4,2 (95% CI: 3,8; 4,9) miesiąca w grupie BSC. Według badaczy mediana czasu kontroli choroby wynosiła 5,4 (95% CI: 4,6; 5,9) miesiąca w grupie pacjentów poddanych terapii winfluniną oraz 4,2 (95% CI: 3,0; 5,0) miesiąca w grupie kontrolnej.

Ponadto pacjenci włączeni do badania zostali poddani ocenie jakości życia przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ – C30. Oceny jakości życia dokonano wśród pacjentów, którzy wypełnili przynajmniej jeden kwestionariusz dotyczący jakości życia (ponad 2/3 pytań) w ciągu 14 dni przed randomizacją oraz drugi kwestionariusz w trakcie badania, 21 dni po jego rozpoczęciu w grupie VFL+BSC lub 21 dni po pierwszej wizycie w grupie BSC. Analiza jakości życia została przeprowadzona w grupach, do których pacjenci zostali przydzieleni podczas randomizacji.

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Ocenę jakości życia przeprowadzono dla 4 okresów obserwacji: po 3, 6, 12 oraz 18 tygodniach leczenia VFL + BSC vs BSC. Po 3 tygodniach obserwacji różnicę statystycznie odnotowano w odniesieniu do oceny zdolności do wykonywania czynności codziennych na korzyść VFL + BSC, ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia na niekorzyść VFL + BSC, zmęczenia, zaparc i utraty apetytu (na korzyść VFL + BSC). W przypadku pozostałych okresów leczenia (6, 12 oraz 18 tyg.) nie wykazano znamienych statystycznie różnic średnich zmian, pomiędzy analizowanymi grupami terapii VFL + BSC oraz BSC w żadnej z analizowanych składowych skali EORTC-QLQ-C30.

Do oceny korzyści klinicznej terapii w analizowanej populacji pacjentów wzięto pod uwagę: stan ogólny pacjenta (skala WHO), wagę, nasilenie bólu oraz częstość radioterapii paliatywnej. Każdy ze składowych parametrów był oceniany na początku badania oraz po każdym cyklu leczenia. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania, u 9,4% chorych przydzielonych do grupy VFL + BSC oraz 7,6% pacjentów w grupie BSC odnotowano korzyść kliniczną. Różnica w korzyści klinicznej pomiędzy grupami był nieistotna statystycznie ($p=0,6066$). Statystycznie istotna różnica wystąpiła natomiast w ilości zastosowanych cykli radioterapii paliatywnej. W grupie poddanej leczeniu wspomagającemu radioterapię paliatywną zastosowano u 23,9% pacjentów, natomiast w grupie VFL + BSC tylko 4% pacjentów zostało poddanych tej interwencji.

- **Winflunina u chorych na raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii zawierającej sole platyny – badania bez grupy kontrolnej**

Badanie Vaughn 2009 i Culine 2006

Celem badania Vaughn 2009 było potwierdzenie efektywności klinicznej winfluniny wykazanej w poprzedniej próbie klinicznej oraz ocena odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem urotelialnym z komórek przejściowych, u których doszło do progresji choroby w ciągu 12 miesięcy po ostatnim cyklu chemioterapii opartej na platynie. Analizę wykonano w oparciu o wyniki przedstawione dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Analizę czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz czasu do jej wystąpienia przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ($N=132$; 87%). Ocena skuteczności leczenia winfluniną dokonana została przez samych badaczy, oraz dodatkowo przez niezależny panel ekspertów.

Celem badania Culine 2006 była ocena efektywności klinicznej winfluniny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem przejściowo-komórkowym pęcherza moczowego po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z użyciem soli platyny.

Tabela 6. Wyniki badań bez grupy kontrolnej.

Punkt końcowy	Vaughn 2009		Culine 2006*
Mediana przeżycia całkowitego, miesiące (95% CI)	8,2 (6,8; 9,6)		6,6 (4,8; 7,6)
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące (95% CI)	2,8 (2,6; 3,8)		3,0 (2,4; 3,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, miesiące (95% CI)	-		9,1 (4,2; 15,0)
Punkt końcowy	Vaughn 2009		Culine 2006*
	Ocena badaczy	Ocena IRRC	
Odpowiedź na leczenie ogółem % (95% CI)	14,6 (9,4; 21,2)	9,9 (5,7; 15,9)	9 (8,4; 30,9)
Całkowita odpowiedź na leczenie n (%)	0 (0)	2 (1,3)	0
Częściowa odpowiedź na leczenie n (%)	22 (14,6)	13 (8,6)	9 (18)
Stabilizacja choroby n (%)	64 (42,4)	68 (45,0)	25 (49)
Progresja choroby n (%)	49 (32,5)	49 (32,5)	14 (28)
Kontrola choroby % (95% CI)	-	-	34 (52,1; 79,3)
Brak oszacowania odpowiedzi n (%)	-	-	3 (6)
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w podgrupie pacjentów	Vaughn 2009		
	Odsetek odpowiedzi na leczenie, % (95% CI)		
Pacjenci z zajęтыми narządami wewnętrznymi	9 (4; 19)		
Pacjenci z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 – 60 ml/min	13 (6; 24)		
Pacjenci ze statusem sprawności ogólnej wg Karnofsky'ego wynoszącym 80	10 (4; 23)		
Pacjenci w wieku ≥ 65 r.ż.	21 (13; 32)		

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

* populacja ITT

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI: 6,8; 9,6) w badaniu Vaughn 2009 oraz 6,6 miesiąca (95% CI: 4,8; 7,6) w badaniu Culine 2006. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła w tych badaniach odpowiednio 2,8 miesiąca (95% CI: 2,6; 3,8) oraz 3,0 miesiąca (95% CI: 2,4; 3,8). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie oceniana w badaniu Culine 2006 wyniosła 9,1 miesiąca (95% CI: 4,2; 15,0). Odpowiedź na leczenie ogółem w badaniach wyniosła od 9-15%, całkowita odpowiedź na leczenie 0-1%; częściowa odpowiedź na leczenie: 9-18%; stabilizacja choroby wystąpiła u 42-49% pacjentów; progresja choroby: 28-33% pacjentów; kontrola choroby: 34% pacjentów, brak oszacowania odpowiedzi - 6% pacjentów.

W badaniu Culine 2006 11 pacjentów (22%) odniosło korzyść w postaci poprawy statusu sprawności ogólnej mierzonej w skali Karnofsky'ego (skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – śmierć). Brak zmian w ocenie statusu ogólnego odnotowano u 27 (53%) pacjentów, natomiast pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej u 10 (20%) pacjentów.

Źródło: AW-15, 26-29

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

- **Winflunina z jednoczesnym leczeniem wspomagającym w porównaniu z leczeniem wspomagającym stosowanym samodzielnie u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny**

Tabela 7. Ocena bezpieczeństwa, badanie Bellmunt 2009.

Działanie niepożądane	VFL + BSC		BSC		OR (95% CI)	NNT / NNH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgon*	248	29** (11,7)	117	27 (23,0)	0,44 (0,24; 0,82)	9 (5; 31)
Utrata pacjentów z badania (działania niepożądane), ITT	253	53^ (20,9)	117	7 (6,0)	4,16 (1,80; 11,20)	7 (5; 13)
Utrata pacjentów z badania (progresja choroby), ITT	253	139 (54,9)	117	31 (26,5)	3,38 (2,05; 5,66)	4 (3; 6)
Działania niepożądane związane z leczeniem						
Zmęczenie/astenia	248	124 (50,0)	117	71 (60,7)	0,65 (0,40; 1,04)	-
Nudności	248	97 (39,1)	117	25 (21,4)	2,36 (1,39; 4,11)	6 (4; 14)
Wymioty	248	72 (29,0)	117	17 (14,5)	2,41 (1,31; 4,60)	7 (5; 19)
Zapalenie śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego	248	71 (28,6)	117	2 (1,7)	23,06 (5,91; 196,90)	4 (4; 5)
Ból brzucha	248	39 (15,7)	117	21 (17,9)	0,85 (0,46; 1,61)	-
Zaparcia	248	118 (47,6)	117	29 (24,8)	2,75 (1,65; 4,66)	5 (4; 9)
Mialgia (ból mięśniowy)	248	40 (16,1)	117	8 (6,8)	2,62 (1,15; 6,70)	11 (7; 48)
Zapalenie nerwów czuciowych	248	30 (12,1)	117	13 (11,1)	1,1 (0,53; 2,40)	-
Łysienie	248	72 (29,0)	117	2 (1,7)	23,52 (6,03; 200,76)	4 (3; 5)
Reakcje skórne w miejscu iniekcji	248	68 (27,4)	117	0	89,18 (11,31; ∞)^^	4 (4; 5)
Anemia	248	229 (93,1)	117	68 (61,3)	8,68 (4,63; 16,63)	3 (3; 5)
Neutropenia	248	190 (77,2)	117	3 (2,7)	124,48 (38,60; 625,56)	2 (2; 2)
Trombocytopenia	248	126 (51,2)	117	18 (16,2)	5,68 (3,17; 10,55)	3 (3; 4)
Gorączka neutropeniczna	248	15 (6,0)	117	0	15,60 (1,76; ∞)^^	17 (12; 50)
Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 skali National Cancer Institute Common Toxicity Criteria						
Zmęczenie/astenia	248	48 (19,3)	117	21 (17,9)	1,10 (0,60; 2,04)	-
Nudności	248	6 (2,4)	117	1 (0,9)	2,88 (0,34; 133,41)	-
Wymioty	248	7 (2,8)	117	0	7,30 (0,69; ∞)^^	-
Zapalenie śluzówki jamy ustnej i	248	4 (1,6)	117	0	4,47 (0,90; 22,13)^^	-

