

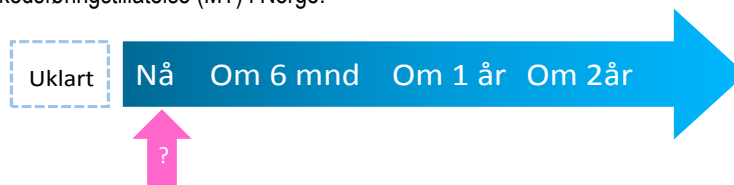


Ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til førstelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Gynekologi og fødsel
Virkestoffnavn: Ribosiklib
Handelsnavn: Kisqali
ATC-kode: L01XE42 (proteinkinasehemmere)
MT søker/innehaver: Novartis (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men fikk i november 2018 positiv anbefaling hos det Europeiske Legemiddelbyrået. Metoden fikk MT i USA i Juli 2018 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Hormon reseptor (HR) og epidermal vekst faktor 2 (HER2) er cellereseptorer som betegner et vevs egenskaper, og brukes som biomarkører for å optimalisere medikamentell kreftbehandling. Ribosiklib er en hemmer av enzymene syklin-avhengig protein kinase (CDK) 4 og CDK6, som har en fremmede effekt på celledelingen hos både normale- og kreftceller. Hos mange kreftceller er det vist en økt aktivitet av CDK4 og CDK6, som således kan lede til deregulering av spesifikke tumor suppressor gener. En hemming av CDK4 og CDK6 kan ha inhiberende virkning på tumorveksten (2).

Ribosiklib har fra før godkjent indikasjon for behandling av postmenopausale kvinner i kombinasjon med en aromatasehemmer ved hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft som innledende endokrinbasert terapi.

Denne metoden innebærer utvidet bruk til:

- førstelinjebehandling av pre- eller perimenopausale kvinner i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant
- førstelinjebehandling av postmenopausale kvinner i kombinasjon med fulvestrant

Den delen av indikasjonsutvidelsen som omfatter pasienter som har mottatt endokrin terapi tidligere (andrelinjebehandling) beskrives i et eget metodevarsel (LM nr 111 2018)

Ribosiklib administreres peroralt som tablett (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner (3). Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertlene uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernetastasering. I 2016 ble 3371 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge, hvorav de fleste var over 50 år (4). Pasientenes prognose påvirkes også av flere faktorer hvor human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) - positiv status vanligvis oppfattes som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (5). Omtrent 85 % av norske brystkreftpasienter er HER2-negative (6).

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, oppdatert oktober 2017 (5). Målsettingen med systemisk behandling av metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Ved potensielt endokrin følsom metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. I førstelinjebehandling av postmenopausale kvinner med hormonsensitiv sykdom anbefales i dag aromatasehemmer (evt i kombinasjon med CDK4/6 hemmer) eller fulvestrant. For premenopausale kvinner består førstelinjebehandlingen av en LHRH analog (for eksempel goserelin). Det bør vurderes å legge til behandling som for førstelinje ved postmenopausal status, og dette skal alltid gjøres dersom østrogen-nivået anses å ha falt i god tid før metastaser oppstod (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2017_024](#), [ID2017_024B](#))

Vi har identifisert 12 legemidler (16 ulike forslag/ID) for behandling av brystkreft (forskjellige legemidler, delpopulasjoner og behandlingslinjer) registrert på [nyemetoder.no](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,9,10).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pre- eller perimenopausale kvinner med avansert brystkreft. Neoadjuvante pasienter kunne også inkluderes. (N= 660)	Ribosiklib (600 mg/dag i tre uker, deretter en uke av) + enten tamoksifen, letrozol eller anastrozole daglig + goserelin hver 28. dag	Placebo (600 mg/dag i tre uker, deretter en uke av) + enten tamoksifen, letrozol eller anastrozole daglig + goserelin hver 28. dag	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02278120 MONALEESA-7 (fase III)	Resultater foreligger
Postmenopausale kvinner med avansert brystkreft (ca 50 % i henholdsvis 1. og 2. linje) (N=726)	Ribosiklib (600 mg/dag i tre uker, deretter en uke av) + fulvestrant (500 mg intramuskulært hver 28. dag + en ekstra dose på dag 15 i syklus 1)	Placebo med tilsvarende dosering som ribosiklib i intervensjonsarmen + fulvestrant (500 mg intramuskulært hver 28. dag + en ekstra dose på dag 15 i syklus 1)	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02422615 MONALEESA-3 (fase III)	Resultater foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering

Fullstendig metodevurdering

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye metoder for behandling av brystkreft. Det kan på sikt være aktuelt med en fullstendig metodevurdering.

Hovedkilder til informasjon

1. Ribociclib: Kisqali · Advanced breast cancer, HR-positive, HER2-negative in postmenopausal women - 1st and 2nd-line in combination with fulvestrant. (31. juli 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 03. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ribociclib/>
2. Statens Legemiddelverk; preparatomtale Kisqali; Hentet 30.11 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_no.pdf
3. *Onkologisk oppslagsverk: oncolex*. Hentet 24. oktober, fra: <http://oncolex.no/Bryst>
4. Cancer in Norway 2016, Krefregisteret. Hentet fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>
5. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft*. (04. oktober 2017). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2669). Oslo: Helsedirektoratet.
6. https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_brystkreft.pdf. Oslo: Krefregisteret.
7. Messina C, et al. (2018). *CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Breast Cancer Res Treat*. doi: 10.1007/s10549-018-4901-0.
8. *Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer*. (20. desember 2017). (Technology appraisal guidance TA496). National Institute for Health and Care Excellence.
9. *Ribociclib (Kisqali) and fulvestrant for advanced HR positive, HER2-negative breast cancer in postmenopausal women, first or second line*. (august 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
10. *Orientering om nyt lægemiddel: Ribociclib: Horizon Scanning*. (23. februar 2017). København: Amgros.

Dato for første publisering 17.12.2018
Siste oppdatering 17.12.2018