



Technológia neve	Kisqali 200 mg filmtabletta, 63x
Hatóanyag	ribociklib
Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat	A Kisqali egy aromatáz-inhibitorral vagy fulvesztranttal kombinálva, a hormonreceptor (HR)-pozitív, humán epidermális növekedési faktor-receptor 2 (HER2)-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrák kezelésére javallott, első endokrin-alapú kezelésként vagy a korábban endokrin terápiában részesült nőknél. Pre- vagy perimenopausában lévő nőknél az endokrin terápiát luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) agonistával kell kombinálni.
Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?	új indikációra
Kérelmezett támogatási kategória	kiemelt, indikációhoz kötött támogatás, meglévő indikációs ponton
Kérelmezett indikáció	EÜ100 8/i4 Lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hormonreceptor pozitív emlőrákban, tamoxifen és aromatase-gátló - vagy ha a beteg korábban tamoxifent nem kapott, aromatase-gátló - kezelés után bekövetkező progresszió (elváltozások méretének 25%-os növekedése, vagy új góccok megjelenése) esetén.
Terápiás szükséglet	A nemzetközi irányelvek ajánlásai szerint a lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hormonreceptor pozitív emlőrák tamoxifen / aromatáz-gátló kezelést követő progressziója esetén a következő hatóanyagok ill. kombinációjuk alkalmazható: fulvesztrant, everolimusz, tamoxifen, CDK gátlók (abemaciclib, palbociklib, ribociklib), alpelisib, aromatáz inhibitorok (anasztrozol, letrozol, exemesztán). A kérelmezett EÜ100 8/i4. indikációs ponton everolimusz, fulvesztrant és palbociklib hatóanyagú készítmények támogatottak.
Tudományos bizonyítékok	A ribociklib hatásosságát és biztonságosságát több fázis 3 vizsgálat elemzi különböző populációkban, eltérő kombinációkban és vonalisan. A kérelmezett indikáció esetében releváns betegek a MONALEESA-3 vizsgálat betegpopulációjának részét képezik. A MONALEESA-3 vizsgálat randomizált, kettős vak, fázis III. vizsgálat. A kontroll-karon placebo + fulvesztrant kezelést, az aktív karon ribociklib + fulvesztrant kezelést alkalmaztak. A vizsgálat elsődleges elemzését a vizsgálatot végző által értékelt 361, progressziómentes túlélési (PFS, elsődleges végpont) esemény bekövetkezése után végezték el, ekkor a medián követési idő 20,4 hónap volt.
Terápiás hatás jellege	A MONALEESA-3 vizsgálat alapján a ribociklib + fulvesztrant kezelés statisztikailag szignifikánsan javította a progressziómentes túlélést a placebo + fulvesztrant kezeléshez viszonyítva, olyan hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott emlőrákban szenvedő postmenopausában lévő nők körében, akik előzőleg akik endokrin terápiában nem részesültek, vagy csak egy előző vonalbeli endokrin terápiában részesültek. Az elsődleges elemzés eredményei a következők (medián követési idő: 20,4 hónap): • HR=0,593 (CI95%: 0,480 - 0,732, p=4,1 x 10⁻⁷) • medián PFS 20,5 hónap (CI95%: 18,5 - 23,5) vs. 12,8 hónap (CI95%: 10,9 - 16,3). A nem első vonalas kezelésben részesülők al csoportjában (másod vonal és korai relapszus) egy poszter prezentáció alapján az eredmények a következők voltak: • HR=0,565 (CI95%: 0,428 - 0,744) • medián PFS 14,6 hónap vs. 9,1 hónap. A teljes túlélést másodlagos végpontként értékelték, az első elemzés időpontjában 70 (14,5%), illetve 50 (20,7%) haláleset történt a ribociklib és placebo karokon.