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

przewodu pokarmowego						
Ból brzucha	248	10 (4,0)	117	7 (6,0)	0,66 (0,22; 2,10)	-
Zaparcia	248	40 (16,1)	117	1 (0,9)	22,31 (3,66; 910,49)	7 (5; 10)
Mialgia (ból mięśniowy)	248	8 (3,2)	117	0	8,31 (0,82; ∞) ^{^^}	-
Zapalenie nerwów czuciowych	248	3 (1,2)	117	0	4,39 (0,39; 49,96) ^{^^^}	-
Reakcje skórne w miejscu iniekcji	248	1 (0,4)	117	0	4,36 (0,07; 290,47) ^{^^^}	-
Anemia	248	47 ^{***} (19,1)	117	9 (8,1)	2,81 (1,29; 6,75)	9 (6; 27)
Neutropenia	248	123 (50,0)	117	1 (0,9)	114,14 (19,25; 4582,87)	3 (2; 3)
Trombocytopenia	248	14 (5,7)	117	1 (0,9)	6,94 (1,03; 295,94)	21 (12; 165)
Gorączka neutropeniczna	248	15 (6,0)	117	0	15,60 (1,76; ∞) ^{^^}	17 (12; 50)

* nie zachowano analizy ITT, okres obserwacji – do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki lub od ostatniej wizyty, uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali leczenie, główna przyczyna zgonu: progresja choroby

** Zgon jednego pacjenta w grupie poddanej leczeniu winfluniną został powiązany z toksycznym działaniem leku, 11 zgonów nastąpiło wśród pacjentów przyjmujących VFL w dawce 320 mg/m² oraz 18 przypadków odnotowano w grupie pacjentów poddanych terapii dawką 280 mg/m².

*** jeden przypadek zgonu pacjenta cierpiącego na anemię aplastyczną w grupie pacjentów poddanych aktywnej interwencji z użyciem winfluniny był związany z bezpośrednim działaniem badanego leku.

[^] 30 przypadków uznano jako związane z analizowaną interwencją.

^{^^} obliczono metodą M-H z korektą.

^{^^^} obliczono metodą Peto.

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do szansy wystąpienia:

- zgonu (na korzyść VFL+BSC);

- utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby, nudności, wymiotów, zapalenia śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, zaparcie, mialgii, łysienia, reakcji skórnych w miejscu iniekcji, anemii, neutropenii, trombocytopenii, gorączki neutropenicznej oraz działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 skali National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – zaparcia, anemia, neutropenia, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna (na niekorzyść VFL+BSC).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych (zmęczenie, ból brzucha, zapalenie nerwów czuciowych i działania niepożądane w stopniu 3 i 4 skali National Cancer Institute Common Toxicity Criteria: zmęczenie, nudności, wymioty, zapalenie śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ból brzucha, mialgia, zapalenie nerwów czuciowych, reakcje skórne w miejscu iniekcji) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

• **Winflunina u chorych na raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii zawierającej sole platyny – badania bez grupy kontrolnej**

Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa, badanie Vaughn 2009.

Działanie niepożądane	Ogółem, N=148		Dawka pocz. 280 mg/m ² N=109		Dawka pocz. 320 mg/m ² N=39	
	Ogółem n (%)	III/IV stopnia n (%)	Ogółem n (%)	III/IV stopnia n (%)	Ogółem n (%)	III/IV stopnia n (%)
Leukopenia	129 (87)	73 (49)	92 (84)	51 (47)	37 (95)	22 (56)
Neutropenia	122 (82)	86 (58)	89 (81)	58 (53)	33 (85)	28 (72)
Anemia	144 (97)	23 (16)	107 (98)	18 (17)	37 (95)	5 (13)
Trombocytopenia	90 (61)	5 (3)	66 (61)	4 (4)	24 (62)	1 (3)
Zaparcia	96 (64)	25 (17)	70 (63)	17 (15)	26 (65)	8 (20)
Zmęczenie	91 (60)	19 (13)	68 (61)	15 (14)	23 (58)	4 (10)
Mdłości	68 (45)	5 (3)	55 (50)	5 (5)	13 (33)	-
Działania niepożądane w miejscu iniekcji*	54 (36)	1 (1)	43 (39)	-	11 (28)	-
Wymioty	38 (25)	3 (2)	33 (30)	2 (2)	5 (13)	1 (3)
Ból brzucha	36 (24)	7 (5)	27 (24)	7 (6)	9 (23)	-

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Zapalenie śluzówki żołądka	34 (23)	5 (3)	21 (19)	2 (2)	13 (33)	3 (8)
Biegunka	28 (19)	3 (2)	21 (19)	2 (2)	7 (18)	1 (3)
Mialgia	27 (18)	4 (3)	16 (14)	2 (2)	11 (28)	2 (5)
Neuropatia obwodowa**	17 (11)	1 (1)	10 (1)	-	7 (18)	1 (3)
Gorączka neutropeniczna	10 (7)	10 (7)	4 (4)	4 (4)	6 (15)	6 (15)
Skręt jelit	8 (5)	7 (5)	6 (5)	6 (5)	2 (5)	1 (3)
Arytmia serca	4 (3)	2 (1)	1 (1)	-	3 (8)	2 (5)
Infekcja z towarzyszącą poważną neutropenią	3 (2)	3 (2)	3 (3)	3 (3)	-	-
Wynaczymienie	2 (1)	-	2 (2)	-	-	-
Nadwrażliwość pojawiająca się natychmiast po podaniu leku	2 (1)	-	2 (2)	-	-	-
Niedrożność jelit	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	-	-
Zawał mięśnia sercowego	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	-	-
Zgon [^]	2 (3)	-	-	-	-	-
Utrata z badania (działania niepożądane)	22 (15)	-	-	-	-	-

* Reakcje w miejscu podania leku (ból, wysypka, obrzęk, podrażnienie, nadwrażliwość) jak i podczas podania (ból, obrzęk, reakcja, zapalenie żył)

** Włączając parestezje, hipostezyje, neuropatię, neuropatię obwodową oraz obwodową czuciową neuropatię

[^] Jeden przypadek spowodowany był wystąpieniem zawału mięśnia sercowego u 83-letniego pacjenta po podaniu czwartego cyklu winfluniny, drugi związany był z wystąpieniem sepsy podczas przyjęcia pierwszego cyklu leczenia u pacjenta z grupy podwyższonego ryzyka

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ogółem) w badaniu Vaughn 2009 były: anemia (97%), leukopenia (87%), neutropenia (82%), zaparcia (64%), trombocytopenia (61%), zmęczenie (60%), mdłości (45%), działania niepożądane w miejscu iniekcji (36%). Wśród działań niepożądanych o nasileniu III/IV stopnia najczęściej występowały: neutropenia (58%), leukopenia (49%), zaparcie (17%) i anemia (16%).

Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa, badanie Culine 2006.

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów, n (%); N=51		
	Ogółem	III stopnia	IV stopnia
Anemia	44 (90)	7 (14)	-
Leukopenia	43 (84)	14 (28)	9 (18)
Neutropenia	42 (82)	16 (31)	18 (35)
Trombocytopenia	22 (43)	3 (6)	-
Gorączka neutropeniczna	5 (10)	4 (8)	1 (2)
Infekcje z towarzyszącą poważną neutropenią	3 (6)	2 (4)	1 (2)
Infekcje bez towarzyszącej neutropenii	7 (14)	-	2 (4)
Mdłości	19 (37)	2 (4)	-
Wymioty	13 (26)	3 (6)	-
Zaparcia	33 (65)	3 (6)	1 (2)
Anoreksja	4 (8)	1 (2)	-
Odwodnienie	13 (26)	-	-
Dysfagia/Zapalenie przełyku	2 (4)	1 (2)	-
Zapalenie jamy ustnej	17 (33)	3 (6)	-
Zmęczenie	34 (67)	5 (10)	-
Ból brzucha	19 (37)	4 (8)	-
Ból kostny	6 (12)	2 (4)	-
Mialgia	9 (18)	2 (4)	-
Ból innego pochodzenia	4 (8)	-	-
Omdlenia	1 (2)	1 (2)	-
Neuropatia czuciowa	4 (8)	-	-
Łysienie	20 (39)	NA	NA
Reakcje niepożądane w miejscu iniekcji*	2 (4)	-	-

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Utrata wagi	10 (20)	1 (2)	-
-------------	---------	-------	---

* Reakcje w miejscu podania leku (ból, wysypka, obrzęk, podrażnienie, nadwrażliwość) jak i podczas podania (ból, obrzęk, reakcja, zapalenie żył)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ogółem) w badaniu Culine 2006 były: anemia (90%), leukopenia (84%), neutropenia (82%), zmęczenie (67%), zaparcia (65%), trombocytopenia (43%), łysienie (39%), ból brzucha i mdłości (37%), zapalenie jamy ustnej (33%). Wśród działań niepożądanych o nasileniu III stopnia najczęściej występowały: neutropenia (31%) i leukopenia (28%), natomiast w przypadku działań niepożądanych o nasileniu IV stopnia najczęściej występowała neutropenia (35%) i leukopenia (18%).

