

ESMO-MCBS v českých podmínkách

Tomáš Büchler

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Úvod

- Náklady na onkologickou léčbu neustále stoupají
 - Dominantní podíl na tomto nárůstu má zvyšující se epidemiologická zátěž a zavádění nových léků
 - Přínos nových protinádorových léků pro pacienty není ve všech případech stejný, záleží na jejich účinnosti a toxicitě ve srovnání se stávajícími možnostmi léčby
 - Expertní tým ESMO vypracoval parametrický systém k hodnocení klinického přínosu léků ESMO-MCBS (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale) V1.0
-

Podklady pro hodnocení ESMO-MCBS

- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1547-1573.
 - Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2016. pii: mdw258.
 - Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale V.1.0 questions and answers. *ESMO Open* 2016; 1(5): e000100.
 - Kiesewetter B, Raderer M, Steger GG, et al. The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale in daily practice: a single institution, real-life experience at the Medical University of Vienna. *ESMO Open* 2016; 1(4): e000066.
-

Metodika hodnocení ESMO-MCBS

- Skórování účinnosti daného léku ve srovnání s komparátorem v parametrech celkové přežití (OS), přežití do progrese (PFS), výjimečně response rate (RR).
 - Hodnocen je poměr rizik (hazard ratio, HR), rozdíl v mediánu přežití a procentuální rozdíl v přežití po definované době sledování
 - Daný lék může dále být penalizován, pokud zhoršuje kvalitu života nebo je jeho podávání spojeno se závažnou toxicitou, nebo naopak zvýhodněn, pokud kvalitu života zlepšuje
 - Formuláře pro hodnocení léků jsou volně dostupné ke stažení na www.esmo.org
 - 1 - pro hodnocení kurativní léčby (včetně adjuvance)
 - 2a - pro hodnocení nekurativních léků na základě parametru OS
 - 2b - pro hodnocení nekurativních léků na základě parametru PFS
 - 3 - pro hodnocení nekurativních léků na základě jiných parametrů nebo pro ekvivalenční studie.
-

Příklad výpočtu

Treatment	Phase III trial	Indication	Sample size (n)	Control arm	Primary end point
Radium-223 50 kBq/kg q4w	ALSYMPCA	mCRPC	921	Placebo	OS: 14.9 vs 11.3 months (HR: 0.70; p < 0.001)

- indikovaný v léčbě karcinomu prostaty u mužů se symptomatickými kostními metastázami a současně bez viscerálních metastáz

Příklad výpočtu

režim	komparátor	indikace	vymezení populace	použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	vliv na QoL	použitý formulář	MCBS skóre	MCBS ČOS
Radium-223	standardní péče	progrese po docetaxelu	kostní bolesti, bez viscerálních metastáz	ALSYMPCA	0,70 (0,55-0,88)	11,3	3,6	0,66** (0,52-0,83)	9,8	5,8	1	2a	5	


Použijeme formulář 2a (nekurativní léčba, primární endpoint OS, OS komparátor méně než 12 měsíců)

*rozdíl v OS není signifikantní a prespecifikované hladině statistické signifikance

**sledovaným parametrem byla doba do symptomatické kostní příhody


režim	komparátor	indikace	vymezení populace	použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	vliv na QoL	použitý formulář	MCBS skóre	MCBS ČOS
Radium-223	standardní péče	progrese po docetaxelu	kostní bolesti, bez viscerálních metastáz	ALSYMPCA	0,70 (0,55-0,88)	11,3	3,6	0,66** (0,52-0,83)	9,8	5,8	1	2a	5	

