



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

Rada Konsultacyjna 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.

Uzasadnienie

Z jedyne wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją wynika, że średnie przeżycie pacjentów otrzymujących winfluninę jest nieistotnie statystycznie dłuższe o 2,3 miesiąca w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko leczenie podtrzymujące. Problem zdrowotny dotyczy przede wszystkim osób w wieku podeszłym (głównie mężczyzn), u których występowanie schorzeń jest większe niż w populacji młodszej, co wiąże się z większymi ograniczeniami dla stosowania toksycznych terapii oraz większym prawdopodobieństwem poważnych działań niepożądanych. Ponadto terapia winfluniną jest bardzo kosztowna, co jest poważnym ograniczeniem dla budżetu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Winflunina (Javlor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny” nr AOTM-OT431-2/2011.¹

Problem zdrowotny

Rak przejściowo-komórkowy dróg moczowych jest to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przejściowego dróg moczowych. Około 90% wszystkich rozpoznanych raków przejściowo-komórkowych dróg moczowych dotyczy pęcherza moczowego. Pozostałe przypadki dotyczą nowotworów miedniczki nerkowej, moczowodów i cewki moczowej.¹

Najczęstszym objawem raka pęcherza moczowego jest krwimocz. Każdy epizod krwimoczu lub długotrwałe dolegliwości o charakterze podrażnienia dolnych dróg moczowych (gwałtowna potrzeba oddania moczu, częstomocz, zaburzenia mikcji) w przypadku ujemnego wyniku posiewu moczu są bezwzględnym wskazaniem do dalszej diagnostyki.² U niektórych pacjentów obserwuje się dodatkowo: naglące parcia, ból podczas mikcji, częstomocz i ból w miednicy. W przypadku zaawansowanych nowotworów dominuje ból w miednicy i wszystkie objawy związane z utrudnionym odpływem moczu.³



W 2005 r. w Polsce zarejestrowano 5 226 nowych zachorowań na nowotwory pęcherza moczowego, w tym 4 125 u mężczyzn i 1 101 u kobiet, głównie powyżej 50 roku życia. Z powodu nowotworów pęcherza moczowego w 2005 r. zmarły 2 744 osoby, w tym 2 158 mężczyzn i 586 kobiet.² Nie odnaleziono dokładnych danych epidemiologicznych na temat częstości występowania raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych w Polsce. Według danych NFZ w 2010 r. preparatem Javlor leczonych było 27 pacjentów, a w 2011 r. 41 pacjentów. Według szacunków ekspertów i analizy podmiotu odpowiedzialnego liczba chorych z zaawansowanym rakiem przejściowo-komórkowym, kwalifikująca się do leczenia winfluniną, może wynosić od 300 do 700.¹

Obecna standardowa terapia

Obecnie w Polsce druga linia leczenia chorych na zaawansowanego raka przejściowo-komórkowego pęcherza moczowego polega na stosowaniu chemioterapii z udziałem gemcytabiny lub paklitakselu (niewielka grupa chorych), a u większości chorych stosowane jest jedynie postępowanie objawowe.¹

W rekomendacjach dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych Polska Unia Onkologii (2010 r.)², European Society for Medical Oncology (2011 r.)⁴, Australian Prescriber (2011 r.)⁵, European Association of Urology (2011 r.)³ oraz National Horizon Scanning Centre (2009 r.)⁶ dopuściły możliwość stosowania produktu Javlor w II linii leczenia. W wytycznych National Institute for Health and Clinical Excellence (2011 r.)⁷ oraz National Comprehensive Cancer Network (2011 r.)⁸ nie zalecono jednak stosowania winfluniny w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka przejściowo-komórkowego, z powodu braku dostatecznych dowodów efektywności klinicznej.

