



Originalas nebus siunčiamas
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

Kopija:

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

El. paštas: ramune.lauciuviene@novartis.com;

liudvika.starkiene@novartis.com

2019-09-03

Nr.

(118) 211
& 111

Į 2019-04-26

Nr.(1.2.10.3-
25)10-2889

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

Ribociklibas (Kisqali), 200 mg, plėvele dengtos tabletės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE42.

Veikimo mechanizmas: Ribociklibas yra selektyvusis nuo ciklino priklausančių kinazių (angl. cyclin-dependent kinase – CDK) 4 ir 6 inhibitorius, kurio biologiniuose mėginiuose nustatomos 50 % slopinamosios koncentracijos (IC50) reikšmės atitinkamai yra 0,01 μ M (4,3 ng/ml) ir 0,039 μ M (16,9 ng/ml). Šios kinazės aktyvuojamos po prisijungimo prie D ciklinų ir jos yra ypatingai svarbios signalų perdavimo mechanizmams, kurie lemia ląstelės ciklo progresavimą ir ląstelių proliferacijos procesus. Ciklino D-CDK4/6 kompleksas ląstelės ciklo progresavimą reguliuoja per retinoblastomos baltymo (angl. retinoblastoma protein – pRb) fosforilinimą.

Dozavimas: Rekomenduojama dozė yra 600 mg (po tris 200 mg plėvele dengtas tabletes) ribociklibo kartą per parą, skiriant 21 dieną paeiliui, o vėliau darant 7 dienų trukmės pertrauką; tai sudaro visą 28 dienų trukmės gydymo ciklą. Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientei nustatoma klinikinė gydymo nauda arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Kisqali reikia skirti kartu su 500 mg fulvestrantu. Kai Kisqali skiriamas kartu su fulvestrantu, pastarojo reikia leisti į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją dienomis, o vėliau kartą per mėnesį.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Kisqali skirtas moterų lokaliai progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatoma hormonų receptorių (HR) ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) rodmens, gydymui derinyje su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu kaip pradinę endokrininę terapiją arba moterų, kurioms anksčiau jau buvo skirta endokrininė terapija, gydymui.

Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu endokrininę terapiją reikia skirti kartu su liuteinizuojančią hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Krūties vėžys (C50)

1.4. Siūlomi apribojimai

Kisquali skirtas moterų lokaliai progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatoma hormonų receptorių (HR) ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) rodmens, gydymui derinyje fulvestrantu kaip pradinė endokrininė terapija arba moterų, kurioms anksčiau jau buvo skirta endokrininė terapija, gydymui.

Pagal šią skyrimo sąlygą kompensuojama:

Anastrozolis, eksemestanas, goserelinas, letrozolis, megestrolis, tamoksifenas, fulvestrantas skiriami sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5).

1. Slamon DJ *et al.* Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20; 36(24):2465-2472.

2. Slamon D.J. Ribociclib + fulvestrant in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from MONALEESA-3 . Presented at 2018 ASCO annual meeting – *pagrindinio tyrimo duomenys, pristatyti metinėje konferencijoje – nevertinama.*

3. Slamon D.J., Neven P, Chia S., et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Presented at: 2018 Melbourne International Joint Breast Congress; October 11-13, 2018; Melbourne, Australia. Abstract 193 – *pagrindinio tyrimo duomenys, pristatyti konferencijoje – nevertinama.*

4. Fasching P.A., Esteva F.J., Pivot X. Et al. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: Results from MONALEESA-3. Presented at 2018 ESMO annual meeting – *gairės nevertinamos.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei dvigubo aprašytas aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
MONALEESA-3	1			1			1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

