

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tukysa 150 mg filmdoboz 84x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„A TUKYSA trasztuzumabbal és kapecitabinnal kombinációban HER2-pozitív helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban legalább 2 anti-HER2 kezelési sémában részesültek.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EH03** ATC-kódú **tukatinib**, mely jelenleg **nem támogatott**.

A Tukysa 150 mg filmdoboz 84x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A TUKYSA trasztuzumabbal és kapecitabinnal kombinációban HER2-pozitív helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban legalább 2 anti-HER2 kezelési sémában részesültek.”

A kérelem PICO struktúráját az

1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Trasztuzumabbal és kapecitabinnal kombinációban HER2-pozitív helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére olyan felnőtteknél, akik korábban legalább 2 anti-HER2 kezelési sémában részesültek	Tukatinib (napi 2x300 mg) + trasztuzumab (8 mg/kg az 1. ciklus 1. napján, majd 6 mg/kg minden következő 21 napos ciklus 1. napján) + kapecitabin (2x1000 mg/m ² minden 21 napos ciklus 1-14. napján)	Elsődleges: lapatinib + kapecitabin (LAP+X protokoll szerint) Másodlagos: T-DM1	PFS, OS, BTS (best tumor response)
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Korábban trasztuzumabbal, pertuzumabbal és trasztuzumab emtanzinnel kezelt, HER2+ előrehaladott emlőrákban szenvedő felnőttek	Tukatinib (napi 2x300 mg) + trasztuzumab (6mg/kg iv. 21 naponta, 8 mg/kg kezdő telítő dózis) + kapecitabin (po. 2x 1000mg/m ² a 21 napos ciklusok 1. és 14. napján)	<u>HER2CLIMB vizsgálat:</u> Placebo + trasztuzumab (6mg/kg iv. 21 naponta, 8 mg/kg kezdő telítő dózis) + kapecitabin (po. 2x 1000mg/m ² a 21 napos ciklusok 1. és 14. napján)	PFS, OS, ORR

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
			<u>Indirekt összehasonlítás (NMA):</u> lapatinib+kapecitabin és T-DM1	PFS, OS, BTS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérelemmel megegyezik	Kérelemmel megegyezik	Kérelemmel megegyezik	PFS és OS, QALY és LY

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. T-DM1: trastuzumab-emtazin

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

HER2+ előrehaladott emlőrákban harmadvonali kezelésként a nemzetközi irányelvek alapján az alábbi lehetőségek alkalmazhatók:

- tukatinib + kapecitabin + trastuzumab
- trastuzumab deruxtecan (T-Dxd, ha korábbi vonalban még nem alkalmazták)
- trastuzumab emtanzin (T-DM1, ha korábbi vonalban még nem alkalmazták)
- pertuzumab (ha korábbi vonalban még nem alkalmazták)
- neratinib + kapecitabin
- lapatinib + trastuzumab
- lapatinib + kapecitabin
- trastuzumab + kemoterápia
- margetuximab + kemoterápia

Tekintettel arra, hogy az anti-HER2 terápia perioperatív, illetve adjuvánsan is alkalmazható, a készítmény alkalmazási előírása, illetve a kérelmezett indikáció alapján a Tukysa másodvonali alkalmazása is szóba jöhet. HER2+ előrehaladott emlőrákban másodvonali kezelésként a nemzetközi irányelvek alapján az alábbi lehetőségek alkalmazhatók:

- tukatinib-kapecitabin-trastuzumab
- T-Dxd
- T-DM1

HR+ esetekben az anti-HER2 terápia endokrin terápiával kiegészíthető.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az előző fejezetben felsorolt készítmények közül a *lapatinib* hatóanyagú Tyverb filmtabletta 8/3c. tételes pont szerint támogatott, alkalmazása kapecitabinnal kombinációban korábbi antraciklin- és taxán -, illetve metasztatikus környezetben alkalmazott trastuzumab melletti progresszióhoz kötött. A lapatinib továbbá trastuzumabbal kombinációban is alkalmazható olyan betegeknél, akik olyan hormonreceptor-negatív metasztatikus betegségben szenvednek, amely kemoterápiával kombináltan alkalmazott korábbi trastuzumab kezelés(ek) mellett progressziót mutatott. A trastuzumab emtanzin (*T-DM1*) szintén 8/3c. tételes pont szerint

támogatott, alkalmazási előírása szerint trasztuzumab, illetve egy taxán kezelés korábbi alkalmazását követően adható (a tételes pont szerint korábbi antraciklin kezelés is szükséges). A *pertuzumab* alkalmazása első vonalbeli kezelésként tételesen támogatott trasztuzumabbal és docetaxellel kombinációban. A trasztuzumab deruxtecan (*T-DXd*) jelenleg nem támogatott, támogatási kérelmének elbírálása jelenleg folyamatban van (iktatási szám: AT011/133/2023).

A margetuximab csak FDA engedéllyel rendelkezik, a neratinib csak adjuváns alkalmazásra engedélyezett Európában.

A kérelmezett indikációban továbbá kemoterápiák támogatottak. A kemoterápiás kézikönyv alapján emlőrákban (stádiumtól, HER2 illetve HR expressziós státusztól, továbbá vonalíságtól függetlenül) fluorouracil, doxorubicin, cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, epirubicin, gemcitabine, trasztuzumab, ifosfamide, lapatinib, mitoxantrone, mitomycin, methotrexate, pegfilgrastim, paclitaxel, docetaxel, vinblastine, vincristine, vinorelbine, etoposide és kapecitabin tartalmú kemoterápiás protokollok alkalmazhatók. **A Téf felhívja a figyelmet**, hogy az egyes protokollok cisplatin, carboplatin és etoposid komponensei esetén az előrák off-label indikációnak számít, alkalmazásuk OGYÉI engedélyhez kötött.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a kapecitabin szerepel az OGYÉI kontingens engedélyt kapott készítményeinek listáján 2022-ben (továbbá a fluorouracil 2022-ben, carboplatin 2019, 2022-ben, gemcitabine 2022-ben, mitomycin 2019-ben, paclitaxel 2022-ben, docetaxel 2023-ban, vinblastin 2022-23-ban, vincristin 2020-ban, vinorelbin 2022-ben).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a lapatinib + kapecitabin kombinációs kezelés az elsődleges, a T-DM1 a másodlagos komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a hazai támogatási rend figyelembevételével megfelelő, ugyanakkor a trasztuzumab deruxtecan egyedi méltányosság keretében való elérhetősége valószínűleg befolyásolja a metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek kezelési rendjét.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A trasztuzumab és kapecitabin mellett alkalmazott tukatinib hatásosságát és biztonságosságát *korábban* trasztuzumabbal, pertuzumabbal és *trasztuzumab emtanzinnel (T-DM-1)* kezelt, HER2-pozitív metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek körében a HER2CLIMB klinikai vizsgálat során elemezték, mely egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, fázis II. vizsgálat. A vizsgálatban 612 beteg vett részt, akiket 2:1 arányban randomizálták a tukatinib (napi 2x300 mg) vs. placebo karokra, emellett trasztuzumab (6mg/kg iv. 21 naponta, 8 mg/kg kezdő telítő dózis) + kapecitabin (po. 2x 1000mg/m² a 21 napos ciklusok 1. és 14. napján) terápiákban részesültek mindkét karon. A vizsgálat rétegzése az agyi metasztázis megléte, ECOG performance státusz és a geográfiai régió szerint történt.

A medián követési idő 14,0 hónap volt. A primer végpont a progresszómentes túlélés (PFS), melyet az első 480 (320-160) randomizált beteg esetén vizsgáltak. A másodlagos végpontok között szerepelt a teljes populációban (n=612) vizsgált teljes túlélés (OS), PFS az agyi metasztázissal rendelkező betegek csoportjában, az objektív válaszára (ORR) és a biztonságosság.

Eredmények: 1 év elteltével az első 480 beteg körében elemzett PFS 33,1% vs. 12,3% volt a tukatinib és a placebo csoportokban (HR: 0,54; 95% CI: 0,42-0,71, $p<0,001$). A medián PFS 7,8 vs. 5,6 hónapnak bizonyult. Az OS 2 évnél 44,9% vs. 26,6% volt (OS HR: 0,66; 95% CI: 0,50-0,88, $p=0,005$), a medián OS 21,9 vs. 17,4 hónap volt. Az agyi metasztázissal rendelkező betegek csoportjában a PFS 1 évnél 24,9% vs. 0% volt a tukatinib és placebo csoportokban (HR: 0,48; 95% CI: 0,34-0,69, $p<0,001$), a medián PFS 7,6 vs. 5,4 hónapnak bizonyult. Az agyi metasztázissal nem rendelkező betegcsoportban a PFS HR: 0,57 volt (95% CI: 0,41-0,80). Az ORR 40,6% vs. 22,8% volt a tukatinib és placebo karokon ($p<0,001$).

Biztonságosság: A medián expozíciós idő 7,3 vs. 4,4 hónap volt a tukatinib és placebo karokon. Gyakori nemkívánatos események a tukatinib-csoportban a hasmenés, a tenyér-talp erythrodyssthesia szindróma, hányinger, fáradtság és hányás voltak, a legtöbb grade 1-2 súlyosságú. A legalább grade 3 szintű hasmenés vagy emelkedett aminoszint szint magasabb volt a tukatinib csoportban. A terápia felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos esemény az esetek 5,7% vs. 3,0%-ában fordult elő.

Végső OS eredmények: A primer analízis 14 hónap medián követési időt követően történt, ezután a vakosítás feloldása és a cross-over megengedett volt. Az OS végső elemzésekor a medián követési idő 29,6 hónap volt. A medián OS 24,7 vs. 19,2 hónap volt a tukatinib és placebo karokon (HR: 0,73, 95% CI: 0,59-0,90, $p=0,004$). Az OS 2 évnél 51% vs. 40% volt az egyes csoportokban. A medián PFS (teljes betegcsoport) 7,6 vs. 4,9 hónap volt a tukatinib és a placebo karokon (HR: 0,57, 95% CI: 0,47-0,70, $p<0,00001$). A teljes betegkörben a PFS 1 évnél 29% vs. 14%-nak bizonyult.

Agyi metasztázissal rendelkező alcsoport: Legalább 2 cm átmérőjű, nem kezelt agyi áttétekkel rendelkező betegek kerülhettek beválogatásra. A résztvevők közül 291 beteg (48%-46%) rendelkezett agyi metasztázissal, 40,4% a tukatinib karon és 39,8% a kontroll karon stabil agyi metasztázisokkal rendelkezett. A Téf kiemeli, hogy progresszív betegséggel is részt vehettek a betegek a vizsgálatban. Az intracranialis progresszió vagy halálozás (CNS-PFS) HR: 0,32 volt (95% CI: 0,22-0,48; $p<0,0001$) a placebohoz képest. A medián CNS-PFS 9,9 vs. 4,2 hónap volt a tukatinib és placebo karokon. 1 évnél a CNS-PFS arány 40,2% vs. 0%-nak bizonyult. Az OS az első analíziskor 70,1% vs. 46,7% volt ebben a betegcsoportban, OS HR: 0,58; 95% CI: 0,40-0,85; $p=0,005$) a placebohoz képest. A medián OS 18,1 vs. 12,0 hónap volt a tukatinib és placebo csoportokban. Az eredmények konzisztensek voltak a stabil és az aktív agyi metasztázisokkal rendelkező alpopulációkban. 29,6 hónap medián követési időnél a medián OS 21,6 vs. 12,5 hónapnak bizonyult. 1 évnél a betegek 70,0% vs. 50,6%-a, 2 évnél a betegek 48,5% vs. 25,1%-a volt életben (2 éves OS HR: 0,60, 95% CI: 0,44-0,81, $p<0,001$). A CNS-PFS 5,7 hónappal volt hosszabb a tukatinib karon (9,9 vs. 4,2 hónap). 1 évnél CNS-PFS 38,4% vs. 7,9%-nak bizonyult, 2 évnél 19,3% vs. 0%-nak (2 éves CNS-PFS HR: 0,39, 95% CI: 0,27-0,56; $p<0,001$).

4.2. Relatív hatásosság

A tukatinib + trastuzumab + kapecitabin kombináció és a HER2CLIMB vizsgálatban nem szereplő terápiák összehasonlíthatósága érdekében a modellfejlesztők indirekt összehasonlítást végeztek, szisztematikus irodalomkutató és hálózati metaanalízist (NMA, 2021) készítettek. Az elemzésbe 12 klinikai vizsgálat került beválogatásra, melyek az alábbi terápiákat tartalmazzák: kapecitabin, eribulin, lapatinib, margetuximab, neratinib, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtanzin (T-DM1), tukatinib és vinorelbin, beleértve a kapecitabinnal és/vagy trastuzumabbal végzett kombinációs terápiákat is. A vizsgálatba bevont betegek HER2+ emlőrákban szenvedtek, és legalább két HER2 célpontú terápiával (tipikusan trastuzumabbal) kezelték őket, továbbá beválogatásra került a HER2+ státuszú betegek egy vegyes populációja, akik korábban legalább egy kemoterápiás kezelésben részesültek. Az elemzésben a trastuzumab + kapecitabin a közös komparátor. A vizsgált végpontok a PFS, OS, illetve BTR (best tumor response) másodvonalas beállításban. Az elemzés során HR-analízist, és validáció céljából frakcionált polinomiális analízist végeztek. Összességében a tukatinib kombinációs terápia következetesen jobbnak bizonyult (szignifikánsan jobb mind az elsődleges, mind a validációs elemzésekben), mint:

- kapecitabin, eribulin és trastuzumab + kapecitabin (minden végpont)
- neratinib és vinorelbin (PFS és BTR)
- lapatinib + kapecitabin és pertuzumab + trastuzumab + kapecitabin (PFS)

Ugyanakkor nem volt meggyőző bizonyíték, vagy egyáltalán nem volt bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a tukatinib kombinációs terápia szignifikánsan jobb lenne, mint a neratinib + kapecitabin és a T-DM1, de meg kell jegyezni, hogy a tukatinib kombinációs terápiát egy későbbi terápiás elrendezésben (a harmadik vonalbelinek megfelelő) tanulmányozták, összehasonlítva a T-DM1-gyel, amelyet egy korábbi környezetben (a második vonalbelivel egyenértékű) vizsgáltak, illetve a pivotális HER2CLIMB vizsgálatban beválogatási feltétel volt a megelőző T-DM1 kezelés.

Az NMA a kezelések biztonságosságának összehasonlítására nem terjedt ki.

Az egy haláleset elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem kiszámítható.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az elemzésben a HER2CLIMB klinikai vizsgálatból, illetve az előző fejezetben bemutatott hálózatos metaanalízisből származó eredmények kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az összehasonlításban szereplő gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Ciklusonkénti költség
Tukysa 150 mg filmtabletta, 84x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tyverb 250 mg filmtabletta, 140x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft		
Zercepac 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX Ft)*
Capecitabine Accord 500 mg filmtabletta, 120x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

* Ciklusonként költség az első (illetve követő) ciklusban

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin terápia alapesetben a lapatinib+kapecitabin, illetve trasztuzumab emtanzin kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 10 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (54 év) és kedvezőtlen prognózisát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, HER2CLIMB vizsgálat mintáját alapul véve készítették el olyan betegeket vizsgálva, akik HER2-pozitív helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvednek és akik korábban legalább két anti-HER2 kezelési sémában részesültek.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai egy tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin-t és lapatinib+kapecitabin, valamint trasztuzumab emtanzint összevető hálózati metaanalízisből, a hasznossági adatok az engedélyezés alapjául is szolgáló HER2CLIMB vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok az összehasonlított készítmények alkalmazási előírásaiból és klinikai vizsgálataiból, valamint finanszírozói katalógusokból (gyógyszer adminisztrációs költségek), szakértői becslésekből (terminális ellátás) származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin kezelés esetében többlet-egészségnyereséget (0,56 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a lapatinib + kapecitabin komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin kezelés alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (11 381 206 Ft/QALY).

A tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a tukatinib gyógyszerakvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti

költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke legalább XXX% lenne (lapatinib + kapecitabin komparátorral szemben, 10 éves időtávon).

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokra és szakértői véleményekre alapuló elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin terápia esetében (figyelembe véve a vonalbeliség mentén képzett alpopulációk szerint különböző piaci részesedéseket) az 1., 2., 3., és 4. év végére 88, 115, 134 és 154 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a tukatinib listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. A költséghatékonysági modellben számított medián kezeléssel töltött idő alapján számított kúrahossz, és az alkalmazási előírás szerinti adagolás mellett, a relatív dózisintenzitás figyelembe vételével a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben a tukatinib esetén XXX Ft. A kezelési költségekhez hozzáadódik a trasztuzumab és a kapecitabin kezelési költsége is, így az egy beteg esetén várt terápiás költség XXX Ft. A lapatinib+kapecitabin gyógyszeres kezelés ciklusonkénti költsége XXX Ft, az egy beteg esetén várt terápiás költség XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a tukatinib terápia másod- és harmadvonalas támogatásba vételének összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadó döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán a tukatinib gyógyszerköltsége XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft). A lapatinib+kapecitabin és trasztuzumab emtanzin komparátorok, illetve a piaci átrendeződés miatt előálló költségeket is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A terápiás terület sajátossága, hogy a terápiás vonalak meghatározása nehézkes, a megelőző anti-HER2 kezelések száma definiálja az egyes terápiák helyét a szekvenciában, azonban mivel a megelőző kezelést a betegek kaphatták perioperatíván, adjuvánsan vagy már az inoperábilis betegségekre, eltérő háttér-rizikójú betegcsoportok keverednek a terápiás vonalakon. A többi releváns készítmény alkalmazása is függ a korábban alkalmazott terápiák számától, emiatt a releváns komparátorok is nehezen differenciálhatók a terápiás vonal szerint.

Az elsődleges komparátornak választott lapatinib + kapecitabin terápia előkezelési feltételei kissé eltérnek a tukatinib kombinációs terápiájától („*akiknek az előrehaladott vagy metasztatikus betegsége progressziót mutat a megelőző kezelést követően, amelynek antraciklineket és taxánokat kellett tartalmaznia, továbbá ezeknek a betegeknek metasztatikus betegségekre trasztuzumabot kellett kapniuk*”), anti-HER2 kezelés szempontjából csak a

trasztuzumab megelőző terápia a feltétele, mely alapján a két kezelés nem teljesen azonos terápiás környezetben alkalmazható.

A T-DM1 a nemzetközi irányelvek alapján főként másodvonalban tekinthető releváns komparátornak, harmadvonalban abban az esetben javasolják az alkalmazását, ha korábbi vonalban ez még nem történt meg. A HER2CLIMB pivotális klinikai vizsgálatban a betegek korábbi T-DM1 kezelésben részesültek, ami a tukatinib kombinációs terápia és a T-DM1 kezelés relatív hatásosságának megítélését az indirekt összehasonlítás során is további bizonytalansággal terheli.

Mindemellett hazai környezetben a lapatinib+trasztuzumab kombinációs kezelés is releváns komparátor lehet harmad- vagy többedvonalban.

A trasztuzumab deruxtecan egyedi méltányosság keretében való elérhetősége valószínűleg befolyásolja a metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek kezelési rendjét. **A Téf felhívja a figyelmet**, hogy a trasztuzumab deruxtecan hatóanyagú Enhertu készítmény támogatási kérelmének elbírálása jelenleg folyamatban van (iktatási szám: AT011/133/2023).

A benyújtott NMA limitációi:

- A hazai környezetben releváns komparátor terápiákat nem ugyanabban a terápiás környezetben vizsgálták, mint a tukatinib kombinációs terápiát, változó az elvárt megelőző kezelések száma és összetétele. A másodlagos komparátornak választott T-DM1 kezelésnél megelőző trasztuzumab és taxán kezelés szükséges, míg a kérelmezett tukatinib kombinációs terápiánál legalább 2 megelőző anti-HER2 kezelés szükséges.
- Az összehasonlított betegpopulációk heterogenitása pontosan nem meghatározható (az átlagéletkor és ECOG státusz konzisztens volt, ezen túlmenően nehéz volt felmérni a heterogenitást a többi jellemző között a ritka és következtelen jelentések miatt).
- Az alkalmazott két elemzési módszer eredményei nem minden esetben konzisztensek, ez leginkább a teljes túlélési eredményeket érinti.
- A beválogatott vizsgálatok fele esetében magas vagy közepes mértékű torzítási kockázatot vélelmeztek.
- az NMA a biztonságosság összehasonlítására nem terjedt ki

Mindezek alapján az elemzés felhasználhatósága korlátozott, nagyfokú bizonytalanságot hordoz magában.

A benyújtott NMA eredményei alapján az elsődleges komparátornak választott lapatinib + kapecitabin kombinációnál a tukatinib kombinációs terápia csak a PFS végponton volt konzisztensen jobb, míg a T-DM1-nél nem bizonyult szignifikánsan jobbnak egyik végponton sem.

A tukatinib kombinációs terápia alkalmazási előírás szerinti indikációs köre némileg tágabb, mint a HER2CLIMB klinikai vizsgálat betegbeválogatási kritériumai. A vizsgálatban a betegek korábbi trasztuzumab, pertuzumab és T-DM1 kezelésben részesültek, míg az alkalmazási előírás megkötése legalább két korábbi anti-HER2 kezelési séma.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a trasztuzumab emtanzinnal történő összevetés esetén az elemzés típusának (költséghasznossági elemzés) választása nem tekinthető teljes mértékben megalapozottnak, figyelembe véve, hogy a hálózatos metaanalízisben ezzel a kezeléssel szemben nem igazolódott statisztikailag szignifikáns különbség a PFS és OS végpontokon. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a trasztuzumab emtanzinnal szembeni összevetésben alkalmazott elemzéstípus egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget, illetve inkrementális költségeket is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely a költséghatékonysági konklúzióra nézve nem jelentős hatása.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a finanszírozó a sikeres közbeszerzési eljárások eredményeképp a lapatinib és trasztuzumab emtanzin készítményein árkedvezményt érvényesíthetett, melynek pontos mértéke csak a finanszírozó, illetve az egyes készítmények forgalomba hozatali engedélyének jogosultja számára ismert. A komparátor készítményeken elért árkedvezmény mértéke az egészség-gazdaságtani elemzésben számított költségeket érintő bizonytalansági tényező, mely jól számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a trasztuzumab-kezelés költségeinek számszerűsítése során – szcenárióelemzés keretében – egy olyan közbeszerzési eljárás eredményeképp előállt árat szerepeltetett (a Trazimera készítmény árát), aminél egy újabb közbeszerzésen még alacsonyabb trasztuzumab árszint állt elő (Herzuma készítmény ára). A biohasonló trasztuzumab készítmények ára az egészség-gazdaságtani elemzésben számított költségeket érintő bizonytalansági tényező, mely jól számszerűsíthető, hatása nem jelentős, és érintheti a költségvetési hatás becslését is.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az indirekt összevetésben a relatív hatásosság számszerűsítése során a heterogenitás figyelembe vételére alkalmazott módszer (fix- vagy random hatás) alapeseti választása nem megfelelően megalapozott. A relatív hatásosság számszerűsítése során alkalmazott módszertan az inkrementális egészségnyereséget és a költségeket is érintő bizonytalansági tényező, mely jól számszerűsíthető, illetve hatása nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az indirekt összevetésben (annak módszertana révén) a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin karon a szimulált betegkohorsz teljes túlélésre vonatkozó eredményei kedvezőbbek, mint amit a HER2CLIMB vizsgálatban megfigyeltek. A tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin karon megfigyelhető kimenetek túlzóan optimista becslése mind az egészségnyereséget, mind a költségeket érintő bizonytalansági tényező, mely hatása jól számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin, illetve a komparátor eljárások esetén inkonzisztens volt a kúrahossz becslése: míg az előbbi esetben a HER2CLIMB vizsgálatban rögzített terápián töltött idő képezte a becslés alapját, addig utóbbiak esetén az egészség-gazdaságtani modellben számított progresszióig tartó kezelést feltételezett a Kérelmező. A kúrahossz becslésének módszere az egészség-gazdaságtani elemzésben számított költségeket érintő bizonytalansági tényező, mely jól számszerűsíthető, hatása nem jelentős, és érintheti a költségvetési hatás becslését is.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a túlélés-becslés során nem számol a hazai populáció természetes mortalitásával. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a természetes mortalitás figyelmen kívül hagyása egy nem számszerűsíthető, egészségnyereséget és költségeket is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely a vizsgált betegek körében tapasztalható kedvezőtlen prognózis miatt valószínűleg nem jelentős hatású.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a hasznosságértékek számításához hazai EQ-5D értékkészlet is elérhető lett volna. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hasznosságok számításához használt értékkészlet egy nem számszerűsíthető, egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely valószínűleg nem jelentős hatású.

A felsoroltakon túl az alapeseti eredményeket nem érinti, de az elemzés eredményeinek az interpretációját nehezíti, hogy a költségvetéshatás-elemzésben felhasznált szakértői becslések kialakításának módszereit, forrásait a Kérelmező nem mutatta be.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol **NICE** 2022. április 27-én kelt állásfoglalásában a hatóanyagot a forgalomba hozatali engedélynek megfelelő terápiás javallatban, a pivotális HER2CLIMB klinikai vizsgálat hatókörében, árcsökkentésre irányuló kockázatmentes megállapodás mellett javasolta a készítmény támogatását, mivel a készítmény alapesetben nem tekinthető költséghatékonynak.

A francia **HAS** 2021. június 24-én kelt állásfoglalásában a készítmény kombinációjának harmadvonalban (trasztuzumab + pertuzumab + taxán, illetve T-DM1 előzetes kezelést követően) történő alkalmazásának klinikai előnyét jelentősnek, a hozzáadott értékét mérsékeltnak (*ASMR III, modéré*) véleményezte a trasztuzumab + kapecitabin + placebohoz képest. A kibocsátott állásfoglalás részekét elkészített egészség-gazdaságtani elemzésben a tukatinib nem bizonyult költséghatékonynak.

A német **IQWiG** 2021. június 11-én a G-BA által javasoltaknak (azaz a lapatinib + kapecitabin, illetve HR negatív betegek számára a lapatinib + trasztuzumab kombinált kezelés) nem megfelelő komparátor-választás, illetve az indirekt összevetés eredményeinek korlátozott megbízhatósága miatt a bemutatott elemzést nem találta alkalmasnak a hozzáadott értékről szóló konklúzió megállapítására. A G-BA 2021. szeptember 2-án kelt állásfoglalásában a tukatinib klinikai többletelőnyét „*jelentős klinikai többletelőnyre utaló*”-ként jellemezte a kezelőorvos által választott terápiához képest.

Az ír **NCPE** (2022. szeptember 20.) a jelen kérelem szempontjából releváns indikációban történt gyors áttekintést követően teljes értékelés elvégzését javasolta. Az ír hatóság komparátorként a „jelenlegi standard kezelést” jelölte meg.

A skót **SMC** 2022. január 17-én kelt ajánlásában szintén ajánlotta a készítmény támogatásba vételét, amennyiben a forgalomba hozatali engedély jogosultjával kötött megállapodás keretében árkedvezmény biztosítható a tukatinib listaárához képest. A hatóság az egészség-gazdaságtani elemzésben az eribulin komparátorral szemben nem találta költséghatékonynak a tukatinibet. Az állásfoglalásból kiemelhető még, hogy a figyelembe vett komparátorok esetén is életben lévő árkedvezményekről szóló megállapodásokat említett a skót hatóság.

A kanadai **CADTH** 2021. november 17-én kelt állásfoglalásában feltételekkel ajánlotta a tukatinib támogatásba vételét. A hatóság által megszólaltatott klinikai szakértői panel kiemelte, hogy a pivotális **HER2CLIMB** vizsgálatban alkalmazott **trasztuzumab + kapecitabin** komparátor nem finanszírozott, ugyanakkor a tukatinib + trasztuzumab + kapecitabin kombinációt hatásosabbnak várja, mint a jelenleg finanszírozott kemoterápiás rezsimek. A szakértői panel a lapatinib + kapecitabin kombinációt is releváns komparátornak tekintette. A hatóság az alábbi feltételekhez kötötten javasolta a készítmény alkalmazását:

- csak kapecitabinnal és trasztuzumabbal kombinációban,
- árcsökkentés mellett (48%-os csökkentést tartott szükségesnek másodvonalai alkalmazás, 94%-ot harmadvonal esetén).

9. Konklúzió

A tukatinib + trasztuzumab + kapecitabin kombinációs kezelés hatásosan alkalmazható korábban trasztuzumabbal, pertuzumabbal és trasztuzumab emtanzinnel kezelt, **HER2+** nem reszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a tukatinib + trasztuzumab + kapecitabin** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a lapatinib + kapecitabin komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS és OS végponton**. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a tukatinib + trasztuzumab + kapecitabin** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem igazolható a trasztuzumab emtanzin komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS és OS végponton**. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A tukatinib *aktív* agyi metasztázisokkal bíró betegek esetén is hatásos, a komparátor készítmények klinikai vizsgálataiban ezek a betegek nem vehettek részt.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin kombináció esetén többletköltségek mellett többlet-egészségnyereség számszerűsített a lapatinib és kapecitabin kombináció, illetve a trasztuzumab emtanzin komparátorokkal szemben; az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján csak a lapatinib+kapecitabin kombináció esetén tekinthető megalapozottnak.

A benyújtott elemzés alapján a lapatinib és kapecitabin kombinációjával szemben a technológia hazai körülmények között, a kérelmezett listaáron alapesetben nem költséghatékony; az azonosított bizonytalansági tényezők a tukatinib költséghatékonyágát kedvezőtlenül érintik. Alapesetben legalább **XXX %** árcsökkentés lenne szükséges a tukatinib hazai körülmények közötti költséghatékonyágának igazolásához a lapatinib + kapecitabin kombinációval szemben, ugyanakkor a bizonytalansági tényezőket is figyelembe vevő, a TéF által összeállított alternatív alapeset alapján hazai körülmények között legalább **XXX %** árcsökkentés szükséges

a tukatinib költséghatékonyságának igazolásához a termelői ár arányában. A trasztuzumab emtanzinnal szemben a klinikai többletelőnyről alkotott konklúzió tükrében többletköltségek nem tekinthetők indokoltnak: a „nulla inkrementális költség” scenárió eléréséhez alapesetben legalább XXX % árcsökkentés szükséges, míg a TéF által összeállított alternatív alapesetben legalább XXX % lehet indokolt.

A tukatinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A benyújtott indirekt összevetés eredményeinek korlátozott megbízhatósága miatt a megjelölt komparátorokkal szembeni relatív hatásosság megítélhetősége és az eredmények döntéshozatali célból történő felhasználhatósága korlátozott.