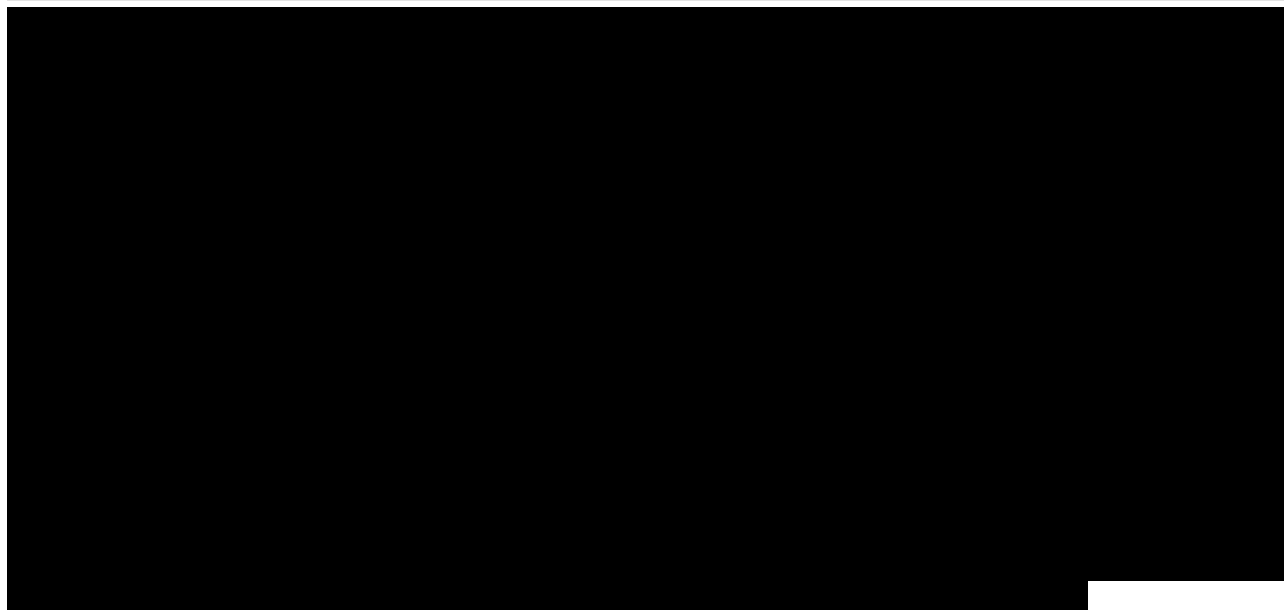
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowo dokonano identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportu PSUR obejmującego okres od 22 września 2010 do 21 marca 2011, a także w oparciu o dane pochodzące ze stron European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration i informacje z internetowych baz danych: www.uroweb.com, www.asco.com, www.aua.com.

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa terapii winfluniną dostępne w ChPL dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań klinicznych. W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

- bardzo często ($\geq 1/10$) występowały: neutropenia (80%), leukopenia (85%), anemia (93%), trombocytopenia (54%), anoreksja (34%), neuropatia obwodowo-czuciowa (10%), zaparcia (55%), ból brzucha (22%), wymioty (27%), mdłości (41%), zapalenie żołądka (27%), biegunka (13%), łysienie (29%), mialgia (16%), zmęczenie (56%), gorączka (11%), reakcja w miejscu iniekcji (34%), obniżenie masy ciała (24%).
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały: infekcja neutropeniczna (4%), nadwrażliwość (2%), omdlenia (1%), ból ucha (1%), tachykardia (1%), nadciśnienie (3%).

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie wszystkich zebranych danych pochodzących z badań klinicznych: przeprowadzono ją na podstawie dokumentu udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny, w oparciu o odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon, analizie poddano także odsetki pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane podczas trwania badań oraz do miesiąca po ich zakończeniu. Najczęściej występowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (81%), zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania (73%). Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych zaklasyfikowanych jako związane z zastosowanym leczeniem zaliczono: anemię (18 pacjentów), gorączkę neutropeniczną (49 przypadków), zaparcia (35 przypadków), ból brzucha (17 przypadków), neutropenię (23 pacjentów), wymioty (13 pacjentów) oraz zmęczenie (14 pacjentów). Stwierdzono ponadto, iż wraz ze wzrostem dawki następuje minimalny wzrost liczby oraz ciężkości działań niepożądanych. Wyjątek stanowi częstość występowania zaburzeń odżywiania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń oddechowych, zaburzeń funkcjonowania układu rozrodczego, w przypadku których wzrost dawki powoduje spadek liczby przypadków wystąpienia ww. działań niepożądanych. Łączna liczba zgonów w okresie do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku w analizowanych badaniach wynosiła 45 (19 dla dawki 320 mg/m² oraz 26 dla dawki 280 mg/m²). U sześciu pacjentów odnotowano wystąpienie działania niepożądanego, które doprowadziło do śmierci. Były to: sepsa, gorączka neutropeniczna, zawał mięśnia sercowego, pancytopenia, zatrzymanie akcji serca oraz infekcja stopnia III/IV. Większość z tych pacjentów przyjmowało wyższą dawkę leku.



Źródło: AW-15, 26-29

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Informacje z ChPL

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, zgłaszanymi w dwóch badaniach II fazy i jednym badaniu III fazy u pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych (450 pacjentów leczonych winfluniną) były zaburzenia hematologiczne, głównie neutropenia, niedokrwistość; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza zaparcie, anoreksja, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, wymioty, ból brzucha i biegunka; zaburzenia ogólne takie jak astenia/zmęczenie.

Działania niepożądane zaprezentowano poniżej wg Klasyfikacji Układów i Narządów, częstości występowania i stopnia nasilenia (NCI CTC wersja 2.0). Częstość działań niepożądanych przedstawiono wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); w tabeli 10 nie uwzględniono zdarzeń rzadkich, bardzo rzadkich i o nieznanym częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 10. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym nabłonka dróg moczowych leczonych winfluniną.

Klasyfikacja Układów i Narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie z neutropenią, zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze)
	Niezbyt często	Posocznica z neutropenią

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, Trombocytopenia
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja
	Często	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Obwodowa neuropatia czuciowa
	Często	Omdlenie, ból głowy, zawroty głowy, nerwoból, zaburzenie smaku, neuropatia
	Niezbyt często	Obwodowa neuropatia ruchowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ból uszu
	Niezbyt często	Zawroty głowy, szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie, zakrzepica żył, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, kaszel,
	Niezbyt często	Ból gardła i krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcia, ból brzucha, wymioty, nudności, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka
	Często	Niedrożność jelit, zaburzenia polykania, zmiany w części policzkowej jamy ustnej, niestrawność
	Niezbyt często	Bolesne polykanie, zaburzenia żołądka, zapalenie przełyku, zmiany w obrębie dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie
	Często	Reakcje skórne, świąd, nadmierna potliwość
	Niezbyt często	Suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśni
	Często	Oslabienie siły mięśniowej, bóle stawów, pleców, szczęki, kończyn, kości, mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia/zmęczenie, reakcje w miejscu podania, gorączka
	Często	Ból w klatce piersiowej, dreszcze, ból, obrzęk
	Niezbyt często	Wynaczynienie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Podwyższenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie masy ciała

Źródło: AW-8

Rev Prescrire June 2010, 30 (320) 415-1/415-3; Vinflunine – no benefit for bladder cancer patients despite statistical manipulation

U pacjentów z rakiem pęcherza moczowego po niepowodzeniu terapii solami platyny w jedynym dostępnym badaniu RCT wykazano niewielką korzyść po dodaniu do leczenia wspomagającego (paliatywnego) winfluniny. Pomimo statystycznej manipulacji (analizy w podgrupach, które uznano za nierzetelne) dodatkowe przeżycie wyniosło nie więcej niż 2 miesiące. Z drugiej strony zaobserwowano częste i poważne hematologiczne działania niepożądane. Lepszym wyjściem w opinii autorów jest skupienie się na indywidualnej opiece paliatywnej. AW-12

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Podmiot odpowiedzialny przedstawił 2 analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny leku Javlor® w II linii terapii raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem soli platyny, [REDAKTOWANE] lipiec 2011;
- [REDAKTOWANE], Analiza efektywności kosztów refundacji preparatu Javlor® w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego przejściowokomórkowego raka dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE] 2011;

Z uwagi na fakt, iż w analizie ukierunkowanej na uzasadnienie ceny znalazły się rozdziały ujęte w analizie efektywności kosztów, wnioski z analizy ukierunkowanej na uzasadnienie ceny zostały umieszczone za informacjami dotyczącymi analizy efektywności kosztów.

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Niezgodność z wytycznymi AOTM odnotowano przy ocenie jednego z kryteriów: nie oszacowano niepewności wyników analizy ekonomicznej (ICER).

Ograniczenia analizy podane przez autorów

- „Jako komparator w niniejszej analizie wybrano samo leczenie wspomagające. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż koszty związane ze stosowaniem chemioterapii w porównaniu do samego leczenia wspomagającego są znacznie wyższe. Nie należy zatem oczekiwać, iż wyniki analizy porównującej aktywne leczenie z „nieleczeniem” będą przemawiać na korzyść aktywnej terapii.”
- „(...) brak informacji w badaniu klinicznym, o czasie modyfikacji dawki winfluniny.”
- „W analizie wrażliwości, ze względu na brak wiarygodnych danych, ograniczono się do oszacowania kosztów samej chemioterapii paliatywnej, a pominięto koszty działań niepożądanych wywołanych tą chemioterapią.”

