

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Enhertu 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolású támogatását kéri a következő meglévő tételes ponton:

8/c3. tételes pont: *HER2 génamplifikációt mutató metasztatikus emlőcarcinoma kezelésére, amennyiben antraciklin, taxán és metasztatikus kezelésben alkalmazott trastuzumab kezelés után progresszió lép fel. A kezelés progresszióig folytatható.*

A készítmény hatóanyaga, az L01FD04 ATC-kódú trastuzumab deruxtekán hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

Az Enhertu 100mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Az Enhertu monoterápia formájában, nem reszekálható vagy metasztatikus HER2-pozitív emlőcarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban egy vagy több anti-HER2 alapú protokollal kezeltek.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
nem reszekálható vagy metasztatikus HER2-pozitív emlőcarcinómában szenvedő felnőtt betegek, akiket korábban egy vagy több anti-HER2 alapú protokollal kezeltek* (antraciklin, taxán, trastuzumab)	trastuzumab deruxtekán	trastuzumab emtanzin	teljes túlélés, progressziómentes túlélés, kezelés abbahagyásáig eltelt idő

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

*a megjelölt tételes ponton kizárólag a metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek kezelésre érhető el támogatással a terápia

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva másodvonalban (trasztuzumab+pertuzumab kezelést követően) trasztuzumab emtanzin; tucatinib+kapecitabin+trasztuzumab, harmad- és többedvonalban trasztuzumab emtanzin; tucatinib+kapecitabin+trasztuzumab.

Az ESMO 2021-ben megjelent szakmai irányelvében a HER2+ metasztatikus emlőrák kezelési algoritmusában másodvonalban a trasztuzumab deruxtekán kezelés magas szintű evidencia alapján erős ajánlással [I, A] szerepel, mint preferált kezelés, harmad- [III, A] és többedvonalban [II, A] alacsonyabb szintű evidencia alapján erős ajánlással szerepel a készítmény.

Az NCCN legfrissebb (v4.2022) ajánlásában a trasztuzumab deruxtekán Category 1 ajánlással a pertuzumab+trasztuzumab+taxán első vonalas kezelést követő másodvonalban preferált kezelésként szerepel.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a trasztuzumab emtanzin és a lapatinib hatóanyagok támogatottak.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a trasztuzumab emtanzin kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, progressziót lassító hatással rendelkezik.

A trasztuzumab deruxtekán (T-DXd) hatásosságát és biztonságosságát a DESTINY-Breast03 nevű multicentrikus, nyílt elrendezésű, trasztuzumab emtanzin (T-DM1) kontrolllos, randomizált, fázis III vizsgálatban értékelték, amelybe HER2-pozitív, nem reszekálható vagy metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő betegeket vontak be, akik korábban trasztuzumab és taxán kezelést kaptak a metasztatikus betegségre, vagy akik az adjuváns terápia során vagy annak befejezésétől számított 6 hónapon belül a betegség kiújulását tapasztalták. A betegeket hormonreceptor (HR) státusz, előzetesen alkalmazott pertuzumab és viszcerális érintettség alapján történő rétegzést követően 1:1 arányban randomizálták vagy 5,4 mg/ttkg T-DXd (n=261) IV 21 naponta vagy 3,6 mg/ttkg T-DM1 (n=263) IV 21 naponta, a betegség progressziójáig történő kezelésre. Elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS).

További végpont többek között a teljes túlélés (OS), a vizsgálók értékelése alapján PFS, objektív válaszarány (ORR) és a válasz időtartama (DOR).

A betegek demográfiai adatai és betegségjellemzői a kiinduláskor kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 54 év (20–83); 20,2% ≥ 65 éves vagy idősebb; 99,6% nőbeteg; 59,9% ázsiai, 27,3% fehérbőrű, ECOG 0 (62,8%) vagy 1 (36,8%); HR+ 51,9%. 73,3% vizsцерális érintettség; 21,8% korábban kezelt és stabil agyi metasztatikus és a betegek 48,3%-a előzetesen egyetlen szisztémás terápiát kapott a metasztatikus betegségre. Azon betegek aránya, akik korábban nem kaptak kezelést a metasztatikus betegségre, 9,5% volt. Azon betegek aránya, akiket korábban pertuzumabbal kezeltek, 61,1% volt.

