

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI VINFLUNINA ATC L01CA05

(JAVLOR®)

Presentata da Dott. Antonio Contu – Direttore SC Oncologia ASDL n°1 Sassari

In data giugno 2013

Per le seguenti motivazioni:

“Rivalutazione del giudizio di “non inserimento in PTR” alla luce delle nuove informazioni pubblicate sul prodotto”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il tumore della vescica è la neoplasia più frequente del tratto genito-urinario. In Europa la più alta incidenza è stata riportata nelle regioni orientali (23,6 negli uomini e 5,6 nelle donne) e nelle regioni meridionali (27,1 negli uomini e 4,1 nelle donne).

In Italia nel periodo 1998-2002 il tumore della vescica è risultato al 4° posto in termini di frequenza fra i maschi con il 9,0% del totale delle diagnosi tumorali, mentre nelle donne è all'11° posto con il 2,7%; in termini di mortalità ha rappresentato il 4,5% del totale dei decessi neoplastici nei maschi e l'1,7% nelle femmine.

Solitamente ha origine dalle cellule uroteliali che rivestono l'interno della vescica; tra i diversi tipi di cancro alla vescica il carcinoma a cellule di transizione (TCCU) si verifica nelle cellule che rivestono l'interno della vescica. Queste stesse cellule rivestono l'interno degli ureteri, della pelvi renale e del tratto iniziale dell'uretra; tumori uroteliali possono quindi formarsi anche in queste sedi. Il carcinoma a cellule transizionali è il tipo più comune di cancro alla vescica rappresentando circa il 90% dei tumori vescicali.

La macroematuria totale monosintomatica è il principale e spesso unico segno osservato nei pazienti con neoplasia vescicale.

La maggior parte dei pazienti, al momento della diagnosi, ha un tumore superficiale, che può essere resecato completamente con la chirurgia trans-uretrale; il rischio di recidiva è alto e il 50-70% dei pazienti presenta una recidiva entro 5 anni dalla prima diagnosi. La sopravvivenza è legata alla invasività del tumore: i pazienti con tumori allo stadio T2 (tumore che invade gli strati muscolari) hanno una sopravvivenza a 5 anni del 60%, quelli con tumori allo stadio T3 (tumore che invade i tessuti perivescicali) hanno una sopravvivenza del 35%, mentre solo il 10% dei pazienti con tumori allo stadio T4 (tumore che colpisce anche gli organi vicini) è vivo a 5 anni dalla diagnosi. Nei pazienti affetti da TCCU metastatico la sopravvivenza media è di soli 3-6 mesi, se non trattati.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La resezione endoscopica, che viene effettuata in caso di tumore superficiale, ha un intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. Si tratta di una manovra chirurgica, condotta in anestesia loco-regionale che si propone l'asportazione della porzione esofitica del tumore, della sua base d'impianto e dei margini circostanti la base d'impianto. Affinché l'intento stadiante della resezione sia garantito occorre che nel tessuto resecato in corrispondenza della base d'impianto sia contenuto del tessuto muscolare istologicamente analizzabile.

La cistectomia radicale rappresenta il trattamento standard per le neoplasie vescicali muscolo-invasive.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il trattamento chemioterapico consigliato in prima linea è costituito dall'associazione cisplatino+gemcitabina, che si è dimostrato parimenti efficace allo schema M-VAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino) ma gravato da minor tossicità. Nei pazienti in cui non è possibile somministrare il cisplatino, si può usare il carboplatino, che risulta essere comunque meno efficace.

La Vinflunina, un alcaloide della Vinca di terza generazione, sulla base dei dati presentati in precedenza è stata approvata in Europa ed in Italia per il trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale della vescica.

Il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha pubblicato una linea guida finale nella quale non raccomanda vinflunina, farmaco chemioterapico ad azione antimitotica, per il trattamento del carcinoma avanzato o metastatico delle cellule transizionali del tratto uroteliale che è progredito dopo un precedente trattamento con chemioterapia contenente platino.

Il NICE ha concluso che, nonostante vi siano alcune evidenze che indicano che vinflunina può prolungare la vita nei pazienti con carcinoma delle cellule di transizione, vi è una notevole incertezza circa le stime fornite dal produttore. Il Comitato indipendente del NICE ritiene inoltre che non sia stato dimostrato un prolungamento della vita di almeno 3 mesi.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Vinflunina è indicata in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino.

L'efficacia e la sicurezza di vinflunina non sono state studiate nei pazienti con Performance Status (PS) ≥ 2 .