Źródło: AW-20, 22

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

Założenia analizy:

Celem analizy była „porównawcza analiza kosztów-efektywności winfluniny (preparat Javlor®) z prowadzonym równocześnie leczeniem wspomagającym z samym leczeniem wspomagającym bez dodatkowej chemioterapii w terapii zaawansowanego lub z przerzutami przejściowo-komórkowego raka dróg moczowych (TCCU) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.”

Analizę „opracowano na podstawie modelu farmakoekonomicznego (mikrosymulacja Monte Carlo), skonstruowanego w oparciu o punkty końcowe oceniane w publikacji Bellmunt 2009.” Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. „Założono dożywotni horyzont czasowy analizy przyjmując jako górną granicę wieku pacjentów 100 lat. Dodatkowo przeprowadzono analizę w horyzoncie badania klinicznego Bellmunt 2009. Zgodnie z badaniem, mediana okresu obserwacji pacjentów w grupie VFL+BSC wyniosła 21,5 miesiąca (95% CI, 16,7 – 25,3 miesiące), zaś w grupie komparatora 22,3 miesiąca (95% CI, 18,7 – 28,5 miesiąca).” Populację docelową stanowili pacjenci spełniający kryteria podane w ChPL. Analiza efektywności kosztów została wykonana w dwóch wariantach: I wariant - populacja *eligible* (wszyscy chorzy kwalifikujący się do oceny) i dodatkowo II wariant – populacja ITT (wszyscy chorzy zrandomizowani do badania klinicznego), ze względu na różnice wykazane w analizie efektywności klinicznej.

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na czerwiec 2011r.). Założono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych. Początkowy wiek pacjentów ustalono na 64 lata.

„Model decyzyjny został skonstruowany na podstawie schematu postępowania podczas terapii winfluniną opisanego w charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu Javlor®”. W modelu przyjęto miesięczne cykle z korektą do połowy cyklu, pomimo faktu, iż winflunina jest podawana w cyklach 3-tygodniowych (z uwagi na wyrażenie w badaniu Bellmunt 2009 efektów leczenia w miesiącach). Mediana 3-tygodniowej dawki winfluniny założona w modelu ekonomicznym wynosi:

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Założono podawanie chemioterapii w trybie hospitalizacji jednodniowej, ze względu na częstotliwość i czas podania chemioterapii. Koszty leczenia winfluniną przedstawiono w tabeli 12. Do kosztów leczenia wspomagającego zaliczono koszty leczenia bólu oraz radioterapii paliatywnej. „Pozostałe koszty zostały przedstawione jako leczenie działań niepożądanych dla porównywanych interwencji.” „Założono, iż pacjenci będą otrzymywać leki przeciwbólowe II lub III stopnia drabiny analgetycznej wraz z jednoczesnym stosowaniem paracetamolu (I stopień) ze względu na znaczne zaawansowanie choroby oraz wcześniejsze nieudane leczenie pochodnymi platyny.” Założono, iż dawka leku przeciwbólowego jest niezmienna w ciągu jednego cyklu terapii. Przyjęto, że 50% pacjentów leczonych przeciwbólowo analgetykami II stopnia będzie przyjmowało tramadol, a 50% dihydrokodeinę. W przypadku pacjentów stosujących analgetyki III stopnia połowa z nich będzie przyjmowała morfinę, a połowa fentanyl. W analizie założono, iż metodą pierwszego wyboru w umiejscowionym bólu jest teleradioterapia. Przyjęto, iż z radioterapii paliatywnej korzysta 4% pacjentów w grupie VFL+BSC oraz 23,9% pacjentów leczonych BSC. „Leki przeciwbólowe są stosowane przez 10,30% pacjentów w grupie VFL+BSC (w tym 2,4% leczonych jest morfiną), natomiast w grupie BSC leczonych przeciwbólowo jest tylko 2,60% (w tym 0,44% morfiną).” Odsetki pacjentów zostały przeliczone na miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia z wykorzystaniem mediany czasu przeżycia całkowitego. „Łączny miesięczny koszt leczenia wspomagającego oszacowano na [redacted] dla pacjentów stosujących leczenie winfluniną w skojarzeniu z terapią wspomagającą (dla populacji *eligible* i populacji ITT) oraz odpowiednio [redacted] dla populacji *eligible* i populacji ITT dla pacjentów stosujących wyłącznie leczenie wspomagające.”

Tabela 11. Dawkowanie i miesięczny koszt terapii lekami przeciwbólowymi.

Substancja	Dawkowanie	Ilość dawek / miesiąc	Koszt NFZ / miesiąc [PLN]
Paracetamol	500 mg, co 4 godz.	180	[redacted]
Tramadol	100 mg, co 12 godz.	60	[redacted]
Dihydrokodeina	60 mg, co 12 godz.	60	[redacted]
Morfina	od 10 mg, co 8 godz.	90	[redacted]
Fentanyl	1 plaster na 72 godz.	10	[redacted]

Tabela 12. Koszt leczenia winfluniną.

Preparat	Cena netto / mg	Cena brutto dla NFZ / mg	Średnia dawka na pacjenta / miesiąc	Koszt dawki VFL / miesiąc	Koszt podania leku / miesiąc
winflunina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

„W modelu uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w których może znaleźć się pacjent. Każdemu stanowi przyporządkowano przypisane mu koszty oraz prawdopodobieństwa przejść do innych stanów.” Dla ramienia: VFL+BSC uwzględniono takie stany jak *kontrola choroby, progresja, działania niepożądane, przerwanie terapii i zgon.*”

⁴ Przyjęto, iż 1 euro jest równe 3,91 PLN według kursu NBP z dnia 13 maja 2011r.

⁵ Przy założeniu średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie [redacted]

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Kontrola choroby to stan, w którym pacjent uzyskuje częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby. Pacjent może pozostawać w tym stanie do momentu, aż wystąpi progresja choroby lub poważne hematologiczne działania niepożądane (powtarzające się pomimo modyfikacji dawki leku).

Stan *Działania niepożądane* dotyczy wystąpienia poważnych działań niepożądanych, w przypadku ich wystąpienia dawka leku jest obniżana lub następuje przerwanie terapii. Z uwagi na fakt, iż najczęstszym działaniem niepożądanym przy terapii winfluniną jest neutropenia, przyjęto iż prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych hematologicznych działań niepożądanych równe jest prawdopodobieństwu wystąpienia neutropenii w stopniu 3 lub 4.

Przerwanie terapii jest stanem, do którego trafia pacjent, u którego wystąpiły poważne hematologiczne działania niepożądane i pomimo modyfikacji dawki winfluniny konieczne jest przerwanie terapii. Dalsze postępowanie jest analogiczne do schematu leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Progresja oznacza stan, do którego trafia pacjent w wyniku wystąpienia progresji choroby pomimo stosowanego leczenia. W tej sytuacji zostaje przerwane leczenie winfluniną, natomiast leczenie wspomagające jest kontynuowane.

Dla ramienia BSC uwzględniono takie stany jak *kontrola choroby*, *progresja* i *zgon*. „*Kontrola choroby* jest stanem, do którego kwalifikowany jest pacjent z częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilną postacią nowotworu. Pacjent pozostaje w tym stanie do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Progresja choroby dla ramienia BSC oznacza brak skuteczności dotychczasowego postępowania terapeutycznego. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ wdrożenia u części pacjentów chemioterapii paliatywnej.”

Z każdego stanu w modelu pacjent może przejść do stanu *Zgon*. W każdym stanie (poza stanem *Zgon*) założono monitorowanie terapii poprzez wykonywanie badań kontrolnych i porad ambulatoryjnych u specjalisty onkologa przed każdym podaniem winfluniny.

„Dane o skuteczności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej”. Dodatkowe informacje pochodziły z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, informacji od ekspertów i odnalezionych publikacji. Jako główną miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane miesiące życia i miesiące życia w stanie *Kontrola choroby*. Wyniki przedstawiono w postaci zyskanych miesięcy życia ze względu na specyfikę rozważanej jednostki chorobowej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu oszacowano korzystając z rozkładu Weibulla. „Ze względu na brak danych dotyczących przeżycia po przerwaniu terapii w ramieniu VFL+BSC w modelu założono, że będzie ono równe prawdopodobieństwu przeżycia po progresji choroby.” Na podstawie raportów z Centrum Onkologii oszacowano prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworów dróg moczowych (kody rozpoznania C65 – C68) u osób dorosłych w Polsce.”

Zużycie zasobów i koszty jednostkowe odpowiadające praktyce klinicznej w Polsce oraz polskim warunkom ekonomicznym oszacowano na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ, Informatora o lekach Ministerstwa Zdrowia, Indeksu leków portalu Medycyna Praktyczna, Informatora o umowach zawartych przez oddziały wojewódzkie NFZ, ChPL. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu i walidację konwergencji. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową winfluniny. "Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na brak długoterminowych badań klinicznych dotyczących leczenia winfluniną zaawansowanego lub przerzutowego raka TCCU oraz fakt, iż analiza została oparta na jednym badaniu III fazy, Bellmunt 2009.

Tabela 13. Zestawienie danych wykorzystanych w modelu, koszty miesięczne w przeliczeniu na pacjenta, perspektywa NFZ.