IF median OS with the standard treatment is ≤ 1 year

Grade 4		<i>Mark with X if relevant</i>
HR ≤ 0.65 <u>AND</u> Gain ≥ 3 months		
Increase <u>in</u> 2 year survival alone $\geq 10\%$		
Grade 3		
HR ≤ 0.65 <u>AND</u> Gain 2.5–2.9 months		
Increase <u>in</u> 2 year survival alone 5 - $<10\%$		
Grade 2		
HR $>0.65-0.70$ <u>OR</u> Gain 1.5–2.4 months	AND	
Increase <u>in</u> 2 year survival alone 3 - $<5\%$		
Grade 1		
HR >0.70 <u>OR</u> Gain <1.5 months		
Increase <u>in</u> 2 year survival alone $<3\%$		

režim	komparátor	indikace	vymezení populace	použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	vliv na QoL	použitý formulář	MCBS skóre	MCBS ČOS
Radium-223	standardní péče	progrese po docetaxelu	kostní bolesti, bez viscerálních metastáz	ALSYMPCA	0,70 (0,55-0,88)	11,3	3,6	0,66** (0,52-0,83)	9,8	5,8	1	2a	5	

Quality of Life assessment /grade 3–4 toxicities assessment*

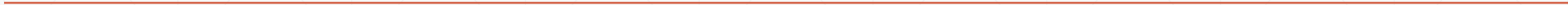
Does secondary endpoint quality of life show improvement	
Are there statistically significantly less grade 3–4 toxicities impacting on daily well-being*	

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc.

Adjustments

Upgrade 1 level if improved quality of life and/or less grade 3–4 toxicities impacting daily well-being are shown

režim	komparátor	indikace	vymezení populace	použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	vliv na QoL	použitý formulář	MCBS skóre	MCBS ČOS
Radium-223	standardní péče	progrese po docetaxelu	kostní bolesti, bez viscerálních metastáz	ALSYMPCA	0,70 (0,55-0,88)	11,3	3,6	0,66** (0,52-0,83)	9,8	5,8	1	2a	5	3



Příklad výpočtu

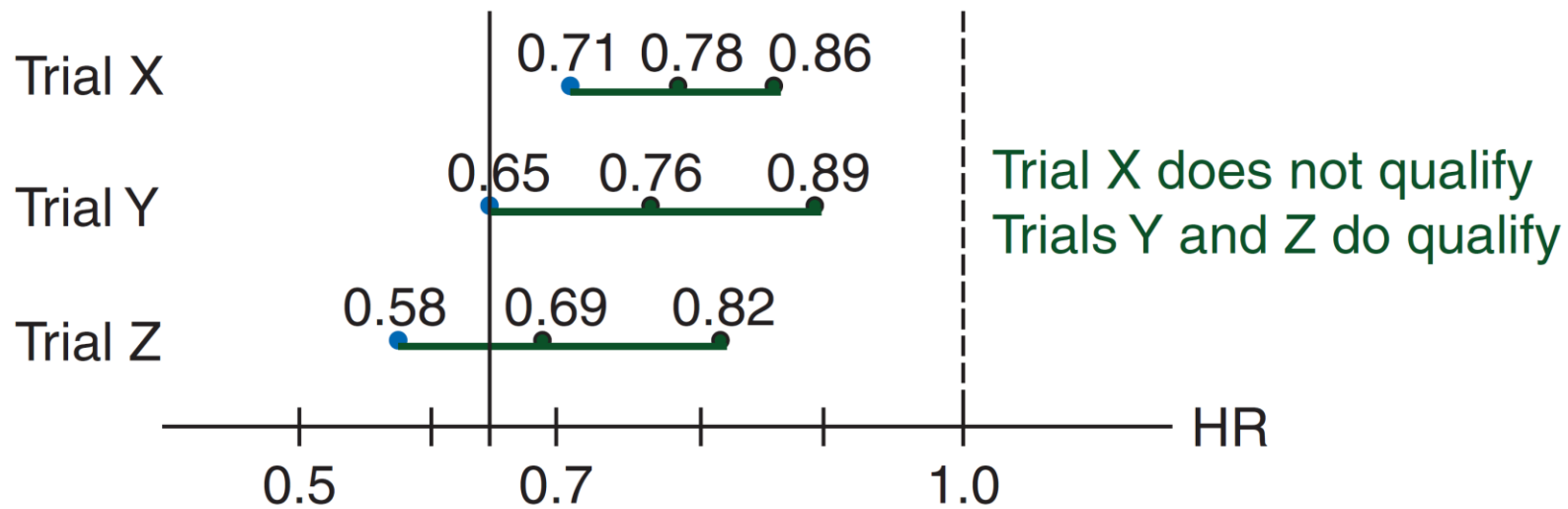



Figure 1. Use of threshold HR in the ESMO-MCBS exemplified for HR threshold of 0.65.

