



Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Phesgo 600mg/600 mg oldatos injekció** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A pertuzumab trastuzumabbal és kemoterápiával kombinálva javallott a HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladásos vagy a korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező (tumorméret >2cm, vagy nyirokcsomó pozitív) emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek neoadjuváns (primer szisztémás) kezelésére. Ha a neoadjuváns terápiát követően a betegnél teljes patológiai komplett remisszió (tpCR, teljes tumorentesség az emlőben és az axillákban) igazolódott, a neoadjuváns és adjuváns kezelés összesített időtartama egy év, ami 3 hetes kezelési protokollnak megfelelően 17 kezelést jelent. A duális HER2-gátló kezelés fix dózisú kombinációs terápiaként is alkalmazható.”

A készítmény hatóanyaga, az L01XY02 ATC-kódú **pertuzumab/trasztuzumab**, mely jelenleg nem támogatott. A pertuzumab önmagában **8/c4.** tételes ponton támogatott, a trasztuzumab **8/c1.** tételes pont szerint.

A Phesgo 600mg/600 mg oldatos injekció készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Korai emlőkarcinóma (EBC, Early breast cancer)

A Phesgo alkalmazása kemoterápiával kombinálva javallott:

- a HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladásos vagy korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek neoadjuváns kezelésére,***
- a HER2-pozitív, korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésére.***

Metasztatikus emlőkarcinóma (MBC, Metastatic breast cancer)

A Phesgo, docetaxellel kombinálva olyan HER2-pozitív metastatikus vagy lokálisan kiújuló, inoperábilis emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik metastatikus betegségük kezelésére korábban még nem részesültek HER2-ellenes kezelésben vagy kemoterápiában.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladásos vagy korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező (tumorméret >2cm, vagy nyirokcsomó-pozitív) emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek	Phesgo sc. neo/adjuváns terápia	trasztuzumab + pertuzumab iv. neo/adjuváns terápia	Non-inferioritás
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (FeDeriCa vizsgálat)		trasztuzumab + pertuzumab sc. neo/adjuváns terápia + kemoterápia (összesen 18 ciklus)	trasztuzumab + pertuzumab iv. neo/adjuváns terápia + kemoterápia (összesen 18 ciklus)	Ctrough geometriai átlagaránya alapján noninferioritás, pCR
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő		Phesgo sc. 3-6 ciklusnyi neoadjuváns terápia, majd műtét és tpCR elérés után Phesgo sc. 11-14 ciklusnyi adjuváns terápia, összesen 17 darab 3 hetes cikluson keresztül	trasztuzumab + pertuzumab 3-6 ciklus neoadjuváns terápia, majd műtét és tpCR elérés után 11-14 ciklus adjuváns terápia: 1.ciklus 840 mg pertuzumab iv. + 8 mg/kg trastuzumab iv. 2.ciklustól 420 mg pertuzumab iv. + 6 mg/kg trastuzumab iv. összesen 17 darab 3 hetes cikluson keresztül	Non-inferioritás (Cmax) tpCR Biztonságosság Beteg preferencia Erőforrás felhasználás

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladásos vagy a korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező emlőkarcinómában javasolt a neoadjuváns kemoterápia alkalmazása trasztuzumabbal±pertuzumabbal kombinálva. Patológiai komplett remisszió esetén javasolt a trasztuzumab±pertuzumab kezelés 1 évre történő, adjuváns komplettálása. Reziduális betegség esetén adjuvánsan trasztuzumab-emtanzin alkalmazása javasolt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban támogatottan kemoterápiás kezelési sémák érhetők el (HBCs szerint finanszírozva), továbbá a trasztuzumab 8/c1. tételes pont szerint támogatott.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a neoadjuvánsan alkalmazott trasztuzumab±pertuzumab kezelést követően, reziduális betegség esetén az irányelvek által javasolt adjuváns trasztuzumab-emtanzin kezelés egyedi méltányosság keretében elérhető.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a pertuzumab iv. + trastuzumab iv. (+kemoterápia) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek alapján megfelelő, ugyanakkor a hazai támogatási rend figyelembevételével limitációja, hogy jelenleg a pertuzumab kezelés a kérelmezett indikációban nem támogatott, a Perjeta készítmény támogatási kérelmének elbírálása folyamatban van (AT011/417/2023), így az iv. trastuzumab + pertuzumab kezeléssel szemben a Phesgo készítmény költséghatékonyasága nem megítélhető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A szubkután fix dózisú trastuzumab-pertuzumab farmakokinetikáját és hatásosságát **FeDeriCa** vizsgálatban elemezték, mely egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III., noninferioritási vizsgálat, melyben 500, HER2-pozitív, operábilis, lokálisan előrehaladott vagy gyulladásos II-IIIc stádiumú emlőrákban szenvedő beteg vett részt, akik 1:1 arányban részesültek neoadjuvánsan iv. pertuzumab + trastuzumab + kemoterápia vagy fix dózisú szubkután pertuzumab + trastuzumab kombináció + kemoterápia kezeléseken. A műtét után a betegek folytatták a HER2-célzott terápiát, 14 ciklussal (összesen 18). Az elsődleges végpont a 7. ciklusban a minimális pertuzumab szérumkoncentrációjának noninferioritása volt (Ctough; azaz a 8. ciklus előtti pertuzumab koncentrációja). Eredmények: A pertuzumab szérum Ctough geometriai átlagaránya alapján a szubkután vs. intravénás készítmény noninferioritása igazolódott. A pertuzumab és a trastuzumab expozíció (AUC₀₋₂₁) hasonló volt a két vizsgálat csoportban. A pCR 60-60%-nak bizonyult, a klinikai válaszára 85% vs. 83% volt az iv. és sc. csoportokban. Biztonságosság: A biztonságossági profil hasonló volt a két csoportban. Injekcióval vagy infúzióval összefüggő reakció 10% vs. 1%-ban fordult elő az iv. és sc. csoportokban.