Farmaco di fascia H sottoposto a monitoraggio con scheda AIFA, e a metodo di pagamento "Pay-ment by result": rivalutazione del paziente al termine del 3° ciclo di trattamento, in caso di progressione clinica o strutturale o tossicità intollerabile il farmaco utilizzato fino al 3° ciclo compreso verrà rimborsato al 100% dall'azienda produttrice.

Somministrazione

Il trattamento con vinflunina deve essere iniziato sotto la responsabilità di un medico qualificato nell'utilizzo della chemioterapia antitumorale ed è riservato ad unità specializzate nella somministrazione di chemioterapia citotossica. Prima di ogni ciclo, deve essere effettuato un adeguato monitoraggio dell'emocromo per verificare il valore della conta assoluta dei neutrofili (ANC), le piastrine e l'emoglobina poiché neutropenia, trombocitopenia e anemia sono reazioni avverse frequenti di vinflunina. Javlor DEVE essere somministrato ESCLUSIVAMENTE per via endovenosa. La somministrazione intratecale di Javlor può essere letale.

Javlor deve essere somministrato mediante infusione endovenosa di 20 minuti e NON con rapido bolo endovenoso. Per la somministrazione di vinflunina è possibile utilizzare accessi periferici oppure un catetere venoso centrale.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'efficacia di Vinflunina è stata dimostrata in uno studio di fase III in aperto condotto su 370 pazienti. Per poter partecipare allo studio i pazienti dovevano presentare carcinoma delle cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico (TCCU) confermato da un esame istologico, documentata progressione della patologia in seguito a trattamento chemioterapico a base di Platino e performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0 o 1.

Era consentita la radioterapia precedente al trattamento se era colpito meno del 30% del midollo osseo e se questa veniva completata 30 giorni prima della randomizzazione con il pieno recupero dell'effetto tossico ad essa correlato. I candidati dovevano presentare esami ematici, epatici e renali nella norma.

I pazienti che avevano i requisiti per entrare nello studio venivano randomizzati in due gruppi (2:1):

1) VFL+ BSC (Best Supportive Care) (253 pazienti);

2) solo BSC (117 pazienti).

Essi venivano stratificati in funzione del luogo dello studio e della refrattarietà al precedente trattamento con platino. I pazienti refrattari erano quelli che avevano avuto una progressione della patologia dopo i primi due cicli di terapia del trattamento di prima linea..

Tutti i pazienti assegnati al primo gruppo ricevevano 320mg/m² o 280mg/m² in infusione ogni 21 giorni, in base al valore dell'ECOG- PS.

Endpoint

Primario: Dimostrare la sopravvivenza del gruppo VLF+BSC rispetto al solo gruppo BSC.

L'endpoint primario aveva l'obiettivo di dimostrare una sopravvivenza, di almeno 2 mesi, maggiore nel gruppo VLF+BSC rispetto al gruppo BSC. Tale endpoint è stato raggiunto, infatti il primo gruppo in media sopravviveva 6,9 mesi vs i 4,6 mesi del gruppo 2; il rischio di morte è stato ridotto del 12% nel gruppo in studio rispetto al gruppo controllo (HR=0.88; CI95% 0.69-1.12), questa differenza non è statisticamente significativa (p=0.287).

Si è successivamente proceduto ad una analisi multivariata della sopravvivenza in una popolazione specifica di pazienti che ha dimostrato che il trattamento con vinflunina è efficace e statisticamente significativo (p=0.036). In questo modello VFL riduce il rischio di morte del 23% rispetto alla miglior terapia di supporto (HR= 0.77 CI95%=0,61-0,98). La sopravvivenza media rimane di 6,9 mesi per il gruppo 1 e diminuisce a 4,3 mesi per il gruppo 2 con una differenza statisticamente significativa (HR=0,78; CI95%= 0.61-0.99; p= 0.040).

Secondari: Benefici clinici (endpoint composito); sono stati valutati ogni 3 settimane, secondo la performance status (PS): il peso corporeo, l'indice del dolore (McGill pain questionnaire), il consumo di analgesici, e il ricorso a cure radioterapiche palliative. La valutazione della qualità della vita è stata fatta usando il questionario C30 dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, al giorno 21, 42, 84 e 126 in entrambi i bracci dello studio.

Tutti i risultati ottenuti sono significativamente a favore del gruppo 1 rispetto al gruppo 2.

Sia la Vinflunina e sia il BSC non determinano un peggioramento dello stato di salute, dalla 18esima settimana c'è stato un miglioramento del punteggio sullo stato di salute maggiore nel braccio VFL rispetto al braccio controllo. Il 24% dei pazienti del braccio controllo riceve almeno una cura radioterapica palliativa rispetto al 4%

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

del gruppo VFL; tale trattamento veniva somministrato molto prima nel braccio BSC rispetto al braccio VFL, in sei mesi solo il 5% del braccio VFL ha ricevuto cure palliative, rispetto al 26% del braccio controllo.