Parametr		VFL+BSC	BSC
Koszt leku [PLN]			
Koszt podania leku [PLN]			
Koszt monitorowania terapii [PLN]			
Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]			
Koszt radioterapii paliatywnej [PLN]	Populacja <i>eligible</i>		
	Populacja ITT		
Kosz leczenia bólu [PLN]	Populacja <i>eligible</i>		

	Populacja ITT		
--	---------------	--	--

Przeprowadzono prostą analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową) oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu, natomiast dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego), która miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości (zmiana kilku parametrów analizy równocześnie). W scenariuszu optymistycznym rozważono zmianę następujących parametrów:

- minimalna powierzchnia ciała pacjenta równa 1,6 m²,
- wiek początkowy pacjentów równy 35 lat,
- alternatywna długość czasu trwania terapii,
- stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

W scenariuszu pesymistycznym rozważono zmianę następujących parametrów:

- maksymalna powierzchnia ciała pacjenta równa 1,9 m²,
- wiek początkowy pacjentów równy 86 lat;
- jednakowa wartość mediany przeżycia całkowitego dla obu grup (równa wartości dla BSC) – parametr rozważany tylko dla populacji ITT,
- stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

W analizie wrażliwości przyjęto następujące wartości badanych parametrów:

- minimalna/maksymalna wartości powierzchni ciała pacjenta (odpowiednio: 1,6 m² i 1,9 m²), dodatkowo testowano przyjęcie wartości 1,85 m²
- koszt leczenia działań niepożądanych +/- 10% wartości podstawowej;
- koszt radioterapii paliatywnej +/- 10% wartości podstawowej;
- stosowanie chemioterapii paliatywnej;
- wiek początkowy pacjentów równy 35 lat lub 86 lat
- minimalna/maksymalna wartość mediany przeżycia całkowitego / mediany przeżycia bez progresji;
- założenie mediany czasu trwania terapii równe 9,5 tygodnia;
- jednakowa wartość mediany przeżycia całkowitego dla obu grup, parametr badany tylko dla populacji ITT;
- stopa dyskontowa równa: 5% dla kosztów i efektów, 5% dla kosztów i 0% dla efektów, 0% dla kosztów i efektów.

„Nie odnaleziono analiz ekonomicznych porównujących stosowanie VFL + BSC vs BSC w terapii zaawansowanego lub z przerzutami TCCU po niepowodzeniu leczenia opartego na związkach platyny.” Odnaleziono dwa dokumenty stanowiące ocenę analizy ekonomicznej przedstawionej przez producenta leku, porównującej stosowanie winfluniny z równoczesnym leczeniem wspomagającym z samym leczeniem wspomagającym wykonane dla Wielkiej Brytanii, przez NICE. NICE skrytykował metodologię zastosowaną w przedstawionej analizie. W przedstawionych dokumentach wykonane zostały kalkulacje zakładające jednakowe wartości użyteczności stanów zdrowia rozważanych w modelu (przed progresją choroby i po progresji) dla obydwu analizowanych sposobów terapii. Wartość dla stanu „przed progresją” została oszacowana na podstawie odpowiedzi na jedno z 30 pytań kwestionariusza EORTC zadanych w ostatnim tygodniu terapii aktywnej. Zdaniem NICE nie odzwierciedla to jakości życia pacjenta w całym okresie przed wystąpieniem progresji. Dla stanu „po progresji choroby” wykorzystano dane o użyteczności stanu zdrowia pacjentów z rakiem płuc. Nie podano wyjaśnienia, dlaczego akurat taka grupa pacjentów została wybrana do reprezentowania wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym TCCU po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny, u których pomimo zastosowanego leczenia wystąpiła progresja choroby.

Wyniki analizy ekonomicznej

Populacja eligible

Tabela 14. Zestawienie kosztów i konsekwencji, w przeliczeniu na jednego pacjenta z perspektywy NFZ [PLN].

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Parametr	VFL + BSC	BSC
Koszty: średnia (95% CI) [PLN]		
Koszty leku		
Koszty podania leku		
Koszty monitorowania terapii		
Koszty leczenia działań niepożądanych		
Koszty radioterapii paliatywnej		
Koszty leczenia bólu		
Koszty łączne		
Efekty: średnia (95% CI) [miesiące]		
Miesiące życia	5,021 (0 – 16,616)	3,509 (0 – 12,779)
Miesiące życia w kontroli choroby	3,857 (0 – 14,703)	2,882 (0 – 11,813)

Analiza efektywności kosztów (populacja *eligible*)

Tabela 15. Wyniki analizy efektywności kosztów, populacja *eligible*.

Interwencja	Koszty [PLN]	Różnica w kosztach [PLN]	Efekty – miesiące życia [miesiąc]	Różnica w efektach [miesiąc]	ICER [PLN/miesiąc]
VFL + BSC			5,021	1,512	
BSC			3,509		
Interwencja	Koszty [PLN]	Różnica w kosztach [PLN]	Efekty – miesiące życia w kontroli choroby [miesiąc]	Różnica w efektach [miesiąc]	ICER [PLN/miesiąc]
VFL + BSC			3,857	0,975	
BSC			2,882		

Koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia przy zastąpieniu samego leczenia wspomagającego terapią z zastosowaniem winfluniny z równoczesnym leczeniem wspomagającym wynosi [redacted]. Z kolei koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie Kontrola choroby przy zastąpieniu leczenia wspomagającego terapią z zastosowaniem winfluniny z równoczesnym leczeniem wspomagającym wynosi [redacted].

Analiza wrażliwości (populacja *eligible*)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyżeń ($\pm 11\%$). Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej odnotowano dla czasu trwania terapii wynoszącego [redacted], wartość ICER zmniejszyła się o [redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

Analiza scenariuszy skrajnych (populacja *eligible*)

Tabela 16. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, populacja *eligible*.

Interwencja	Koszty [PLN]	Różnica w kosztach [PLN]	Efekty – miesiące życia [miesiąc]	Różnica w efektach [miesiąc]	ICER [PLN/miesiąc]
Scenariusz optymistyczny					
VFL + BSC			5,125	1,555	
BSC			3,571		
Scenariusz pesymistyczny					
VFL + BSC			4,774	1,404	
BSC			3,370		

W scenariuszu optymistycznym wartość inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność zmniejszyła się o [redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej, z kolei w scenariuszu pesymistycznym odnotowano wzrost o [redacted] wartości współczynnika ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Populacja ITT

Tabela 17. Zestawienie kosztów i konsekwencji, populacja ITT, w przeliczeniu na jednego pacjenta z perspektywy NFZ [PLN].

	VFL + BSC	BSC
Koszty: średnia (95% CI) [PLN]		
Koszty leku		
Koszty podania leku		
Koszty monitorowania terapii		
Koszty leczenia działań niepożądanych		
Koszty radioterapii paliatywnej		
Koszty leczenia bólu		
Koszty łączne		
Efekty: średnia (95% CI) [miesiące]		
Miesiące życia	5,741 (0 – 16,616)	4,258 (0 – 13,742)
Miesiące życia w kontroli choroby	4,415 (0 – 15,661)	3,494 (0 – 12,779)

Analiza efektywności kosztów (populacja ITT)

Tabela 18. Wyniki analizy efektywności kosztów, populacja ITT.

Interwencja	Koszty [PLN]	Różnica w kosztach [PLN]	Efekty – miesiące życia [miesiąc]	Różnica w efektach [miesiąc]	ICER [PLN/miesiąc]
VFL + BSC			5,741	1,484	
BSC			4,258		
Interwencja	Koszty [PLN]	Różnica w kosztach [PLN]	Efekty – miesiące życia w kontroli choroby [miesiąc]	Różnica w efektach [miesiąc]	ICER [PLN/miesiąc]
VFL + BSC			4,415	0,921	
BSC			3,494		

Koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia przy zastąpieniu samego leczenia wspomagającego terapią z zastosowaniem winfluniny z równoczesnym leczeniem wspomagającym wynosi [redacted]. Z kolei koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie Kontrola choroby przy zastąpieniu leczenia wspomagającego terapią z zastosowaniem winfluniny z równoczesnym leczeniem wspomagającym wynosi [redacted].

Analiza wrażliwości (populacja ITT)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyżeń ($\pm 11\%$). Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej odnotowano przy uwzględnieniu mediany czasu trwania leczenia, wartość ICER (uwzględniająca koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia) zmniejszyła się o [redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej. Z kolei przyjęcie jednakowej wartości mediany czasu przeżycia całkowitego dla obu porównywanych grup powoduje wzrost wartości współczynnika ICER o [redacted] (odpowiednio przy założeniu mediany przeżycia całkowitego dla BSC/VFL+BSC, ICER uwzględniający koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia) oraz o [redacted] (ICER uwzględniającego koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie Kontrola choroby) w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

Analiza scenariuszy skrajnych (populacja ITT)

Tabela 19. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, populacja ITT.

Interwencja	Koszty [PLN]	Różnica w kosztach [PLN]	Efekty – miesiące życia [miesiąc]	Różnica w efektach [miesiąc]	ICER [PLN/miesiąc]
Scenariusz optymistyczny					
VFL + BSC			5,741	1,484	
BSC			4,258		

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Scenariusz pesymistyczny					
VFL + BSC			5,183	1,092	
BSC			4,091		

W scenariuszu optymistycznym wartość inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność zmniejszyła się o [REDACTED] w stosunku do wyniku analizy podstawowej, z kolei w scenariuszu pesymistycznym odnotowano wzrost o [REDACTED] wartości współczynnika ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

Źródło: AW-22

6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny

Celem analizy była ocena zasadności finansowania winfluniny (nazwa handlowa Javlor®) we wlewie dożylnym w drugiej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii pochodnymi platyny w ramach programu terapeutycznego. W analizie przytoczono dane z analizy wpływu na budżet (oszacowanie wielkości populacji), analizy efektywności klinicznej (wyniki dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa winfluniny) a także podano informacje odnoszące się do oceny innowacyjności terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej winfluniny, m.in.: „Javlor® jako jedyny lek stosowany w powyższym wskazaniu⁶ ma opublikowane badanie III fazy, w którym udowodniono wpływ na przeżycie pacjentów w populacjach *per protocol* i *eligible patients*, osiągając istotne statystycznie wyniki dla Javloru® vs BSC”.

