



## Rekomendacja nr 85/ 2011

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r.

#### **w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”**

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „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.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „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.

Przegląd systematyczny dla omawianej terapii opiera się na danych pochodzących z jednej próby klinicznej oraz dwóch badaniach bez grupy kontrolnej o niższej wiarygodności. Z przedstawionego badania klinicznego z randomizacją, w którym winfluninę w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym porównywano z samym leczeniem wspomagającym możemy wnioskować, iż dla populacji ITT (*intention-to-treat*, wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego<sup>2</sup>.

Przeprowadzona ocena jakości życia po 6, 12 oraz 18 tygodniach nie wykazała znamienych statystycznie różnic średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapii. Również przy ocenie korzyści klinicznej terapii w analizowanej populacji pacjentów (w której brano pod uwagę: stan ogólny pacjenta, wagę, nasilenie bólu oraz częstość radioterapii paliatywnej), różnica w korzyści klinicznej pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

Terapia z udziałem winfluniny charakteryzuje się również licznymi działaniami niepożądanymi, do najczęściej których należą: neutropenia (80%), leukopenia (85%) i anemia (93%)<sup>2</sup>.



## Problem zdrowotny

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. Najczęstszym objawem raka pęcherza moczowego jest krwimocz. Każdy epizod krwimoczu lub długotrwałe dolegliwości o charakterze podrażnienia dolnych dróg moczowych w przypadku ujemnego wyniku posiewu moczu są bezwzględny wskazaniem do dalszej diagnostyki<sup>2</sup>.

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. 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.

Jedyną skuteczną metodą jest leczenie chirurgiczne. W przypadku zmian powierzchniowych (rak śródnabłonkowy (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 cisplatiną)<sup>2</sup>.

Według szacunków eksperta klinicznego program zdrowotny obejmujący pacjentów w ramach II linii leczenia zaawansowanego raka przejściowo-komórkowego pęcherza moczowego może dotyczyć około 300 chorych rocznie w Polsce (wartość określona na podstawie wskaźników epidemiologicznych i struktury pierwotnego zaawansowania oraz częstości występowania przeciwwskazań do stosowania chemioterapii drugiej linii). Dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny wskazują na 700 pacjentów kwalifikujących się do terapii.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2010 r. preparatem Javlor leczonych było 28 pacjentów, a w 2011 r. 42 pacjentów<sup>2</sup>.

## Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

W Polsce druga linia leczenia chorych na zaawansowanego raka przejściowokomórkowego pęcherza moczowego polega na stosowaniu chemioterapii z udziałem gemcytabiny lub paklitakselu (niewielka grupa chorych), a u większości chorych stosowane jest jedynie objawowe postępowanie.<sup>2</sup>

Zgodnie z „Zaleceniami postępowania w nowotworach złośliwych układu moczowo-płciowego”<sup>4</sup>, kryterium wyboru metody leczenia stanowi stopień zaawansowania guza (T) i stopień jego złośliwości w kategorii G:

- zmiany Ta–T1 to guzy powierzchniowe; leczenie będzie ukierunkowane na zapobieganie nawrotom i progresji choroby;
- guzy T1 G3 są obciążone 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/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie) powinni być kwalifikowani wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności (0–1 według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia- WHO) pod warunkiem ustąpienia objawów toksyczności wcześniejszej chemioterapii i/lub radioterapii.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Javlor (winflunina) należy do grupy farmakoterapeutycznej: alkaloidy Vinca i analogi, kod ATC: L01CA05. Wskazany jest w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny.

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. Zalecane dawkowanie - 320 mg/m<sup>2</sup> winfluniny we wlewie dożylnym trwającym 20 minut, co 3 tygodnie.

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

### Efektywność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, w którym winfluniną (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.

W RCT mediana czasu trwania leczenia wynosiła w grupie z winfluniną 9,5 tygodnia, a w grupie kontrolnej 9,4 tygodni. Wyniki terapii zostały przedstawione dla czterech populacji pacjentów w przypadku oceny różnych punktów końcowych:

- populacji ITT (*intention-to-treat*): wszyscy pacjenci (370 osób) poddani procesowi randomizacji;
- populacji *eligible patients*: wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji z wykluczeniem 13 (*ineligible*), u których stwierdzono wystąpienie odstępstw od protokołu;
- populacji *per protocol*: pacjenci kwalifikujący się do leczenia, poddawani terapii w grupach, w których byli rzeczywiście leczeni;
- populacji *evaluable patients*: pacjenci, którzy mogli zostać poddani ocenie odpowiedzi na leczenie.