Per confermare i dati relativi alla maggior sopravvivenza mostrata in questo studio i pazienti sopravvissuti sono stati osservati fino al momento della morte o dell'ultimo controllo effettuato. In questa fase dello studio il follow up è stato di 42 mesi nel braccio VFL+BSC e 45 mesi nel braccio BSC.

Sono morti 352 pazienti (94% nel gruppo 1 e 98% nel gruppo 2), al 30esimo mese 14 pazienti del gruppo 1 erano ancora vivi, mentre solo 4 pazienti nel gruppo 2, al 40esimo mese 6 pazienti del gruppo 1 erano ancora in vita e nessuno del gruppo 2.

Nella popolazione ITT al 12° e al 24° mese il tasso di sopravvivenza era molto simile il 27% e l'11% rispettivamente. Mentre nella popolazione "eleggibile" questo tasso rimaneva invariato per il gruppo 1 e scendeva al 22% e all'8% nel gruppo 2.

Dall'analisi di questi dati gli autori concludono che dopo il fallimento della terapia a base di platino i pazienti con questo tipo di neoplasia hanno opzioni terapeutiche limitate, es. la somministrazione di agenti citotossici come gemcitabina, docetaxel, paclitaxel o pemetrexed che hanno mostrato un tasso di sopravvivenza tra il 10 e il 28% dai 5 ai 9,6 mesi se vengono tollerati gli effetti collaterali. La vinflunina si è mostrato un trattamento positivo nella cura di questa neoplasia, ed è un'opzione valutabile in seconda linea per la cura dei pazienti che dopo il trattamento con il platino hanno segni di peggioramento.

In un altro documento presentato, i dati di sopravvivenza ottenuti nello studio di fase III sono stati analizzati non in funzione della sopravvivenza generale dei pazienti, ma in funzione della riduzione della massa tumorale inseguito a terapia con Vinflunina.

Dei 253 pazienti che hanno ricevuto il trattamento con Vinflunina e BSC solo l'8.6% ha avuto una parziale risposta, in accordo con i criteri della valutazione della risposta al trattamento per i tumori solidi (RECIST 1.0). Di questi il 46,5% ha mostrato una stabilizzazione della patologia come miglior risposta al trattamento. Tuttavia il RECIST1.0 potrebbe non essere il miglior modo per valutare i pazienti che hanno avuto un beneficio dalla terapia in seconda linea con VFL.

Recenti studi hanno dimostrato che un metodo valido per verificare i benefici della terapia è la valutazione delle immagini del tumore, per le neoplasie del tratto urologico la miglior valutazione si fa misurando la riduzione della massa tumorale.

La popolazione oggetto di questa analisi comprendeva i pazienti con TCCU arruolati nel braccio 1 del precedente studio, in particolare quei 179 pazienti che durante lo studio avevano avuto almeno una misurazione della massa tumorale. Questi pazienti si erano sottoposti da subito o alla TAC del petto o alla TAC o RM di addome e pelvi prima dell'inizio della terapia e dopo la prima somministrazione di VFL (prima del follow-up alla 6 sett \pm 3 giorni). Gli esami venivano fatti secondo i protocolli oncologici, con o senza mezzo di contrasto.

I pazienti sono stati suddivisi in 3 categorie in funzione della variazione della dimensione del tumore dopo il primo controllo:

- 1) aumento della massa tumorale tra lo 0 e il 20%;
- 2) diminuzione della massa tumorale tra lo 0 e il 30%;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

3) diminuzione della massa tumorale > del 30%.

Dei 179 pazienti inclusi in questa analisi, all'inizio dello studio il 73% (130) aveva lesioni viscerali, il 28% (51) in un organo, il 33% (59) in due organi e il 26% (47) in tre organi.

87 pazienti hanno avuto una stabilizzazione della dimensione del tumore al primo controllo;

13 pazienti una risposta parziale, riduzione tra lo 0 e il 30%, (in totale erano 16 ma 2 hanno avuto nuove lesioni e 1 non era valutabile a causa della mancanza della TAC o della RM dell'addome);

61 hanno avuto una progressione della patologia;

18 non erano valutabili.

L'analisi dei dati dei pazienti che hanno avuto una riduzione della dimensione del tumore ha mostrato una significativa correlazione di questi ultimi con i dati di sopravvivenza emersi nella precedente parte dello studio.

Infatti la % di morti è maggiore nei pazienti in progressione in cui la dimensione del tumore (misurata tramite il diametro dell'asse lungo del tumore stesso) è aumentata del 20% ($p < 0.0001$); tuttavia il rischio di morte non è significativamente ridotto nei pazienti con una riduzione della lesione > del 30% rispetto a quelli con una riduzione tra lo 0 e il 30%.