MONALEESA-3

3 fazės, dvigubai-aklas, placebo kontroliuojamas tarptautinis klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti 726 pacientai, kurie randomizuoti į dvi grupes santykiu 2:1: ribociklibo ir fulvestranto derinio gr. (toliau – ribociklibo gr.) (n=484) ir placebo ir fulvestranto derinio gr. (toliau – placebo gr.) (n=242). Į tyrimą nebuvo įtrauktas nei vienas vyras, nors protokole buvo numatyta tokia galimybė. 354 pacientės buvo negydytos, nustačius ligos progresą, o 372 – buvo skirta viena endokrininės terapijos eilė. Pacientėms buvo skirta 600 mg ribociklibo p/o 3 sav. + 1 sav. pertrauka kartu su fulvestrantu 500 mg i/m pirmą 28 d. ciklo dieną, su papildoma doze 15 ciklo dieną (tik pirmąjį ciklą) arba placebo su fulvestrantu. Pacientų grupės pagal bazinę charakteristiką – homogeniškos. Gydyimo mediana 15,8 mėn. (0,9-27,4 mėn.) ribociklibo gr. ir 12 mėn. (0,9-25,9 mėn.) placebo gr.

Pagrindinis įtraukimo kriterijus:

- Moterys pomenopauziniu laikotarpiu ir vyrai, esant histologiškai ar citologiškai patvirtintai HR-teigiamam/HER2-neigiamam lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui.

Papildomi įtraukimo kriterijai:

- Naujai diagnozuotas (de novo) lokaliai progresavęs ar metastazavęs krūties piktybinis navikas;
- Atkrytis >12 mėn. po (neo)adjuvantinės endokrininės terapijos pabaigos, neskiriant gydymo;
- Atkrytis iki 12 mėn. po (neo)adjuvantinės endokrininės terapijos pabaigos, neskiriant gydymo (ankstyvas atkrytis);
- Atkrytis >12 mėn. po (neo)adjuvantinės endokrininės terapijos pabaigos, po to skiriant bent vieną gydymo eilę lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui;
- Lokaliai progresavęs ar metastazavęs krūties piktybinis navikas, kuris progresavo po vienos endokrininės terapijos eilės, prieš tai neskyrus (neo)adjuvantinio gydymo ankstyvam vėžiui.

Neįtraukimo kriterijai:

- Prieš tai skirtas chemoterapinis gydymas, fulvestrantas ar CDK4/6 inhibitorius lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui;
- Uždegiminis krūties piktybinis navikas;
- Simptominė visceralinė liga;
- ligos našta, dėl kurios negalima įtraukti paciento į tyrimą, remiantis tyrėjo vertinimu;
- kliniškai reikšmingos širdies aritmijos ir/arba nekontroliuojama širdies liga, įskaitant QTc intervalo pailgėjimą >450 ms.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP).

Antrinės vertinamosios baigtys: bendrasis išgyvenamumas (BI); bendrasis atsako dažnis (BAD), klinikinės naudos dažnis (KND) bei vaistų saugumas ir toleravimas.

Rezultatai:

IBLP mediana buvo 20,5 mėn. (95% PI [18,5-23,5]) ribociklibo gr. ir 12,8 mėn. (95% PI [10,9-16,3]), RS 0,593 (95% PI [0,48-0,732]; p<0,001).

Pirmosios tarpinės analizės metu BI duomenys buvo nebrandūs: 70 (14,5 proc.) mirčių ribociklibo gr. ir 50 (20,7 proc.) – placebo gr.

BAD buvo 32,4 proc. (95% PI [28,3-36,6]) ribociklibo gr. ir 21,5 proc. (95% PI [16,3-26,7]), p<0,001 visoje tiriamųjų populiacijoje ir 40,9 proc. (95% PI [35,9-45,8]) ir 28,7 proc. (95% PI [22,1-35,3]), atitinkamai, pacientams, kuriems nustatyta išmatuojama liga (p<0,003).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Į saugumo tyrimą įtraukti 724 pacientai. Dažniausi visų laipsnių nepageidaujami įvykiai apėmė ≥ 30 proc. pacientų ir pasireiškė neutropenija, pykinimu ir nuovargiu. Dažniausi 3 laipsnio nepageidaujami įvykiai buvo neutropenija ir leukopenija (apėmė ≥ 10 proc. pacientų). 4 laipsnio nepageidaujamas įvykis buvo neutropenija (apėmė ≥ 5 proc. pacientų). Febrili neutropenija pasireiškė 1 proc. pacientų ribociklibo gr. ir 0 proc. placebo gr.