„Łączny koszt leczenia pacjenta, przy założeniu mediany czasu do progresji choroby oraz mediany czasu całkowitego przeżycia oszacowano na [REDACTED]. Koszty te uwzględniają zarówno koszt leku brutto, jak i koszt kwalifikacji do leczenia, koszty podania leku, leczenia działań niepożądanych oraz koszt leczenia wspomagającego” i zostały przedstawione osobno w analizie wpływu na budżet.

Przedstawiono również ocenę niepewności oszacowań i stwierdzono, że największy wpływ ma na nią jakość włączonych badań do oceny efektywności klinicznej, nieznaną długość stosowania winfluniny przez poszczególnych pacjentów, średnia powierzchnia ciała pacjentów determinująca wielkość dawki, trudność wyznaczenia pozostałych kosztów związanych z leczeniem winfluniną z uwagi na brak jednolitych schematów (leczenie wspomagające, leczenie działań niepożądanych).

Za ograniczenie opracowania dotyczącego uzasadnienia ceny uznano brak uwzględnienia informacji na temat ewentualnych umów podziału ryzyka obowiązujących w innych krajach, brak odniesienia ceny winfluniny do specyfiki każdego z krajów, np. cen innych leków w tych krajach.



⁶ do stosowania w monoterapii w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego TCCU po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny.

AW-21

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Zgodność z wytycznymi

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Niezgodność z wytycznymi AOTM odnotowano przy ocenie dwóch kryteriów: nie przedstawiono wpływu rozważanej technologii na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych i na aspekty społeczne.

Ograniczenia analizy podane przez autorów

- założenie czasu przeżycia pacjentów leczonych aktualnie za badaniem Bellmunt 2009 powoduje nieznaczne [REDACTED] kosztów, z uwagi na fakt, iż prawdopodobnie mediana przeżycia całkowitego będzie [REDACTED], więc koszty leczenia będą ponoszone przez odpowiednio [REDACTED] czas;
- niepewność oszacowania pozostałych kosztów leczenia związana z indywidualnymi sytuacjami klinicznymi i różnymi schematami leczenia;
- „dla określania czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego w badaniu Bellmunt 2009 posłużono się medianą, a nie wartością średnią. W przypadku mediany nawet olbrzymie zmiany skrajnych obserwacji nie wpływają na jej wartość, co zwiększa niepewność oszacowań.”
- „w ramach analizy wrażliwości nie rozważano innej niż przedstawiona mediany przeżycia całkowitego oraz mediany czasu do wystąpienia progresji choroby. Założenie to wynika z braku innych niż badanie Bellmunt 2009 wiarygodnych źródeł informacji.”
- „zastosowanie podejścia konserwatywnego i przyjęcie na potrzeby analizy podstawowej liczby 5 cykli może prowadzić do [REDACTED] prognozowanych kosztów płatnika publicznego w scenariuszu nowym”
- niektóre dane pochodzące z opinii ekspertów mogą wynikać z subiektywnej opinii klinicysty i być obciążone pewną niedokładnością. Źródło: AW-20, 23

6.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.2.1. Informacje z raportu

Celem analizy było „oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych winfluniny w drugiej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii pochodnymi platyny, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ), przy uwzględnieniu specyficznych instrumentów podziału ryzyka.”

Założenia: „Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym.” Uwzględniona populacja obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych (nowotwory pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczek nerkowych i nerkowej cewki nerkowej - kody C65-C68 wg ICD-10) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny. W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- aktualny, uwzględniający finansowanie winfluniny w ramach chemioterapii niestandardowej i stosowanie leczenia wspomagającego;

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

- nowy, w którym rozważano sytuację, że winflunina będzie finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w drugiej linii leczenia zaawansowanego / przerzutowego raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii pochodnymi platyny. W scenariuszu tym uwzględniono także wydatki na leczenie wspomagające.

Dostępne dane dotyczące zapadalności na nowotwory dróg moczowych do roku 2008 (wg Krajowej Bazy Danych Nowotworowych) ekstrapolowano na lata 2012-2016 na podstawie dotychczasowego trendu za pomocą funkcji regresji liniowej. Wielkość populacji spełniająca kryteria włączenia do proponowanego TPZ oszacowana została w oparciu o dane literaturowe i opinie trzech ekspertów (Tabela 20). Założono, iż włączanie do programu terapeutycznego pacjentów kwalifikujących się do terapii winfluniną odbywać się będzie stopniowo, w pierwszym roku odsetek pacjentów włączanych do PT wyniesie [REDACTED], w kolejnych latach\ będzie wzrastał i osiągnie w roku 2015 plateau na poziomie [REDACTED]. Założono, że część pacjentów [REDACTED] nie podejmie terapii. Liczbę chorych leczonych obecnie winfluniną określono na podstawie danych sprzedażowych produktu i założeń autorów. Założono, iż pacjenci włączeni do TPC będą otrzymywać średnio 5 cykli leczenia. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie związane z drugą linią terapii (koszty leków i ich podania, leczenia wspomagającego, kwalifikacji do programu, leczenia działań niepożądanych – nudności, wymioty, zaparcia, anemia, trombocytopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz koszty monitorowania). Nie oszacowano kosztu związanego z dalszym leczeniem pacjentów po niepowodzeniu / nietolerancji terapii drugiej linii. Częstość występowania działań niepożądanych, stosowanie leczenia wspomagającego, medianę czasu do wystąpienia progresji choroby i medianę całkowitego przeżycia przyjęto w oparciu o badanie kliniczne Bellmunt 2009. Koszty poszczególnych procedur medycznych oraz częstość ich wykonywania uzyskano na podstawie analizy efektywności kosztów. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Walidacja zewnętrzna modelu nie została przeprowadzona z uwagi na brak długoterminowych badań klinicznych dotyczących leczenia winfluniną zaawansowanego lub przerzutowego TCCU oraz fakt, iż analiza została oparta na jednym badaniu Bellmunt 2009.

Tabela 20. Oszacowana liczba chorych z zaawansowanym TCC w latach 2012-2016 kwalifikująca się do leczenia / leczona VFL.

Rok	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba chorych kwalifikujących się do TPZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych leczonych w ramach TPZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia niestandardowa (scenariusz aktualny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Autorzy przedstawili dokładne kryteria włączenia / wykluczenia do proponowanego programu oparte o kryteria kwalifikacji w badaniu Bellmunt 2009, informacje w Charakterystyce Produktu Leczniczego Javlor®, i konsultacje z ekspertami klinicznymi ([REDACTED]).

Tabela 21. Przeciętne koszty leczenia uwzględnione w scenariuszach analizy wpływu na budżet.

Finansowanie	Dawka/pa cjenta	Cena brutto za 1mg*	Koszt leku / cykl	Średnia liczba cykli	Przeciętny koszt / pacjenta	Koszt podania
Chemioterapia niestandardowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Program terapeutyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* [REDACTED]

** [REDACTED]

Tabela 22. Pozostałe koszty wspólne dla obu scenariuszy.

Procedura	Schemat leczenia	Koszt miesięczny	Przeciętny koszt na pacjenta
Kwalifikacja do leczenia	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie wspomagające	VFL + BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
	BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie działań niepożądanych	VFL + BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
	BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	VFL + BSC	[REDACTED]	[REDACTED]

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

	BSC		
--	-----	--	--

* W obliczeniach wykorzystano mediany przeżycia z badania Bellmunt 2009

Dodatkowo przedstawiono propozycję umowy podziału ryzyka, związanego z podjęciem pozytywnej decyzji odnośnie finansowania leku Javlor (winflunina) w leczeniu II linii terapii zaawansowanego / przerzutowego raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych, pomiędzy płatnikiem publicznym oraz podmiotem odpowiedzialnym.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości rozważono możliwe zmiany najistotniejszych oraz najbardziej niepewnych parametrów, które mogą wpływać na wyniki końcowe, przyjęto następujące wartości badanych parametrów:

- Liczba pacjentów włączanych do TP / przeciętna powierzchnia ciała pacjenta: +/- 5% wartości podstawowej;
- Przeciętna dawka preparatu Javlor / koszty leczenia działań niepożądanych / koszty leczenia wspomagającego +/- 10% wartości podstawowej;
- Liczba cykli leczenia winfluniną (mediana): 4,3

Przeprowadzono także wielokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą wariant maksymalny i minimalny parametrów testowanych w analizie jednokierunkowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 23. Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym i nowym w latach 2012-2016.