režim	komparátor	indikace	vymezení populace	použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	vliv na QoL	použitý formulář	MCBS skóre	MCBS ČOS
Radium-223	standardní péče	progrese po docetaxelu	kostní bolesti, bez viscerálních metastáz	ALSYMPCA	0,70 (0,55-0,88)	11,3	3,6	0,66** (0,52-0,83)	9,8	5,8	1	2a	5	5

IF median OS with the standard treatment is ≤ 1 year

	Mark with X if relevant
Grade 4	
HR ≤ 0.65 <u>AND</u> Gain ≥ 3 months	
Increase <u>in</u> 2 year survival alone $\geq 10\%$	
Grade 3	
HR ≤ 0.65 <u>AND</u> Gain 2.5–2.9 months	
Increase <u>in</u> 2 year survival alone 5 - $< 10\%$	
Grade 2	
HR $> 0.65-0.70$ <u>OR</u> Gain 1.5–2.4 months	AND
Increase <u>in</u> 2 year survival alone 3 - $< 5\%$	
Grade 1	
HR > 0.70 <u>OR</u> Gain < 1.5 months	
Increase <u>in</u> 2 year survival alone $< 3\%$	

Příklad hodnocení léků

režim	komparátor	indikace	vymezení populace	použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	vliv na QoL	použitý formulář	MCBS skóre	MCBS ČOS
Abirateron +prednison	prednison	pre-chemo		COU-AA-302 [51]	NS			0,53 (0,45-0,62),	8,3	8,2		2b	NR	3
Enzalutamid	placebo	post-chemo		AFFIRM [52]	0,63 (0,53-0,75)	13,6	4,8	0,4 (0,35-0,47)	2,9	5,4	1	2a	4	4
Abirateron +prednison	prednison	post-chemo		de Bono et al, 2011 [53]	0,65 (0,54-0,77)	10,9	3,9	0,67; (0,58-0,78)	3,6	2		2a	4	4
Cabazitaxel	mitoxantron	progrese po docetaxelu		TROPIC [54]	0,70 (0,59-0,83)	12,7	2,4	0,74 (0,64-0,86)	1,4	1,4		2a	2	2
Radium-223	standardní péče	progrese po docetaxelu	kostní bolesti, bez viscerálních metastáz	ALSYMPCA [55]	0,70 (0,55-0,88)	11,3	3,6	0,66** (0,52-0,83)	9,8	5,8	1	2a	5	5

*rozdíl v OS není signifikantní a prespecifikované hladině statistické signifikance