Opis świadczenia

Winflunina (kod ATC: L01CA05) hamuje polimeryzację tubuliny w mikrotubule, wiążąc się z nią w miejscu lub blisko miejsc wiązania alkaloidów Vinca, przez co 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 winfluniny to 320 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym 20 minut, co 3 tygodnie. Produkt należy rozcieńczyć przed podaniem.⁹

W dniu 21.09.2009 decyzją Komisji Wspólnot Europejskich preparat Javlor został dopuszczony do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny.¹⁰

Preparat jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego NFZ: chemioterapia niestandardowa.¹

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej, dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, była ocena skuteczności stosowania winfluniny w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją (RCT)¹¹, w którym porównywano winfluninę w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym (VFL+BSC) z samym leczeniem wspomagającym (BSC), oraz dwa badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej.^{12,13} 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): wszystkich 370 pacjentów poddanych procesowi randomizacji (do grupy VFL+BSC, włączono 253 chorych, do BSC 117 chorych);
- populacji *eligible patients*: wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, z wykluczeniem 13 (ineligible), u których stwierdzono wystąpienie na początku badania przynajmniej jednego z czterech istotnych odstępstw od protokołu;

- populacji *per protocol*: zawierającej wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z początkową randomizacją;
- populacji *evaluable patients*: pacjentów, którzy mogli zostać poddani ocenie odpowiedzi na leczenie; w tym celu musieli przejść przynajmniej dwa cykle w ciągu 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.

Brak zachowania reguły *ITT* może powodować błędne oszacowanie wyników, z powodu możliwego nierównomiernego rozkładu czynników zakłócających.

Wykazano przewagę grupy leczonej VFL+BSC nad grupą BSC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla populacji *per protocol* (HR = 0,75; 95% CI: 0,59; 0,96; p=0,0197) i *eligible patients* (HR = 0,78; 95% CI: 0,61; 0,99; p=0,0403) oraz w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji dla populacji *ITT* (HR = 0,58; 95% CI: 0,47; 0,73; p<0,0001). Odpowiedź na leczenie ogółem (suma wyników dla odpowiedzi całkowitej i częściowej) wystąpiła w zależności od uwzględnionej populacji pacjentów u 8,6-13,0% pacjentów z grupy VFL+BSC i u 0% pacjentów z grupy BSC. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 8,6% pacjentów leczonych VFL+BSC i 0% pacjentów leczonych BSC z populacji *evaluable patients*. Wieloczynnikowa analiza Coxa wykazała przewagę VFL+BSC nad BSC w przeżyciu całkowitym, z redukcją ryzyka śmierci o 23% w populacji *ITT* (HR = 0,77; 95% CI: 0,61; 0,98; p=0,036) i o 31% w populacji *eligible patients* (HR = 0,69; 95% CI: 0,54; 0,88; p=0,0027). Dodatkowo oceniono odpowiedź na leczenie za pomocą parametrów zdefiniowanych w wytycznych RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść VFL+BSC w odniesieniu do stabilizacji choroby (brak zmian wielkości ogniska nowotworowego lub zmiana nie pozwalająca na zakwalifikowanie zmiany jako częściowej odpowiedzi na leczenie lub częściowej progresji choroby), częściowej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie o 30% najdłuższego wymiaru ogniska nowotworowego), progresji choroby (zwiększenie o 20% najdłuższego wymiaru ogniska nowotworowego) oraz kontroli choroby (definiowanej jako częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby).

Ponadto, pacjenci zostali poddani ocenie jakości życia przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30, stosowanego w ocenie pacjentów onkologicznych, obejmującego przynajmniej cztery płaszczyzny: podmiotowe objawy choroby, sprawność i zdolność do wykonywania czynności fizycznych, sferę psychiki i samopoczucia oraz zdolność funkcjonowania w społeczeństwie. Ocenę przeprowadzono 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. Ocenę jakości życia przeprowadzono dla czterech okresów obserwacji: po 3, 6, 12 oraz 18 tygodniach leczenia w grupach VFL + BSC oraz BSC. Po trzech tygodniach wykazano przewagę VFL+BSC w ocenie zdolności do wykonywania czynności codziennych, a w ogólnej ocenie stanu zdrowia i jakości życia wykazano przewagę w grupie BSC. W przypadku kolejnych okresów leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami w żadnej z analizowanych składowych skali EORTC-QLQ-C30.

