



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 támogatott indikáció, egészségügyi rendelkezés megjelölése
Kérelmezett indikáció	új indikációra
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 kérelemben megjelölt, meglévő indikációs ponton a palbociklib hatóanyag támogatott. A palbociklib hatóanyagot az adott indikációs ponton aromatáz-inhibitor hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák.
Tudományos bizonyítékok	A ribociklib hatásosságát és biztonságosságát több fázis 3 vizsgálat elemzi különböző populációkban, eltérő kombinációkban és vonalisan. A kérelmezett indikáció esetében a MONALEESA-3 és -7 vizsgálatokból származó eredményeket használták fel.
Terápiás hatás jellege	A terápia nem kuratív. A pivotális vizsgálatokból származó hatásossági eredmények: MONALEESA-3 PFS (első vonalas kezelés): - vizsgálati karon 76/238 vs. 66/129 esemény; mPFS-t nem érték el a vizsgálati karon, a kontroll karon 18,3 (95% CI: 14,8; 23,1) hónap, HR: 0,577 (95% CI: 0,415; 0,802) - azon betegek esetében, akiknek a betegsége az előzetes neo/adjuváns endokrin terápiát követően >12 hónappal progrediált a vizsgálati karon még nem érték el a mediánt, a HR: 0,781 (95% CI: 0,467; 1,306) MONALEESA-7 PFS - teljes populációban vizsgálati kar: 23,8 (95% CI: 19,2; NE) hónap; kontroll kar: 13,0 (95% CI: 11,0; 16,4) hónap; HR: 0,55 (95% CI: 0,44; 0,69; p<0.0001) - NSAI-ral kezelt betegek vizsgálati kar: 27,5 (95% CI: 19,1; NE) hónap vs. 13,8 (95% CI: 12,6; 17,4) hónap; HR: 0,569 (95% CI: 0,436; 0,74) OS A 2018-11-30-i adatzáraskor a medián követési idő 34,6 hónap, a vizsgálati karon 116/335 (34,6%) beteg, a kontroll karon 57/337 (16,9%) beteg részesül kezelésben. A OS adatok értékelése 252 haláleset bekövetkezése esetén történik meg, az adatzáraskor 192 haláleset következett be, a teljes túlélésadatok éretlenek (Hiba! A hivatkozási forrás nem található.): teljes populáció:



	83/335 (24,8%) a vizsgálati karon vs. 109/337 (32,3%). A ribociklib kezelés 29%-kal csökkentheti a halálozás kockázatát (HR: 0,71; 95% CI: 0,54; 0,95; p=0,00973) A MONALEESA-3 és 7 vizsgálatok során elért hatásossági eredmények a teljes vizsgálati populációban a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a ribociklib hatóanyagtartalmú kombináció esetén a kontroll karral szemben. A ribociklib hatásossága igazolódott posztmenopausában lévő nők körében fulvesztranttal kombinációban, ill. pre- ill. perimenopausában lévő nők körében AI-ral kombinációban. A vizsgálatok alatt váratlan mellékhatások nem fordultak elő.					
A Kérelmező által választott komparátor	palbociklib+aromatáz inhibitor					
Relatív hatásosság, biztonságosság	Az egyes CDK 4/6 gátló hatóanyagokat direkt összevető, nagy betegszámú fázis III klinikai vizsgálatból származó eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. A szisztematikus irodalomkutatást követően elvégzett hálózatos metaanalízis alapján az elsővonalban (letrozol hatóanyaggal kombinációban) alkalmazott CDK 4/6 gátló hatóanyagokat közvetett módon összehasonlítva nem mutatkozott szignifikáns különbség a PFS és az ORR tekintetében. A pre- és perimenopauzális státuszú betegek esetében a ribociklibbel végzett MONALEESA-7 vizsgálat eredményeit felhasználva indirekt összehasonlítást végeztek. Az eredmények alapján a ribociklib+fulvesztrant kombináció hatásosabb az exemestán, AI és az egyéb CDK 4/6 gátló+AI kombinációval szemben, de ez utóbbi nem volt statisztikailag szignifikáns, mint elsővonalas terápiás kombináció. Az összehasonlítás számos limitációval rendelkezik (pl. heterogén vizsgálati elrendezések és betegpopuláció).					
TéF konklúzió Többlet-egészségnyereség (PFS MONALEESA-3 és 7 vizsgálatokban)	<u>Bizonyított</u>		Nem kellően alátámasztott		Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték	
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	<u>CUA</u>	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült	Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	A posztmenopauzában szenvedő populáció esetében az egészség-gazdaságtani elemzés eredménye alapján megállapítható, hogy a vizsgált 15 éves időtávon a ribociklib + fulvesztrant terápia magasabb költség mellett, többlet minőségi életévet generál. A Kérelmező által számított ICER érték meghaladja a költség-hatékonysági küszöbértéket, azaz a jelenleg hatályos hazai egészség-gazdaságtani irányelv alapján a ribociklib + fulvesztrant kombinációs terápia költség-hatékonysága nem bizonyított a palbociklib + NSAI terápiához viszonyítva. A premenopauza esetében a Kérelmező által bemutatott 20 éves időtávon kalkulált ICER érték a költség-hatékonysági küszöbérték alatt helyezkedik el. A ribociklib + NSAI terápia alacsonyabb költség mellett generál minimális többlet minőségi életévet. Figyelembe véve azonban a Kérelmező azon feltételezését, hogy a ribociklib + NSAI, valamint a palbociklib + NSAI esetében a hatásosság egyenlő, az így a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik.					
A Kérelmező által becsült betegszám (aktív kar)	1. év: 90 betegév posztmenopauza: 75 fő; premenopauza: 15 fő		2. év: 135 betegév posztmenopauza: 101 fő, premenopauza: 34 fő		3. év: 180 betegév posztmenopauza: 135 fő, premenopauza: 45 fő	
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító		semleges		<u>többletkiadást eredményez</u>	



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

TéF konklúzió HTA Összességében	A ribociklib hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát a MONALEESA-3 és 7 klinikai vizsgálatokban értékelték a kérelemben megjelölt indikációkban. A vizsgálatokban a ribociklib kezelési karokon a medián teljes túlélést nem érték el. A z adatzárások időpontjában az OS adatok éretlenek, de a ribociklib a progressziómentes túlélésben nagyobb mértékű javulást eredményezett a kontroll karhoz képest a vizsgálatokban szereplő populáció esetén. A CDK4/6 gátlók terápiás előnye igazolódott a klinikai vizsgálatok során, ugyanakkor annak pontos mértéke nem meghatározott, és eltérő lehet a kezelés vonaliságától, az alkalmazott kombinációktól és beteg jellemzőitől függően. A CDK4/6 gátlók helye a terápiás algoritmusban bizonytalan. A posztmenopauzában szenvedő populáció esetében az egészség-gazdaságtani elemzés eredménye alapján megállapítható, hogy a vizsgált 15 éves időtávon a ribociklib + fulvesztrant kombinációs terápia költség-hatékonysága nem bizonyított a palbociklib + NSAI terápiához viszonyítva. A premenopauza esetében a Kérelmező által bemutatott 20 éves időtávon kalkulált ICER érték ugyan a költség-hatékonysági küszöbérték alatt helyezkedik el, ugyanakkor figyelembe véve a Kérelmező feltételezéseit, az így a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik. A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a NEAK adatai alapján jelenleg két készítmény értékelése zajlik az adott terápiás területen.
---	--



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

Product name			
Compound name			
Therapeutic indications according to SOPC			
Requested reimbursement category			
DfHTA Conclusion Added benefit (PANSS)	Well established	Not well established	No particular added benefit or no evidence
DfHTA Conclusion Cost-effectiveness			
DfHTA Conclusion Budget impact	cost-saving	neutral	cost-increasing
DfHTA Conclusion Overall HTA			