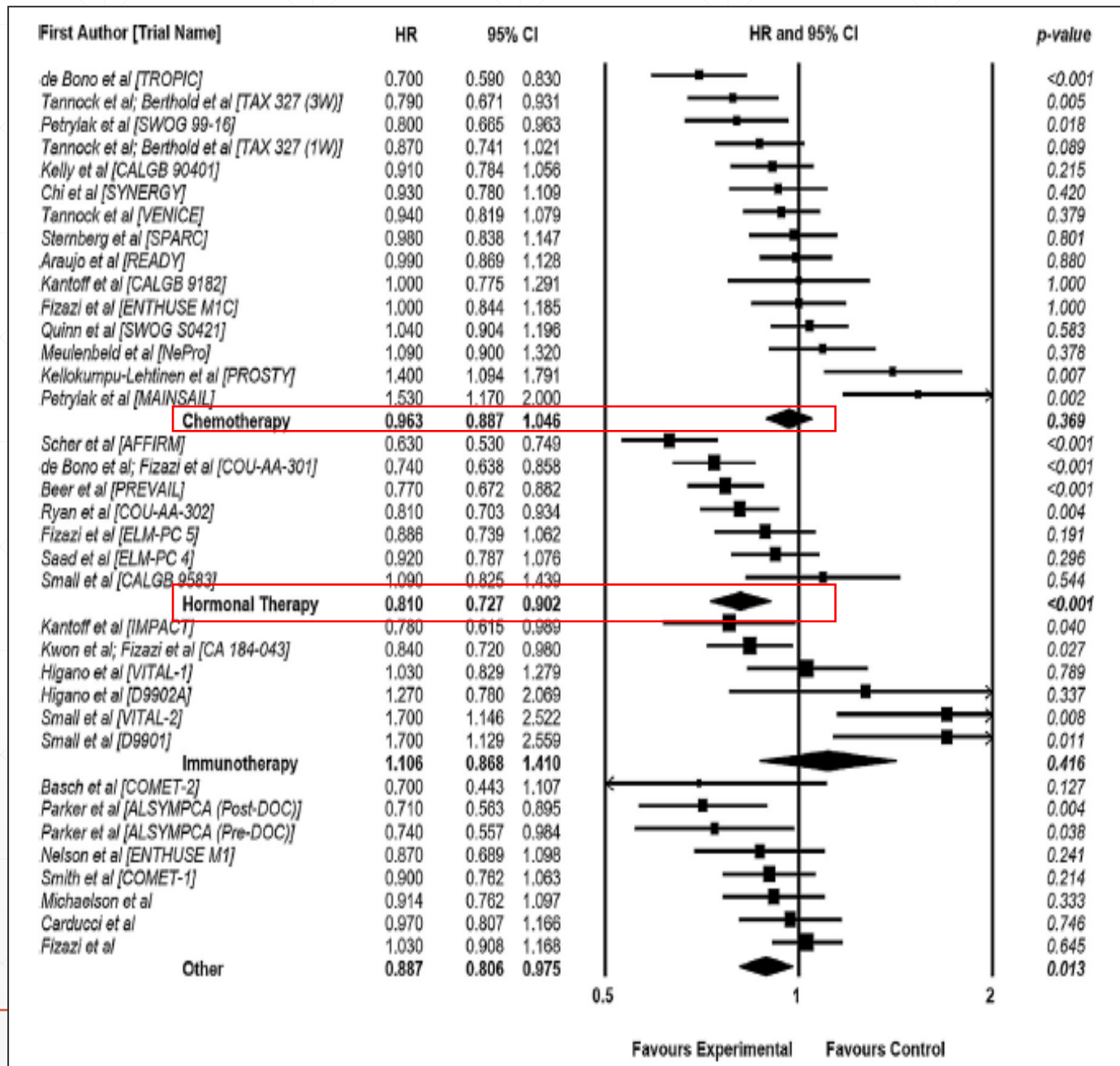
**sledovaným parametrem byla doba do symptomatické kostní příhody

Silné stránky ESMO-MCBS

- Jednoduchý
 - Reprodukovatelný
 - Výsledek většinou odpovídá intuitivnímu hodnocení
 - Nezávislost na ceně
 - Výsledkem je jedno číslo
 - Nic jiného není
-

Slabiny ESMO-MCBS

- Cena života záleží na diagnóze?
 - Nemožnost hodnotit léky registrované na základě jednoramenných studií
 - Problém s překřížením ramen
 - Problém s následující léčbou
 - Kvalita srovnávacích studií nemusí být stejná
 - Závislost na komparátoru
-



Význam ESMO-MCBS v ČR

- Metoda byla doporučena výborem ČOS
 - Doplnková metoda pro hodnocení přínosu léku – přidělení úhrady
 - Analýza léků hrazených k 1.1.2017 bude publikována v Klinické onkologii
-

Jak dál

- Guidelines ESMO jsou průběžně doplňovány o hodnotu ESMO-MCBS
 - ESMO-MCBS 1.1
 - Hodnocení jednoramenných studií
-

Děkuji za pozornost