W dwóch załączonych badaniach bez grupy kontrolnej dla 151 chorych¹² i 51 chorych¹³ mediana przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 8,2 miesiąca (95% CI: 6,8; 9,6) i 6,6 miesiąca (95% CI: 4,8; 7,6) a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 2,8 miesiąca (95% CI: 2,6; 3,8) i 3,0 (95% CI: 2,4; 15,0).

Bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu RCT¹¹ odnotowano utratę większej liczby pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych (OR = 4,16; 95% CI: 1,80; 11,20) lub progresji choroby (OR = 3,38; 95% CI: 2,05; 5,66) w grupie winfluniny. W przypadku stosowania winfluniny wykazano istotne statystycznie zwiększone ryzyko działań niepożądanych: nudności, wymiotów, zapalenia śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, zapaść, 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 oraz gorączki neutropenicznej.

W załączonych badaniach bez grupy kontrolnej^{12,13} najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem winfluniny, były: anemia, leukopenia, neutropenia, zaparcia, trombocytopenia, zmęczenie, mdłości, działania niepożądane w miejscu iniekcji, łysienie, ból brzucha i zapalenie jamy ustnej. Wśród działań niepożądanych o nasileniu III/IV stopnia najczęściej występowały: neutropenia, leukopenia, zaparcie i anemia.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego⁹ wskazano bardzo często ($\geq 10\%$): neutropenię, leukopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, obwodową neuropatę czuciową, zaparcia, ból brzucha, wymioty, nudności, anoreksję, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunkę, łysienie, bóle mięśni, zmęczenie, reakcje w miejscu podania, gorączkę; często ($\geq 1\%$ do $< 10\%$): zakażenia z neutropenią, zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, gorączkę neutropeniczną, nadwrażliwość, odwodnienie, bezsenność, omdlenia, bóle głowy, neuropatię, ból uszu, tachykardię, nad- bądź niedociśnienie, zakrzepicę żył, duszności, niedrożność jelit, zaburzenia połykania, reakcje skórne, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle w klatce piersiowej, dreszcze. Działania niepożądane występujące niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.⁹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę porównawczą kosztów efektywności winfluniny z prowadzonym równocześnie leczeniem wspomagającym (VFL+BSC), z samym leczeniem wspomagającym, bez dodatkowej chemioterapii (BSC), w leczeniu przejściowo-komórkowego raka dróg moczowych, zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, z perspektywy płatnika publicznego. Przeprowadzono symulację Monte Carlo w dożywotnym horyzoncie czasowym, przyjmując jako górną granicę wieku pacjentów 100 lat. Analiza efektywności kosztów została wykonana w dwóch wariantach: dla populacji *eligible* i *ITT*, ze względu na różnice wykazane w analizie efektywności klinicznej. Założono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych. Początkowy wiek pacjentów ustalono na 64 lata (mediana wieku pacjentów z badania klinicznego). W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty leczenia bólu oraz radioterapii paliatywnej. Dodatkowo przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu oraz analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego), która miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu.

Koszt uzyskania dodatkowego miesiąca życia, przy zastąpieniu samego leczenia wspomagającego terapią z zastosowaniem winfluniny z równoczesnym leczeniem wspomagającym, oszacowano dla populacji *eligible/ITT* na odpowiednio █████ zł/█████ zł. Koszt dodatkowego miesiąca życia w stanie kontroli choroby, przy zastąpieniu leczenia wspomagającego terapią z zastosowaniem winfluniny z równoczesnym leczeniem wspomagającym, oszacowano na █████ zł/█████ zł.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w obu analizowanych populacjach dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znaczących odchyłeń ICER ($\pm 11\%$). Największy wpływ na wynik odnotowano dla czasu trwania terapii wynoszącego 9,5 tygodnia - ICER zmniejszył się o odpowiednio 56,53%/59,18%. W scenariuszu optymistycznym wartość inkrementalnego współczynnika koszty efektywność zmniejszyła się o 59,56%/62,10% w stosunku do wyniku analizy podstawowej, z kolei w scenariuszu pesymistycznym odnotowano wzrost o 14,85%/39,06% wartości współczynnika ICER w stosunku do wyniku analizy podstawowej.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet, przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie pięciu lat (2012-2016). W analizie rozpatrywano scenariusz aktualny, uwzględniający finansowanie winfluniny w ramach chemioterapii niestandardowej (średnio trzy cykle leczenia) i stosowanie leczenia wspomagającego oraz scenariusz nowy, w którym rozważano finansowanie winfluniny w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (średnio pięć cykli leczenia) w drugiej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka przejściowo-komórkowego dróg moczowych, po niepowodzeniu terapii pochodnymi platyny. 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, wymiotów, zaparć, anemii, trombocytopenii, neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz koszty monitorowania). Dodatkowo przedstawiono: jednokierunkową analizę wrażliwości, wielokierunkową analizę wrażliwości, uwzględniającą wariant maksymalny i minimalny parametrów testowanych w analizie jednokierunkowej oraz propozycję umowy podziału ryzyka, [REDACTED]