Należy podkreślić fakt, iż wyniki, w których nie zachowana jest reguła ITT mogą skutkować przeszacowaniem lub niedoszacowaniem otrzymanych wyników. Ponadto pacjenci włączani do badania charakteryzowali się dobrym stanem ogólnym - status 0 lub 1 w skali sprawności ECOG.

W badaniu 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. 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*).

Oceniono również 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. 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).

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. 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, 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.

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.

W włączonych do analizy dwóch badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI: 6,8; 9,6) oraz 6,6 miesiąca (95% CI: 4,8; 7,6). 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.) Odpowiedź na leczenie ogółem 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.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocenę bezpieczeństwa winfluniny przeprowadzono na podstawie badań włączonych do przeglądu oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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 (na niekorzyść VFL+BSC), statystycznie pomiędzy grupami.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ogółem) w badaniach bez grupy kontrolnej były: anemia (90-97%), leukopenia (84-87%), neutropenia (82%), zaparcia (64-65%), trombocytopenia (43-61%).

Wśród działań niepożądanych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego<sup>3</sup> występują najczęściej: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, obwodowa neuropatia czuciowa, zaparcia, ból brzucha, wymioty, nudności, anoreksja, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, łysienie, bóle mięśni, zmęczenie, reakcje w miejscu podania, gorączka.

## **Efektywność kosztowa**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę porównawczą 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, założono dożywotni horyzont czasowy analizy przyjmując jako górną granicę wieku pacjentów 100 lat. Analizę opracowano na podstawie modelu farmakoekonomicznego (mikrosymulacja Monte Carlo), skonstruowanego w oparciu o punkty końcowe oceniane w RCT. Dodatkowo przeprowadzono analizę w horyzoncie RCT - 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). 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<sup>2</sup>.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Założono podawanie chemioterapii w trybie hospitalizacji jednodniowej. Do kosztów leczenia wspomagającego zaliczono koszty leczenia bólu oraz radioterapii paliatywnej. Łączny miesięczny koszt leczenia wspomagającego oszacowano na ■■■ PLN dla pacjentów stosujących leczenie winfluniną w skojarzeniu z terapią wspomagającą oraz odpowiednio ■■■ PLN i ■■■ PLN dla populacji *eligible* i populacji ITT dla pacjentów stosujących wyłącznie leczenie wspomagające.

Dla populacji *eligible* koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł ok. ■■■ PLN. Z kolei koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie kontrola choroby (częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby) przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł ok. ■■■ PLN<sup>2</sup>.

W populacji ITT koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł ■■■ PLN. Z kolei koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia w stanie kontrola choroby przy zastąpieniu BSC terapią z zastosowaniem winfluniny + BSC wyniósł ■■■ PLN.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyłań ( $\pm 11\%$ )<sup>2</sup>.

## **Wpływ na system ochrony zdrowia**

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<sup>2</sup>.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym (2012-2016). Uwzględniona populacja obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych (nowotwory pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczek nerkowych i nerkowego 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 oraz nowy, w którym rozważano sytuację, że winflunina będzie finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w drugiej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka przejściowokomórkowego dróg moczowych po niepowodzeniu terapii pochodnymi platyny. W scenariuszu tym uwzględniono także wydatki na leczenie wspomagające.

Wielkość populacji spełniająca kryteria włączenia do proponowanego TPZ oszacowana została w oparciu o dane z literatury i opinie trzech ekspertów. 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 40%, w kolejnych latach będzie wzrastał i osiągnie w roku 2015 *plateau* na poziomie 70%. Założono, że część pacjentów (30%) nie podejmie terapii<sup>2</sup>.

Zgodnie z powyższym, liczba chorych kwalifikujących się do TPZ/liczba chorych leczonych w ramach TPZ wyniesie w poszczególnych latach: 650/260 (2012 r.), 662/331 (2013r.), 674/404 (2014r.) 686/480 (2015r.) 697/488 (2016r.)

Liczbę chorych leczonych obecnie winfluniną określono na podstawie danych sprzedażowych produktu i założeń autorów (■ pacjentów w każdym z kolejnych lat). Założono, iż pacjenci włączeni do TPC będą otrzymywać średnio 5 cykli leczenia. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednio 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).

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 przypadku finansowania winfluniny w ramach chemioterapii niestandardowej, szacowane całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosły od ■ w 2012 roku do ■ w 2016 roku. W scenariuszu nowym, uwzględniającym program terapeutyczny wydatki te wyniosły ■ w 2012 roku oraz ■ w 2016 roku. Uruchomienie programu terapeutycznego wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ■ PLN w 2012 roku oraz ■ 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 zmniejszyły się o 14,2%. Zmiana wielkości dawki leku spowodowała zmianę wyniku inkrementalnego o ± 9%, założenie pozostałych parametrów powodowało zmianę wydatków inkrementalnych o maksymalnie ± 6%<sup>2</sup>.