A 2021-05-21-i adatzáráskor a vizsgálati karon 87 esemény (33,3%, 80 progresszió, 7 halálet), a kontroll karon 158 esemény (60,1%, 152 progresszió, 6 halálet) következett be:

- mPFS (független központi bizottság által értékelt): T-DXd: NE (95% CI: 18,5; NE) hónap vs. 6,8 (95% CI: 5,6; 8,2) hónap; HR: 0,284 (95% CI: 0,21; 0,37; $p < 0,000001$)
- az előzetes pertuzumab kezelés megléte alapján nem volt érdemi különbség a kezelés hatásosságában attól függően, hogy a betegek részsültek-e korábban pertuzumab kezelésben.
- vizsgálók szerinti PFS: mPFS: T-DXd: 25,1 (95% CI: 22,1; NE) hónap vs. 7,2 (95% CI: 6,8; 8,3); HR: 0,265 (95% CI: 0,201; 0,349; $p < 0,000001$)
- teljes túlélés adatok éretlenek
- ORR: 79,7% (95% CI: 74,3; 84,4) vs. 34,2% (95% CI: 28,5; 40,3) $p < 0,0001$

A 3. vagy 4. fokozatú leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, hányinger leukopenia, fáradékonyság. A kezelés megszakítása progresszió miatt a vizsgálati karon 25,7%-ban, a kontroll karon 60,5%-ban következett be, nemkívánatos események miatt ez az arány 13,6% vs. 7,5%.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosság értékelésére a korábban ismertetett DESTINY-Breast03 klinikai vizsgálat alkalmas.

A TéF számításai szerint az egy progressziós esemény elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő 53,51 személy-hónap, a minimálisan kezelni szükséges betegszám 3,75 beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna (részletesen lásd **Error! Reference source not found.**).

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló modell bemeneti adatai a korábban ismertetett DESTINY-Breast03 klinikai vizsgálatból származnak.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A trastuzumab deruxtekán és trastuzumab emtanzin készítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség*
Enhertu 100mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (trastuzumab deruxtekán)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (trastuzumab emtanzin)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (trastuzumab emtanzin)	XXX Ft	XXX Ft		

Forrás: Téf saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján.

*75 kg-os testtömeggel számolva az alkalmazási előírásban szereplő adagolás mellett, dóziscsökkentés nélkül.

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a trastuzumab deruxtekán terápia alapesetben a trastuzumab emtanzin kezeléssel összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 3 hetes ciklusokban 25 éves időtávval, tehát a betegkör 54,4 éves életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, DESTINY-Breast03 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a felnőttkorú, igazoltan HER2+, irreszekábilis vagy metasztatikus emlőrákkal diagnosztizált betegek csoportjára, akiket korábban trastuzumabbal és taxánnal kezeltek (már előrehaladott/metasztatikus állapotban), vagy akiknél a trastuzumabot és taxánt tartalmazó neoadjuváns, vagy adjuváns kezelést követően 6 hónapon belül (amennyiben a kezelés tartalmazott pertuzumabot, akkor 12 hónapon belül) progresszió lépett fel.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a trastuzumab deruxtekánt és a trastuzumab emtanzint összevető DESTINY-Breast03 vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból, az erőforrás-felhasználási mintázatok nemzetközi klinikai társaságok irányelveiből, klinikai vizsgálati

adatokból és szakértői becslésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés, illetve a direkt egészségügyi költségek hazai, finanszírozói nyilvántartásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített, de a Technológia-értékelő Főosztály által korrigált egészség-gazdaságtani elemzés a trastuzumab deruxtekán terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,63 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a trastuzumab emtanzin komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 25 éves időtávon. Ennek megfelelően a trastuzumab deruxtekán terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft / QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft / QALY).

A trastuzumab deruxtekán terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a trastuzumab deruxtekán gyógyszer akvizíciós költségei. A követő terápiákhoz kapcsolódó gyógyszer akvizíciós költségek esetén megtakarítás számszerűsített.