Un'altra correlazione è stata osservata tra una riduzione della dimensione del diametro dell'asse lungo del tumore $\geq 10\%$ e la sopravvivenza degli individui; si è osservato infatti che i pazienti che presentavano una riduzione $\geq 10\%$ avevano una sopravvivenza media di 11.29 mesi. Il p -value era significativo per la riduzione della dimensione del tumore $\geq 10\%$ ($p = 0.182$) ma non per la riduzione $\geq 30\%$ ($p = 0.772$).

La riduzione $\geq 10\%$ della dimensione del tumore è un importante fattore clinico di sopravvivenza, indice del fatto che il paziente sta rispondendo alla terapia.

In conclusione la riduzione del $\geq 10\%$ della dimensione del diametro dell'asse lungo del tumore al primo controllo è un primo segno del aumento di sopravvivenza del paziente refrattario alla terapia con il platino, più indicativo della soglia classica > 30% ; tale correlazione rimane significativa anche nell'analisi multivariata.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non esistono farmaci con la stessa indicazione

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

E' l'unico farmaco autorizzato con questa indicazione

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Javlor® 50 mg prezzo al pubblico 364,92 €, prezzo massimo di cessione ospedaliera 221,11 €

Javlor® 250 mg prezzo al pubblico 1.824,62 €, prezzo massimo di cessione ospedaliera 1105,56 €

Costo paziente per ciclo di terapia, superficie media 1,7m²

Performance status 0, posologia 320mg/m², € 2404,48 (4,42€ mg)

Performance status 1, posologia 280mg/m², € 2103,92 (4,42€ mg)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

La richiesta non è supportata da nuovi studi pertanto si conferma la valutazione precedente.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Bellmunt J., Thèodore C., Demkov T., Komyakov B., Sengelov L., Daugaard G., Caty A., Carles J., Jagiello-Gruszfeld A., Karyakin O., Delgado F.M., Hurteloup P., Morsli Nassim., Salhi Y., Culina S., Von der Maase H.; "Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patient With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium Tract"; J. Clin. Oncol 27. © 2009 by American Society of Clinical Oncology.
2. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J.E., Von der Maase H., Schutz F.A., Salhi Y., Culine S., Choueiri T.K.; "Long-term survival result of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy"; Annals of Oncology 00: 1-6, 2013.
3. Krajewski K.M., Fougeray R., Bellmunt J., Pons F., Schutz F.A., Rosenberg J.E., Salhi Y., Choueiri T.K.; "Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine"; European Journal of Cancer 48, 2012:1495-1502.
4. Benjamin R.S., Choi H., Macapinlac H.A., Burgess M.A., Patel R.S., Chen L.L., Podoloff D.A., Charnsangavej C.; "We Should Desist Using RECIST, at Least in GIST"; J. Clin. Oncol vol 25, num 13, 2007: 1760-1764.
5. Van der Veldt A.A.M., Meijerink M.R., Van der Eertwegh A.J.M., Haanen J.B.A.G., Boven E.; "Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib"; British Journal of Cancer ,102 ,2010: 803-809.
6. Smith A.D., Lieber M., Shah S.N.; "Assessing Tumor Response and Detecting Recurrence in Metastatic Renal Cell Carcinoma on Targeted Therapy: Importance of Size and Attenuation on Contrast-Enhanced CT"; AJR 2010; 194 :157-165.
7. Barestsz J.O., Berger-Hartog O., Witjes J.A. Hulsbergen van der Kaa C., Oosterhof G.O.N., VanderLaak J.A.W.M., Kondacki H., Ruijs S.H.J.; "Evaluation of Chemotherapy in Advanced Urinary Bladder Cancer with Fast Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging"; Radiology 1998; 207: 791-797.
8. Fougeray R., Choueiri T.K., Pons F., Barros Schutz F.A., Salhi Y., Rosenberg J.E., Bellmunt J.; "Impact of First Line Platinum therapy on survival in patient with platinum- refractory advanced transitional

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- cell carcinoma of the urothelium (TCCU) treated with vinflunine”; J. Clin. Oncol 30; 2012: Abstract No: e15007.
9. Bellmunt J.; Orsola A., Wiegel T., Guix M., De Santis M., Kataja V.; “Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, Treatment and follow-up”; Annals of Oncology 22, 2011: vi 45-vi 49.
 10. Linee Guida AIOM 2012 “Carcinoma della Vescica” cap. 7.2 pag 39.
 11. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer; European Association of Urology; March 2013.
 12. “Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract” ; NICE technology appraisal guidance 272, january 2013.