Rok	Uwzględnione	Scenariusz aktualny			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne [zł]
		VFL + BSC	BSC	Razem	VFL + BSC	BSC	Razem	
2012	Populacja							
	Koszty leku [zł]							
	Pozostałe koszty [zł]							
	Razem [zł]							
2013	Populacja							
	Koszty leku [zł]							
	Pozostałe koszty [zł]							
	Razem [zł]							
2014	Populacja							
	Koszty leku [zł]							
	Pozostałe koszty [zł]							
	Razem [zł]							
2015	Populacja							
	Koszty leku [zł]							
	Pozostałe koszty [zł]							
	Razem [zł]							
2016	Populacja							

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Rok	Uwzględnione	Scenariusz aktualny			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne [zł]
		VFL + BSC	BSC	Razem	VFL + BSC	BSC	Razem	
	Koszty leku [zł]							
	Pozostałe koszty [zł]							
	Razem [zł]							

W przypadku finansowania winfluniny w ramach chemioterapii niestandardowej, szacowane całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosłyby od [redacted] w 2012 roku do [redacted] w 2016 roku. W scenariuszu nowym, uwzględniającym program terapeutyczny wydatki te wyniosły [redacted] w 2012 roku oraz [redacted] w 2016 roku. Uruchomienie programu terapeutycznego wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [redacted] w 2012 roku oraz [redacted] w 2016 roku.

Analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyleń. Największy wpływ na wynik analizy odnotowano przy założeniu długości terapii winfluniną równej przeżyciu bez progresji (4,3 cykle): wydatki inkrementalne [redacted] o [redacted]. Zmiana wielkości dawki leku spowodowała zmianę wyniku inkrementalnego o [redacted]. Założenie pozostałych parametrów powodowało zmianę wydatków inkrementalnych o maksymalnie [redacted].

Z kolei uwzględnienie założeń wariantu minimalnego spowodowałoby [redacted] wydatków inkrementalnych o [redacted], natomiast przyjęcie wariantu maksymalnego wiązałoby się ze [redacted] wydatków inkrementalnych o [redacted].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

6.3.2.2. Informacje z innych źródeł

Dane NFZ

Tabela 25. Wartość refundacji preparatu Javlor i liczba zgód według rozpoznań ICD-10 w latach 2010-2011.

Rok	Kod rozpoznania według ICD-10	Kwota refundacji [PLN]	Liczba pacjentów
2010	C67	571,3 tys.	7
	C67.0	536,8 tys.	4
	C67.2	223,4 tys.	2
	C.67.8	712,7 tys.	5
	C.67.9	1 220,3 tys.	9
	Ogółem	3 364,4 tys.	27
2011	C65	715,3 tys.	4
	C67	1 024,8 tys.	10
	C67.0	350,3 tys.	2
	C.67.2	357,2 tys.	4
	C.67.8	728,7 tys.	6
	C.67.9	2 610,6 tys.	15
	Ogółem	5 787,2 tys.	41

Źródło: AW-24

6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Aspekty etyczne:

„Sytuacja chorych, u których terapia z zastosowaniem pochodnych platyny okazała się nieskuteczna, jest bardzo trudna ze względu na brak opcji terapeutycznej o udowodnionej skuteczności klinicznej. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie solami platyny najczęściej kwalifikowani są obecnie do opieki paliatywnej. Finansowanie leku Javlor® ze środków publicznych umożliwi wykorzystanie w praktyce klinicznej tej jedynej opcji terapeutycznej o udowodnionej skuteczności. Wyniki uzyskane dla leku Javlor® charakteryzują się najwyższym stopniem wiarygodności jaki dotychczas uzyskano dla substancji stosowanych w terapii pacjentów z nowotworem przejściowokomórkowym dróg moczowych. Na podstawie dostarczonych dowodów Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że stosowanie leku Javlor® u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny daje przewagę korzyści nad ryzykiem zdrowotnym.

W przypadku zaawansowanego lub przerzutowego TCCU, z nawrotem po leczeniu schematami opartymi na pochodnych platyny, brak jest skutecznej opcji leczenia lub standardu postępowania. Stąd też niewiele jest danych dotyczących leczenia pacjentów po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu, opartego na pochodnych platyny. Jednym z głównych powodów jest fakt, że u pacjentów z postępem choroby po pierwszej linii terapii często występuje znaczne pogorszenie stanu sprawności i / lub funkcji nerek, co uniemożliwia ich udział w badaniach klinicznych, a nawet podawanie chemioterapii systemowej poza kontekstem badania klinicznego.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzić należy, że rozpatrywana w raporcie populacja chorych może obecnie otrzymać jedynie terapię paliatywną, bez jakiegokolwiek szansy na wyleczenie. Przy czym zdecydowana większość pacjentów nie będzie w stanie samodzielnie sfinansować kosztownych terapii przeciwnowotworowych.” AW-21

7. Podsumowanie

7.1. Przestanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Brak.

7.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich



7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza skuteczności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego

- winflunina z jednoczesnym leczeniem wspomagającym (VFL+BSC) w porównaniu z leczeniem wspomagającym stosowanym samodzielnie (BSC) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny

Do analizy włączono jedno badanie typu RCT, w którym odnotowano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami pod kątem oceny przeżycia całkowitego, dla populacji *per protocol* HR=0,75 (95% CI: 0,59; 0,96) i *eligible patients* HR=0,78 (95% CI: 0,61; 0,99) na korzyść VFL + BSC. W przypadku populacji

ITT nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny tego punktu końcowego. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano również w odniesieniu do oceny przeżycia wolnego od progresji dla populacji ITT: według oceny badaczy: HR=0,58 (95% CI: 0,47; 0,73) i według oceny niezależnych ekspertów: HR=0,68 (95% CI: 0,54; 0,86). Odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła w zależności od uwzględnionej w obliczeniach populacji pacjentów u 8,6-13,0% pacjentów leczonych VFL+BSC i odpowiednio u 0% pacjentów leczonych BSC. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 8,6% pacjentów leczonych VFL+BSC i 0% pacjentów leczonych BSC (populacja *evaluable patients*). Również w przypadku oceny przeżycia całkowitego dla populacji ITT i *eligible patients* za pomocą analizy wieloczynnikowej uzyskano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami dla wszystkich uwzględnionych parametrów.

Mediana czasu od randomizacji do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w populacji ITT wyniosła 2,1 miesiąca w grupie VFL + BSC, natomiast mediana długości czasu jej trwania wyniosła 7,4 miesiąca.

Dodatkowo oceniono odpowiedź na leczenie za pomocą parametrów zdefiniowanych w wytycznych RECIST. Ocenę całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej dwa cykle leczenia oraz dokonano u nich przynajmniej jednego pomiaru zmian nowotworowych po dwóch cyklach leczenia z użyciem tych samych technik, przy pomocy których dokonano u nich pomiarów początkowych (*evaluable patients*). Zarówno w przypadku odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badaczy jak i przez niezależnych ekspertów odnotowano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia stabilizacji i częściowej odpowiedzi na leczenie (na korzyść VFL+BSC) lub progresji choroby (na niekorzyść VFL+BSC). Także ryzyko wystąpienia kontroli choroby zdefiniowanej jako suma pacjentów, u których zanotowano częściową odpowiedź na leczenie oraz pacjentów ze stabilizacją choroby (populacja ITT) było znamienne większe w grupie VFL+BSC w porównaniu z grupą BSC.

Ocena skuteczności leczenia winfluniną dokonana została przez samych badaczy, oraz dodatkowo przez niezależny panel ekspertów. Według niezależnego panelu ekspertów mediana czasu trwania kontroli choroby wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów wyniosła 5,7 (95% CI: 5,0; 6,3) miesiąca w grupie VFL+BSC oraz 4,2 (95% CI: 3,8; 4,9) miesiąca w grupie BSC. Według badaczy mediana czasu kontroli choroby wynosiła 5,4 (95% CI: 4,6; 5,9) miesiąca w grupie pacjentów poddanych terapii winfluniną oraz 4,2 (95% CI: 3,0; 5,0) miesiąca w grupie kontrolnej.

Ponadto pacjenci włączeni do badania zostali poddani ocenie jakości życia przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ – C30. Ocenę jakości życia przeprowadzono dla 4 okresów obserwacji: po 3, 6, 12 oraz 18 tygodniach leczenia VFL + BSC vs BSC. Po 3 tygodniach obserwacji różnicę znamienne statystycznie odnotowano w odniesieniu do oceny zdolności do wykonywania czynności codziennych na korzyść VFL + BSC, ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia na niekorzyść VFL + BSC, zmęczenia, zapaść i utraty apetytu (na korzyść VFL + BSC). W przypadku pozostałych okresów leczenia (6, 12 oraz 18 tyg.) nie wykazano znamienych statystycznie różnic średnich zmian, pomiędzy analizowanymi grupami terapii VFL + BSC oraz BSC w żadnej z analizowanych składowych skali EORTC-QLQ-C30.

Do oceny korzyści klinicznej terapii w analizowanej populacji pacjentów wzięto pod uwagę: stan ogólny pacjenta (skala WHO), wagę, nasilenie bólu oraz częstość radioterapii paliatywnej. Każdy ze składowych parametrów był oceniany na początku badania oraz po każdym cyklu leczenia. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania, u 9,4% chorych przydzielonych do grupy VFL + BSC oraz 7,6% pacjentów w grupie BSC odnotowano korzyść kliniczną. Różnica w korzyści klinicznej pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie ($p=0,6066$). Statystycznie istotna różnica wystąpiła natomiast w ilości zastosowanych cykli radioterapii paliatywnej. W grupie poddanej leczeniu wspomagającemu radioterapię paliatywną zastosowano u 23,9% pacjentów, natomiast w grupie VFL + BSC tylko 4% pacjentów zostało poddanych tej interwencji.