A Kérelemben továbbá bemutatásra kerültek a **PHranceSCa** és a **PHaTiMa** klinikai vizsgálatok, az előbbi a szubkután adagolási renddel szembeni betegpreferenciát igazolta, az utóbbi a betegek és az egészségügyi szakemberek részére megtakarított időt becsülte.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a FeDeriCa vizsgálatból származnak.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a FeDeriCa, PHranceSCa és PHaTiMa vizsgálatok eredményein alapul.



5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a pertuzumab/trasztuzumab (+docetaxel) terápia alapesetben intravénás pertuzumab + trastuzumabbal (+docetaxel) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a definíciószerűen azonos egészség nyereséget és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a pertuzumab + trastuzumabbal (+docetaxel) komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 1 éves időtávon.

A pertuzumab/trasztuzumab (+docetaxel) terápia várható többlet-költségeinek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX %.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Phesgo terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 86, 147, 209 és 279 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Phesgo listaáron számított kiszárazáskénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A CLEOPATRA vizsgálatban felvett medián kezelésként töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor intravénás kezelés listaáron számított kiszárazáskénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A CLEOPATRA vizsgálatban felvett medián kezelésként töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Phesgo terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX; XXX; XXX; XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az intravénás komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX; XXX; XXX; XXX Ft.



7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek alapján megfelelő, ugyanakkor a hazai támogatási rend figyelembe vételével limitációja, hogy jelenleg a pertuzumab kezelés a kérelmezett indikációban nem támogatott, a Perjeta készítmény támogatási kérelmének elbírálása folyamatban van (AT011/417/2023), így az iv. trasztuzumab + pertuzumab kezeléssel szemben a Phesgo készítmény költséghatékonysága nem megítélhető. A kérelmezett indikációban jelenleg a trasztuzumab + kemoterápia kezelés érhető el támogatottan.

A bemutatott vizsgálatokban legalább 55%-os bal kamrai ejekciós frakcióval rendelkező, ECOG 0-1 státuszú betegek vehettek részt.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a FeDeriCa vizsgálat végső eredményei 2023 utolsó negyedében várhatók (time-to-event végpontok).

Tekintettel a készítmény igazolódott noninferioritására, az iv trasztuzumab + pertuzumab + kemoterápia kezelési renddel kapcsolatban felmerült limitációk (ld. Perjeta értékelés, TéF regisztrációs szám: 157/23) a kérelmezett szubkután Phesgo készítmény esetén is érvényesek.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által választott komparátor jelenleg nincs befogadva. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem befogadott komparátor egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az **IQWiG** (2021.04.28.) értékelésében a megfelelő komparátornak a neoadjuváns trasztuzumab + kemoterápia kezelést tekintette, mellyel szemben kisebb hozzáadott értékre utaló jelet („hint of lesser benefit”) állapított meg.

A **HAS** (2021.04.08.) a neoadjuváns intravénás trasztuzumab + pertuzumab + kemoterápia kezelés esetén úgy vélte, hogy a klinikai előny nem elegendő a támogatásba vételhez, így a szubkután Phesgo esetén is úgy gondolta, hogy a készítménynek nincs helye a terápiás algoritmusban.

Az **NCPE** (2021.01.06.) rapid review keretében nem javasolta a készítmény támogatását a kérelmezett áron, majd 2022. decemberben ártárgyalásokat követően befogadta a készítményt.

Az **SMC** (2021.07.12.) a korábbi neoadjuváns iv. trasztuzumab + pertuzumab értékelésének megfelelően javasolta a készítmény támogatását.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékok alapján a neoadjuváns szubkután trasztuzumab + pertuzumab kezelés noninferioritása igazolódott az iv. kezelési rendhez képest, így a klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny meglelte definíciószerűen nem igazolt.



1135 Budapest, Szabolcs u. 33

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 886-9300

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: www.nngyk.gov.hu

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Phesgo alkalmazásával többletköltség és az intravénás komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján az intravénás terápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a Phesgo költséghatékonyságának igazolásához. A Phesgo társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.