A Kérelmező által választott komparátor	A Kérelmező a költséghasznossági elemzés során az alábbi komparátorokkal vetette össze a ribociklib + fulvesztrant kezelést: • palbociklib + fulvesztrant • fulvesztrant • everolimusz + exemesztán • kemoterápia. A Kérelmező a palbociklib + fulvesztrant kezelést tekintette elsődleges komparátornak, mely szakértői vélemény alapján a leggyakrabban alkalmazott kezelés az indikációban.					
Relatív hatásosság, biztonságosság	A Kérelmező által megjelölt komparátorok közül egyedül a monoterápiában alkalmazott fulvesztrant kezeléssel szemben áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat: MONALEESA-3. A MONALEESA-3 vizsgálat alapján a ribociklib + fulvesztrant kezelés statisztikailag szignifikánsan javította a progressziómentes túlélést a placebo + fulvesztrant kezeléshez viszonyítva, olyan hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott emlőrákban szenvedő postmenopausában lévő nők körében, akik előzőleg akik endokrin terápiában nem részesültek, vagy csak egy előző vonalbeli endokrin terápiában részesültek. Nem világos, hogy a PFS tekintetében megmutatókozó előny hogyan jelentkezik a teljes túlélés tekintetében, különösen a vonalosság, kombinációs kezelés, menopausa státusz alapján eltérő kiindulási jellemzőkkel rendelkező betegcsoportokban. Nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat az alábbi komparátorokkal szemben: • palbociklib + fulvesztrant • everolimusz + exemesztán • kemoterápia. A Kérelmező megbízásából indirekt összehasonlítások készültek ezen komparátorokkal szemben, melyek dokumentációja hiánypótlásként került benyújtásra. Az indirekt összehasonlítások eredményei részben kerültek felhasználásra az egészség-gazdaságtani elemzés és modellezés során.					
TéF konklúzió Többlet-egészségnyereség (PFS, progressziómentes túlélés; ribociklib + fulvesztrant vs. placebo + fulvesztrant)	Bizonyított		Nem kellően alátámasztott		Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték	
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	CUA	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült	Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	A ribociklib+fulvesztrant költség-hatékonysága nem bizonyított a palbociklib+fulvesztrant kombinációval szemben. A többlet-egészségnyereség mértéke és annak klinikai jelentősége bizonytalan.					
A Kérelmező által becsült betegszám (aktív kar)	1. év: 41 fő		2. év: 72 fő		3. év: 101 fő	
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító		semleges		többletkiadást eredményez	
TéF konklúzió HTA Összességében	A ribociklib hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát a MONALEESA-3 klinikai vizsgálatban értékelték a kérelemben megjelölt indikációkban. A vizsgálatokban a ribociklib kezelési karokon a medián teljes túlélést nem érték el, az adatzárások					



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

NYILVÁNOS ÖSSZEFOGLALÓ - Technológia-értékelő Főosztály

	időpontjában az OS adatok éretlenek. A ribociklib fulvesztranttal történő kombinációs alkalmazása nagyobb mértékű javulást eredményezett a progressziómentes túlélésben a monoterápiában alkalmazott fulvesztrant kontroll karhoz képest. A CDK4/6 gátlók terápiás előnye igazolódott a klinikai vizsgálatok során, ugyanakkor annak pontos mértéke nem meghatározott, valamint eltérő lehet a kezelés vonalásától, az alkalmazott kombinációktól és beteg jellemzőitől függően. A CDK4/6 gátlók helye a teljes terápiás algoritmusban bizonytalan. Nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat palbociklib + fulvesztrant, az everolimusz + exemesztán, valamint a kemoterápiás kezelésekhez viszonyítva. Az elemzés során számos esetben feltételezéseket alkalmazott a Kérelmező, melyek nem ellenőrizhetők, így jelentős bizonytalanságot hordoznak magukban. Az érzékenységvizsgálatok valamint a szenárióelemzés által bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy az elemzés input adatai hasznosságok és hatásossági mutatók terén jelentősen befolyásolják az ICER értékét, a kérelmezett terápia szempontjából negatív irányba. A kérelmezett készítmény az elődleges komparátorként bemutatott palbociklib + fulvesztrant kombinációnál alacsonyabb költségek mellett állna rendelkezésre, a Kérelmező által bemutatott egészségnyereség azonban nem alátámasztott, így a költséghatékonyság nem bizonyított. A további komparátorokkal szemben a ribociklib + fulvesztrant nem költséghatékony. A költségvetési hatás számításakor alkalmazott komparátorkosárral szemben a vizsgált eljárás többletkiadást generál.
--	--