- **Winflunina u chorych na raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii zawierającej sole platyny**

Do analizy włączono dwa badania kliniczne bez grupy kontrolnej. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI: 6,8; 9,6) w badaniu Vaughn 2009 oraz 6,6 miesiąca (95% CI: 4,8; 7,6) w badaniu Culine 2006. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła w tych badaniach

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

odpowiednio 2,8 miesiąca (95% CI: 2,6; 3,8) oraz 3,0 miesiąca (95% CI: 2,4; 3,8). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie oceniana w badaniu Culine 2006 wyniosła 9,1 miesiąca (95% CI: 4,2; 15,0). Odpowiedź na leczenie ogółem w badaniach wystąpiła u 9-15% pacjentów, całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 0-1% pacjentów; częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 9-18% pacjentów; stabilizacja choroby wystąpiła u 42-49% pacjentów; progresję choroby u 28-33% pacjentów; kontrolę choroby u 34% pacjentów, brak oszacowania odpowiedzi u 6% pacjentów.

W badaniu Culine 2006 11 pacjentów (22%) odniosło korzyść w postaci poprawy statusu sprawności ogólnej mierzonej w skali Karnofsky'ego (skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii). Brak zmian w ocenie statusu ogólnego odnotowano u 27 (53%) pacjentów, natomiast pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej u 10 (20%) pacjentów.

Bezpieczeństwo

- **Winflunina z jednoczesnym leczeniem wspomagającym w porównaniu z leczeniem wspomagającym stosowanym samodzielnie u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny**

Na podstawie jednego badania typu RCT stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do szansy wystąpienia:

- zgonu (na korzyść VFL+BSC),
- utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby, nudności, wymiotów, zapalenia śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, zaparcie, mialgii, łysienia, reakcji skórnych w miejscu iniekcji, anemii, neutropenii, trombocytopenii, gorączki neutropenicznej oraz działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 skali National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – zaparcie, anemii, neutropenii, trombocytopenii, gorączki neutropeniczna (na niekorzyść VFL+BSC).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych (zmęczenie, ból brzucha, zapalenie nerwów czuciowych i działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 skali National Cancer Institute Common Toxicity Criteria: zmęczenia, nudności, wymiotów, zapalenia śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, bólu brzucha, mialgii, zapalenia nerwów czuciowych, reakcji skórnej w miejscu iniekcji) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

- **Winflunina u chorych na raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii zawierającej sole platyny**

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ogółem) w badaniu Vaughn 2009 były: anemia (97%), leukopenia (87%), neutropenia (82%), zaparcia (64%), trombocytopenia (61%), zmęczenie (60%), mdłości (45%), działania niepożądane w miejscu iniekcji (36%). Wśród działań niepożądanych o nasileniu III/IV stopnia najczęściej występowały: neutropenia (58%), leukopenia (49%), zaparcie (17%) i anemia (16%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ogółem) w badaniu Culine 2006 były: anemia (90%), leukopenia (84%), neutropenia (82%), zmęczenie (67%), zaparcia (65%), trombocytopenia (43%), łysienie (39%), ból brzucha i mdłości (37%), zapalenie jamy ustnej (33%). Wśród działań niepożądanych o nasileniu III stopnia najczęściej występowały: neutropenia (31%) i leukopenia (28%), natomiast w przypadku działań niepożądanych o nasileniu IV stopnia najczęściej występowała neutropenia (35%) i leukopenia (18%).

Wyniki analizy ekonomicznej

Populacja eligible

Koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł [REDACTED]. Z kolei koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie „kontrola choroby„ przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł [REDACTED].

w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyłeń [REDAKTOWANE]. Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej odnotowano dla czasu trwania terapii wynoszącego [REDAKTOWANE] tygodnia, wartość ICER [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

W scenariuszu optymistycznym wartość inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność [REDAKTOWANE] się o [REDAKTOWANE] w stosunku do wyniku analizy podstawowej, z kolei w scenariuszu pesymistycznym odnotowano [REDAKTOWANE] wartości ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

Populacja ITT

Koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł [REDAKTOWANE]. Z kolei koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie Kontrola choroby przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł [REDAKTOWANE]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyłeń [REDAKTOWANE]. Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej odnotowano przy uwzględnieniu mediany czasu trwania leczenia, wartość ICER (uwzględniający koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia) [REDAKTOWANE] w stosunku do wyniku analizy podstawowej. Z kolei przyjęcie jednakowej wartości mediany czasu przeżycia całkowitego dla obu porównywanych grup powoduje [REDAKTOWANE] wartości współczynnika ICER o [REDAKTOWANE] (odpowiednio przy założeniu mediany przeżycia całkowitego dla BSC/VFL+BSC, ICER uwzględniający koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia) oraz o [REDAKTOWANE] (ICER uwzględniający koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie Kontrola choroby) w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

W scenariuszu optymistycznym wartość inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] w stosunku do wyniku analizy podstawowej, z kolei w scenariuszu pesymistycznym odnotowano [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] wartości współczynnika ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet

W przypadku finansowania winfluniny w ramach chemioterapii niestandardowej, szacowane całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosły od [REDAKTOWANE] w 2012 roku do [REDAKTOWANE] w 2016 roku. W scenariuszu nowym, uwzględniającym program terapeutyczny wydatki te wyniosły [REDAKTOWANE] w 2012 roku oraz [REDAKTOWANE] w 2016 roku. Uruchomienie programu terapeutycznego wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] w 2012 roku oraz [REDAKTOWANE] w 2016 roku.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyłeń. Największy wpływ na wynik analizy odnotowano przy założeniu długości terapii winfluniną równej przeżyciu bez progresji (4,3 cykli): wydatki inkrementalne [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE]. Zmiana wielkości dawki leku spowodowała zmianę wyniku inkrementalnego o [REDAKTOWANE] założenie pozostałych parametrów powodowało zmianę wydatków inkrementalnych o maksymalnie [REDAKTOWANE]

Z kolei uwzględnienie założeń wariantu minimalnego spowodowałoby [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych o [REDAKTOWANE], natomiast przyjęcie wariantu maksymalnego wiązałoby się ze [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych o [REDAKTOWANE]

Dane NFZ

Wartość refundacji preparatu Javlor według danych udostępnionych przez NFZ wyniosła odpowiednio dla rozpoznań ICD-10: C65-C68 w roku 2010: 3,4 mln PLN (27 pacjentów), w roku 2011 5,8 mln PLN (41 pacjentów).

8. Załączniki

- AW-1. Zlecenie MZ, pismo znak: MZ-PLE-460-8365-393/GB/11 z dnia 3 marca 2011r.
- AW-2. ██████████, Analiza problemu decyzyjnego winfluniny (Javlor®) w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny, ██████████ 2011.
- AW-3. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, pod red. prof. dr hab. A. Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010.
- AW-4. Nowotwory układu moczowo-płciowego, A. Stelmach, A. Borówka, Aktualizacja 22.04.2010.
- AW-5. Wytyczne dotyczące raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę właściwą oraz raka uogólnionego. Stenzl i in. Opracowanie polskie EAU 2011.
- AW-6. M. Izdebska, A. Grzanka, M. Ostrowski, Kosmos, T. 54, 2005, Nr 2–3 (267–268), Strony 213–220.
██████████
- AW-8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Javlor (winflunina).
- AW-9. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011.
- AW-10. NICE marzec 2011, Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic TCCU.
- AW-11. New drugs, Vinflunine Javlor (Pierre Fabre Medicament) vials containing 50 mg/2 mL, 100 mg/4 mL or 250 mg/10 mL Australian Prescriber Vol 34, Number 4, August 2011.
- AW-12. Rev Prescrire June 2010, 30 (320) 415-1/415-3; Vinflunine – no benefit for bladder cancer patients despite statistical manipulation.
- AW-13. Vinflunine (Javlor) for transitional cell carcinoma of the urothelial tract – second line, National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, kwiecień 2009.
- AW-14. Haute Autorité de Santé (HAS) 16 grudzień 2009.
- AW-15. ██████████, Analiza efektywności klinicznej winfluniny (Javlor®) w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii solami platyny ██████████ 2011.
- AW-16. Refundacja Czechy, <http://www.sukl.cz>.
- AW-17. Refundacja Dania, <http://www.medicinpriser.dk>.
- AW-18. Refundacja Finlandia, http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication.
- AW-19. Refundacja Słowacja, <http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databazeregistrovanych-liekov>.
- AW-20. Zgodność z wytycznymi Javlor (winflunina).
- AW-21. ██████████, Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny leku Javlor® w II linii terapii raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem soli platyny, ██████████ lipiec 2011.
- AW-22. ██████████, Analiza efektywności kosztów refundacji preparatu Javlor® w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego przejściowokomórkowego raka dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego na pochodnych platyny ██████████ 2011.
- AW-23. ██████████, Analiza finansowa obejmująca propozycję rabatową oraz propozycję podziału ryzyka dla leku Javlor® (winflunina) w II linii terapii raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem soli platyny, ██████████ lipiec 2011.
- AW-24. Dane przekazane przez NFZ, pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0270/W25324/JSA z dnia 6 października 2011r.
- AW-25. Protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych dla preparatu Javlor; z dnia 15.11.2011r.
- AW-26. S. Culine i in. British Journal of Cancer (2006) 94, 1395 – 1401.
- AW-27. J. Bellmunt i in., J Clin Oncol 27. 2009 by American Society of Clinical Oncology.
- AW-28. D. J. Vaughn i in.; Cancer 2009;115:4110–7. 2009 American Cancer Society.
██████████