W przypadku finansowania winfluniny w ramach chemioterapii niestandardowej, całkowite wydatki płatnika publicznego oszacowano na od [REDACTED] zł w 2012 r. do [REDACTED] zł w 2016 r. W scenariuszu nowym, uwzględniającym program terapeutyczny, wydatki te oszacowano na od [REDACTED] zł w 2012 r. do [REDACTED] zł w 2016 r. Uruchomienie programu terapeutycznego wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego od [REDACTED] zł w 2012 r. do [REDACTED] zł w 2016 r.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla większości zmienianych parametrów nie wykazały znacznych odchyień. Największy wpływ na wynik analizy odnotowano, przy założeniu długości terapii winfluniną równej przeżyciu bez progresji (4,3 cykle leczenia), wydatki inkrementalne zmniejszyły się o 14,2%. Zmiana wielkości dawki leku o $\pm 10\%$ spowodowała zmianę wyniku inkrementalnego o $\pm 8,6\%$. Uwzględnienie założeń wariantu minimalnego spowodowało zmniejszenie wydatków inkrementalnych o 18%, natomiast przyjęcie wariantu maksymalnego wiązało się ze wzrostem wydatków inkrementalnych o 21%. Zmniejszenie wydatków płatnika publicznego, wynikające z umowy o podziale ryzyka oszacowano na od [REDACTED] zł w 2012 r. do [REDACTED] zł w 2016 r.

Produkt Javlor 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.¹ W Wielkiej Brytanii i Rumunii proces podejmowania decyzji refundacyjnej dotyczącej preparatu Javlor® jest w toku. Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację z Francji¹⁴, odnoszącą się do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych oraz jedną negatywną ze Szkocji.¹⁵

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Winflunina (Javlor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-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
2. Stelmach A., Borówka A. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Aktualizacja 22.04.2010
3. Stenzl et al. Wytyczne dotyczące raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę właściwą oraz raka uogólnionego. Opracowanie polskie EAU, 2011
4. Bellmunt et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2011; Suppl. 6: vi45–vi49
5. New drugs, Vinflunine Javlor (Pierre Fabre Medicament) vials containing 50 mg/2 mL, 100 mg/4 mL or 250 mg/10 mL. *Australian Prescriber*, 2011; vol 34(4)

6. Vinflunine (Javlor) for transitional cell carcinoma of the urothelial tract – second line. National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, 2009
7. Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. NICE 2011
8. National Comprehensive Cancer Network, Bladder cancer, 2011
9. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Javlor (winflunina). (dostęp 24.11.2011) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf
10. European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. 2011 (dostęp 24.11.2011) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000983/human_med_000866.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&jsenabled=true
11. Bellmunt J. et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. J Clin Oncol, by American Society of Clinical Oncology, 2009
12. Vaughn D J et.al. Vinflunine in Platinum-Pretreated Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Cancer, 2009;115:4110–4117
13. Culine S. et al A phase II study of Vinflunine in bladder cancer patients progressing after first line platinum-containing regimen. British Journal of Cancer, 2006; 94:1395 – 1401
14. Haute Autorité de Santé (HAS), 2009
15. Scottish Medicine Consortium, 2011