#### 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).

#### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje i wytyczne postępowania klinicznego<sup>2</sup>.

ESMO (European Society for Medical Oncology) 2011 - winflunina wydaje się być opcją leczenia drugiej linii u pacjentów z niepowodzeniem pierwszej linii terapii opartej na pochodnych platyny.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2011- winflunina nie jest zalecana w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego TCCU po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny. Efektywność kliniczna winfluniny w porównaniu do BSC nie została jednoznacznie poparta dowodami. Komitet uznał, że wydłużenie życia o 3 miesiące nie zostało wystarczająco udowodnione. Uznano, że finansowanie terapii przy przedstawionym stosunku kosztów do efektu nie jest możliwe.

Australian Prescriber 2011 - winflunina jest wskazana w zaawansowanym lub z przerzutami TCCU po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny. U połowy z 450 pacjentów w badaniach wystąpiła ciężka (klasy 3-4) neutropenia lub leukopenia. Niedokrwistość i małopłytkowość były także powszechne, ale mniej poważne. Zakażenia były częste i 7 pacjentów zmarło z powodu infekcji (powikłanie neutropenii). Pacjenci i lekarze muszą rozważyć, czy potencjalnie niewielki wzrost średniej długości życia jest wart ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Francuski Prescrire (2010) stwierdza, że w praktyce lepiej jest skupić się na indywidualnej opiece paliatywnej (statystyczna manipulacja - analizy w podgrupach, częste i poważne hematologiczne działania niepożądane).

European Association of Urology, EAU 2011. 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. W badaniu RCT zaobserwowano umiarkowaną aktywność (odsetek ogólnych odpowiedzi klinicznych 8,6%), korzyści kliniczne w połączeniu z korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz, co najważniejsze, korzystny wpływ VFL na przeżycie, znamienne statystycznie (ale nie w populacji pacjentów ITT). Aktualnie VFL jest jedynym akceptowanym lekiem stosowanym w chemioterapii drugiego rzutu; pozostałe programy leczenia powinny być stosowane wyłącznie w kontekście badań klinicznych.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych<sup>2</sup>.

The Haute Autorité de Santé (HAS) 2009 . Rekomendacja pozytywna do stosowania w szpitalach we wskazaniu: zaawansowana lub przerzutowa postać TCCU po wcześniejszym niepowodzeniu terapii solami platyny. Uzasadnienie: brak adekwatnego sposobu drugiej linii leczenia pomimo niewykazanej korzyści klinicznej związanej ze stosowaniem VFL. Javlor<sup>®</sup> nie poprawia rzeczywistej korzyści w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego TCCU. Brak jest alternatywnego sposobu leczenia. Terapia posiada niewielką efektywność, nie wykazała wyższości nad innymi sposobami leczenia.

Scottish Medicine Consorcium (SMC) 2011 .Rekomendacja negatywna w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową postacią TCCU po wcześniejszym niepowodzeniu terapii solami platyny. Uzasadnienie: VFL w skojarzeniu z BSC wiąże się z korzyścią kliniczną w postaci poprawy przeżycia całkowitego w porównaniu z samym BSC. Jednakże uzasadnienie stosunku kosztu do efektu klinicznego przedstawione przez producenta nie było wystarczające, aby uzyskać pozytywną rekomendację SMC.

Produkt Javlor<sup>®</sup> nie jest refundowany w Czechach, Danii, Finlandii, Słowacji. Według danych podmiotu odpowiedzialnego, Javlor jest refundowany w następujących krajach: Francja, Niemcy i Grecja. 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 dotyczącej preparatu Javlor<sup>®</sup> jest w toku. Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację odnoszącą się do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych z Francji oraz jedną negatywną ze Szkocji.<sup>2</sup>

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 3 marca 2011 r. pismo (znak: MZ-PL-460-8365-393/GB/1), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, w przedmiocie 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 zasadzie art. 31e ust.1a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z póź. zm.), oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 97/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem

prześciowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 97/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem prześciowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Winflunina (Javlor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem prześciowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” nr nr AOTM-OT431-2/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, listopad 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - Nowotwory układu moczowo-płciowego pod red. Andrzeja Stelmacha, Andrzeja Borówki, Polska Unia Onkologii, aktualizacja 22.04.2010,