QT pailgėjimas pasireiškė 6,2 proc. ir 0,8 proc. pacientų ribociklibo ir placebo grupėse, atitinkamai. 3 ir 4 laipsnio ALT padidėjimas pasireiškė 32 (6,6 proc.) ir 9 (1,9 proc.), o AST 23 (4,8 proc.) ir 6 (1,2 proc.) pacientams ribociklibo ir placebo grupėse, atitinkamai.

Sunkūs nepageidaujami įvykiai pasireiškė 138 (28,6 proc.) ir 40 (16,6 proc.) pacientų ribociklibo ir placebo grupėse, atitinkamai, iš jų 54 (11,2 proc.) ir 6 (2,5 proc.) buvo priskirti tyrimo vaistams. Dažniausi visų laipsnių bet kokios priežasties sunkūs nepageidaujami įvykiai pasireiškė ≥ 1 proc. pacientų (ribociklibo gr. vs placebo gr.) buvo pneumonia (1,9 proc. vs 0 proc.) ir dusulys (1,2 proc. vs 2,1 proc.).

Ribociklibo ar placebo dozių sumažinimas buvo nustatytas 183 (37,9 proc.) ir 10 (4,1 proc.) pacienčių atitinkamai; 148 (30,6 proc.) ir 9 (3,7 proc.) dozė buvo mažinta tik vieną kartą, atitinkamai.

Ribociklibo gr. mirė 13 (2,7 proc.) pacientų, o placebo gr. – 8 (3,3 proc.) per 30 dienų nuo gydymo nutraukimo. Dauguma dėl ligos progresavimo.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 <input type="checkbox"/>

Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □
--	------

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Ribociklibo ir fulvestranto derinio terapinė nauda įrodyta tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu MONALEESA-3 tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis (IBLP) lyginant su placebo ir fulvestranto deriniu pacientėms pomenopauziniu laikotarpiu, esant lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui, kai nustatoma HR ir nenustatoma HER2 rodmenis, gydymui derinyje su fulvestrantu kaip pradinė endokrininė terapija arba moterų, kurioms anksčiau jau buvo skirta endokrininė terapija, gydymui.

Atlikta BI pirminė tarpinė analizė parodė, kad duomenys yra nebrandūs (neįvyko tiek mirčių, kiek buvo numatyta) ir matoma tik tendencija, kad po ilgesnio stebėjimo laikotarpio išryškės skirtumas tarp grupių. Gyvenimo kokybės duomenų pateikta nebuvo.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	Siūlomai kompensuoti indikacijai vertinimo nėra. https://www.cadth.ca/kisqali-fulvestrant-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details (tikrinta 2019-08-19)
SMC (Škotija)	Siūlomai kompensuoti indikacijai vertinimo nėra. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-full-smc2198/ (tikrinta 2019-08-19)
HAS (Prancūzija)	Siūlomai kompensuoti indikacijai vertinimo nėra. https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=ribociclib&tmpParam=&opSearch=&portal=prd1_2986155 (tikrinta 2019-08-19)
NICE (Jungtinė Karalystė)	Ribociclib with fulvestrant is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, locally advanced or metastatic breast cancer in people who have had previous endocrine therapy only if: <ul style="list-style-type: none"> • exemestane plus everolimus is the most appropriate alternative to a cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitor and • the conditions in the managed access agreement for ribociclib with fulvestrant are followed. https://www.nice.org.uk/guidance/ta593/chapter/1-Recommendations (tikrinta 2019-08-19)
TLV (Švedija)	Siūlomai kompensuoti indikacijai vertinimo nėra. https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=ribociclib&submitButton=S%C3%B6k (tikrinta 2019-08-19)

iQwig (Vokietija)	No added benefit proven. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/2019/a19-45-ribociclib-mammakarzinom-kombination-mit-fulvestrant-addendum-zum-auftrag-a19-06.12257.html (tikrinta 2019-08-19)	
----------------------	---	--

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas