

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2017-05-17 Nr. 11.18) LR - 1529
I 2017-03-27 Nr. (1.2.10.3-
25)10-2592

DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI JAVLOR
(VINFLUNINAS)

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Orivas” (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Javlor* (vinflunino) terapinės vertės

Pirminės paraiškos metu buvo vertintas Pareiškėjo pateiktas atviras 3 fazės klinikinis tyrimas [1], kuriame vinflunino efektyvumas ir saugumas lygintas su geriausiu palaikomuoju gydymu, pacientams, kuriems buvo histologiškai patvirtinta vietiškai išplitusi ar metastazavusi po platinos chemoterapijos urotelio tranzitinių ląstelių karcinoma (UTLK). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS – *overall survival*). OS tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tačiau pritaikius OS multivariacinę analizę naudojant Cox proporcinį rizikų modelį, koreguotą pagal iš anksto numatytus prognostinius faktorius (šarminė fosfatazė, hemoglobinas, visceralinės metastazės, bendra būklė, metastazių buvimas limfmazgiuose ir dubens radioterapija), vinfluninas mirties riziką sumažino 23% ($p=0,036$). Pirminio vertinimo metu terapinė vertė buvo 10 balų: 4 balai už naujoviškumą ir 6 balai už terapinę naudą. Terapinė nauda vienu balu buvo sumažinta dėl reikšmingo vaisto toksiškumo.

Pareiškėjas buvo pateikęs antrinę paraišką, kurioje nesutiko su pirminiu vertinimu, tačiau išnagrinėjus papildomai pateiktą medžiagą terapinė vertė liko nepakitusi.

Pareiškėjas dar kartą papildomai pateikė raštą, kuriuo nesutinka su vinflunino terapinės vertės balu ir mano, kad 1 balas už toksiškumą neturėjo būti atimtas, o terapinė vertė turėtų būti 11. Pareiškėjo papildomai pateikti priedai:

1. 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. *Journal of clinical oncology*, Volume 27, Number 27, SEPTEMBER 20 2009. (tyrimas įvertintas pirminėje paraiškoje).
2. Daniel Castellano et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014, 14:779;
3. Retz M et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer* (2015), 15:455.

4. Medioni J et al. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer* (2016) 16:217.
5. Pistamaltzian N et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anti-Cancer Drugs* 2016, 27:48-53.
6. Holmsten K et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncology letter* 12: 1293-1300, 2016. DOI:10.2892/ol.2016.4775.
7. Hussain S et. al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland.

Priedas nr. 2. Analizė vertinanti vinflunino monoterapijos efektyvumą ir saugumą 102 pacientams sergantiems metastazavusia po platinos chemoterapijos urotelio tranzitinių ląstelių karcinoma. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo vidurių užkietėjimas (70,6%), vėmimas (49,1%), neutropenija (48,1%), pilvo skausma (34,4%). Analizė naujų duomenų apie vinflunino saugumą ir efektyvumą lyginant su geriausiu palaikomoju gydymu nepateikia.

Priedas nr. 3. Prospektyvinė neintervencinė studija, kurios metu rinkti duomenys apie 77 pacientus su urotelio ląstelių karcinoma po atkryčio gydant platinos chemoterapija. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo toksiškumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis atsako dažnis, OS. Vinflunino kaip antros eilės gydymo buvo skirta 66% pacientų. Dažniausios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo leukopenija (16,9%), anemija (6,5%), padidėjusi kepenų fermentų koncentracija (6,5%) ir vidurių užkietėjimas (5,2%). Bendrasis atsako dažnis buvo 23,4%, OS mediana 7,7 mėn. (PI 4,1 – 10,4). Šios analizės metu buvo stebėtas vinflunino efektyvumas ir saugumas tačiau jis nebuvo lygintas su kitu gydymu.

Priedas nr. 4. Straipsnis aprašantis retrospektyvinę efektyvumo ir saugumo analizę skiriant pacientams sergantiems metastazavusia po platinos chemoterapijos urotelio tranzitinių ląstelių karcinoma. Dalyvavo 134 pacientai, kontrolinės grupės nebuvo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo OS. Antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (PFS - *progression free survival*). OS mediana buvo 8,2 mėn. (6,5 – 9,4), PFS mediana 4,2 m. Dažniausios III-IV laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo astenija ir nuovargis (21%), neutropenija (17%), anemija (8%), vidurių užkietėjimas (8%).

Priedas nr. 5. Retrospektyvinė analizė tirianti vinflunino efektyvumą ir saugumą 71-am pacientui su anksčiau gydytos urotelio karcinomos atkryčiu. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo vidurių užkietėjimas, nuovargis ir anemija. PFS mediana 6,2 mėn. (95% PI 4,4-8,8), OS mediana 11,9 mėn. (PI 7,4-21). Šiame tyrime vinflunino saugumas ir efektyvumas taip pat nebuvo lygintas su kitu gydymu.

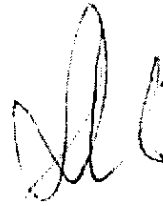
Priedas nr. 6. Tai retrospektyvinė analizė, tirianti vinflunino skyrimą 100 pacientų su metastazavusia urotelio karcinoma, progresavusia po chemoterapijos platina. Analizės tikslas buvo įvertinti vinflunino skyrimo ypatumus, atsaką į gydymą, išgyvenamumą ir toksiškumą skiriant klinikinėje praktikoje. Bendrojo atsako dažnis buvo 23%, visiškas atsakas buvo stebėtas vienam pacientui. PFS mediana buvo 2,8 mėn. (0,5 – 34,3), OS mediana buvo 6,3 mėn. (0,3 – 39,7). 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 76% pacientų, dažniausios buvo nuovargis (36%), anemija (33%), neutropenija (23%), febrilinė neutropenija (13%). Šios analizės metu vinfluninas nebuvo lygintas su kitu gydymu.

Priedas nr. 7. Straipsnis, aprašantis retrospektyvinę analizę skiriant vinflunino terapiją pacientams, sergantiems metastazavusia po platinos chemoterapijos urotelio tranzitinių ląstelių karcinoma. Šios retrospektyvinės analizės tikslas buvo dokumentuoti efektyvumą ir toksiškumą. Surinkti duomenys apie 49 pacientus. OS mediana buvo 9,1 mėn. (6 – 12,7). Dažniausios nepageidaujamos 1-2 laipsnio reakcijos buvo nuovargis (20 pacientų), neutropenija (13 pacientų).

Dažniausios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo vidurių užkietėjimas ir nuovargis. Tačiau tyrime vinfluninas taip pat nebuvo lygintas su geriausiu palaikomuoju gydymu ir naujų duomenų vertinimui nepateikia.

Pareiškėjo papildomai pateiktoje medžiagoje pateikiami pacientų, gydytų vinfluninu stebėjimo duomenys, tačiau naujų palyginamųjų duomenų bei duomenų, kurie keistų vaisto terapinę naudą, nepateikta. Todėl terapinė vertė lieka nepakitusi – 10 balų: 4 balai už naujumą ir 7-1 balas už terapinę naudą.

Viršininko pavaduotojas,
laikiniai vykdančios viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas