

Liečivo ribociklib (Kisqali) v kombinácii s fulvestrantom v prvej línii liečby pokročilého HR+/HER2- karcinómu prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia od ukončenia (neo)adjuvantnej endokrinnnej terapie

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26190; ATC skupina: L01EF02; ŠÚKL kód: 5087C).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 6.12.2022*

Vedúci projektu: Daniel Kozák, MSc.

Tím projektu: Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD., MUDr. Matej Palenčár

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z., a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania žiadosti (29.7.2022), t.j. termín 6.12.2022.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Kisqali aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Kisqali je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Kisqali zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 6.12.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26190>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Kisqali. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Karcinóm prsníka (KP) je celosvetovo aj na Slovensku najčastejším nádorovým ochorením u žien. Rovnako je aj najčastejšou príčinou úmrtia na onkologické ochorenie u žien.

Na základe molekulárnej charakteristiky existujú štyri hlavné podtypy karcinómu prsníka definované podľa prítomnosti hormonálnych receptorov (HR) a receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2). HR+/HER2- KP je zastúpený väčšinou – až v približne 73 % prípadov. Pokročilý karcinóm prsníka (pKP) zahŕňa neoperovateľný lokálne pokročilý karcinóm (podskupina pKP štádia IIIc) a metastatický karcinóm (mKP; IV. štádium) so sekundárnym rozsevom do kostí, pľúc alebo pečene. Viac ako dve tretiny pKP tvorí práve HR+/HER2- KP. Relatívne 5-ročné prežívanie pacientiek s HR+/HER2- KP je v štádiu III 90,1 % s klesajúcim trendom vo IV. štádiu (31,9 %). pKP je v súčasnosti nevyliciteľné ochorenie. Existujúca nekuratívna liečba sa preto zameriava na zvýšenie kvality života predĺžením celkového prežívania a predĺžením doby do progresie ochorenia.

Liečivo ribociklib (liek Kisqali) je určené pre dospelé ženy s HR+/HER2- lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka. EMA¹ schválila použitie lieku Kisqali v krajinách Európskej únie 22.8.2017 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie (DR) podal žiadosť o zaradenie lieku Kisqali do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 29.7.2022 a žiada o registráciu balenia veľkosti 63 tabliet x 200 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Ribociklib je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo mKP s pozitivitou HR a negativitou HER2:

- a) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby metastatického ochorenia,
- b) v kombinácii s fulvestrantom v prvej línii liečby u pacientiek, u ktorých došlo k relapsu alebo progresii ochorenia počas alebo menej ako 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej endokrinnnej terapie,
- c) v kombinácii s fulvestrantom u pacientiek, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe metastatického ochorenia.

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Tabuľka 1: Hodnotená indikácia

Liečivo ribociklib kombinácii s fulvestrantom v prvej línii liečby u pacientiek s HR+/HER2- pKP, u ktorých došlo k relapsu alebo progresii ochorenia počas alebo menej ako 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej endokrinnnej terapie.
--

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH.
--

Výskumné otázky:

1. Je liečivo ribociklib (liek Kisqali) v kombinácii s fulvestrantom v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte prvej línie liečby u patientskej populácie s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia od ukončenia (neo)adjuvantnej endokrinnnej terapie účinnejšie a bezpečnejšie na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splňa liečivo ribociklib (liek Kisqali) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ribociklib (liek Kisqali)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 2: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia (Ribociklib + fulvestrant, HR+/HER2- pKP, 1. línia, skorý relaps/progresia)

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ženy s pokročilým (lokálne pokročilým alebo metastatickým) karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2) [HR+/HER2- pKP]. MKCH-10²: C50.- MeSH³: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kisqali je indikovaný na liečbu žien, s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2), lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako začiatočná terapia na endokrinné báze alebo u žien, ktoré dostávali predchádzajúcu endokrinnú terapiu. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liečivo ribociklib v kombinácii s fulvestrantom v prvej línii liečby u pacientiek s HR+/HER2- pKP, u ktorých došlo k relapsu alebo progresii ochorenia počas alebo menej ako 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej endokrinné terapie. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ribociklib je selektívny, orálne podávaný inhibítor cyklín dependentných kináz 4 alebo 6 (CDK4/6). Inhibíciou CDK4/6 sa má zabrániť progresii bunkového cyklu z G1 do syntetickej fázy a v konečnom dôsledku proliferácii buniek. Užíva sa v dávke 600 mg (tri 200 mg filmom obalené tablety) jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby, čo predstavuje kompletný cyklus trvajúci 28 dní. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos z terapie alebo kým sa nevyskytne neakceptovateľná toxicita. Dávka ribociklibu sa môže v zmysle SPC znížiť na 400 mg alebo 200 mg/deň. DR žiada o kategorizáciu liečiva v kombinácii s fulvestrantom. Podáva sa intramuskulárne (500 mg) 1., 15. a 29. deň a potom raz mesačne. Na Slovensku je fulvestrant hradený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH. <p>MeSH³: ribociclib, fulvestrant</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Držiteľ registrácie uvádza ako jediný relevantný komparátor fulvestrant. Odporúčaná dávka je 500 mg v jednomesačných intervaloch s ďalšou 500 mg dávkou podanou dva týždne po začiatkovej dávke. Kombinovaná liečba pozostávajúca z fulvestrantu v kombinácii s inhibítormi CDK4/6 je podľa ESMO⁵ odporúčaní vhodnou intervenciou po skorej progresii alebo relapse po endokrinnnej liečbe. <p>Ďalšie potenciálne komparátory (ich relevancia pre slovenskú prax bude overená na základe vstupov od odborníkov)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Letrozol Podľa DR má v slovenskej praxi liečebný režim inhibítora aromatázy + CDK4/6 inhibítora zastúpenie takmer v 25 % prípadov. Nakoľko však inhibítory CDK4/6 nie sú na Slovensku kategorizované, monoterapia aromatázovými inhibítormi je podľa DR zastúpená vo viac ako 10 %. Najzastúpenejší aromatázový inhibítor je letrozol, preto považujeme letrozol za ďalší komparátor. Odporúčaná dávka je 1 tableta (2,5 mg) 1x denne. <p>MeSH³: fulvestrant, letrozole</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EORTC QLQ-C30⁴. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵ a odporúčania UpToDate
- Súhrnne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁶)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology.

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.