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 trastuzumab deruxtekán terápia esetében (figyelembe véve a 45%, 57,5%, 80%, 100%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 54, 69, 96 és 120 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a trastuzumab deruxtekán listaáron számított kisserelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége (a relatív dózisintenzitás figyelembe vételével) XXX Ft. A DESTINY-Breast03 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a trastuzumab deruxtekán gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor trastuzumab emtanzin esetén számított várt gyógyszeres terápiás költség XXX Ft. A trastuzumab deruxtekán és a trastuzumab emtanzin esetén várt teljes gyógyszeres kezelési költség rendre XXX Ft és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a trastuzumab deruxtekán terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft). A trastuzumab emtanzin komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Feltételes forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik a készítmény.

A teljes túlélés adatok éretlenek, a progressziómentes túlélés elsődleges analízisekor a vizsgálati karon 33 beteg, a kontroll karon 53 beteg hunyt el. Az előre tervezett analíziskor 96 eseményt vártak, a következő teljes túlélés analízis 153 eseménynél várható.

A vizsgálat során a keresztezés nem volt megengedett, de a vizsgálaton túl a kontroll karon a betegek 11,4%-a kapott trasztuzumab deruxtekánt, amely a teljes túlélés közötti különbség értékelését torzíthatja.

A kérelmezett indikációban kezelésbe vonható betegpopuláció szűkebb, mint a trasztuzumab deruxtekán alkalmazási előírása szerint kezelésbe vonható populáció, utóbbiba beletartoznak az előrehaladott, nem-metasztatikus betegségben szenvedő betegek is. Ugyanakkor a DESTINY-Breast03 vizsgálatban a betegek több mint 90%-a részesült előzetesen kezelésben a metasztatikus betegségre, így az elemzés populációja reprezentatívnak tekinthető.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzéshez készített egészség-gazdaságtani modell technikai hibát tartalmaz (a képletezés elcsúszása figyelhető meg a *Traces_T-DXd* munkalap E13-as cellájában, és az alatt), mely a költséghatékonysági elemzés eredményeit is érinti. A technikai hiba a költségekre és az egészségnyereségre kapható becsléseket érinti, annak korrekciójával a költséghatékonysági konklúzió nem módosul, így hatása nem jelentős. Szintén technikai jellegű problémát jelent, hogy a hasznosságra vonatkozó bemeneti adatok inkonzisztensen jelennek meg a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésben és a modell alapeseti beállításai között.

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a komparátor karon a követő kezelések közül a trasztuzumab deruxtekán részaránya magas lehet, figyelembe véve, hogy a hatóanyag jelenleg nem támogatott, csak egyedi méltányossági kérelemre érhető el. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a trasztuzumab deruxtekán követő terápiák közötti részaránya egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős hatású.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, költségeket és egészségnyereséget is érintő, nem jelentős limitációja a trasztuzumab deruxtekán teljes túlélés végponton vizsgált relatív hatásosságának hosszú távú alakulása, illetve a terápia megszakítását követően a terápia hatásának kiegyenlítődése és a követő terápiák hatása a teljes túlélésre.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy annak időtávja – figyelembe véve az indikációban korábban lebonyolított hazai és külföldi egészség-gazdaságtani elemzéseket – túl hosszú lehet. Az elemzés időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely hatása jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az erőforrás-felhasználási mintázatok részben nemzetközi klinikai társaságok irányelveiből és klinikai vizsgálati adatokból származnak, így nem feltétlenül reprezentatívak a hazai egészségügyi rendszerre nézve. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az erőforrás-felhasználási adatok forrása egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely valószínűleg jelentős.

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.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a trasztuzumab költségeinek számítása során a hatóanyag listaárainak átlagát használta fel, miközben a hatóanyagot tartalmazó, ettől alacsonyabb árú biohasonló készítmények is elérhetők. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a trasztuzumab ára egy jól számszerűsíthető, költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az érzékenységvizsgálat bemeneti adataként felhasznált fizetési hajlandóság nem feleltethető meg az alapesetben releváns költséghatékonysági küszöbértéknek. Ezen felül a probabilisztikus érzékenységvizsgálat eredményeinek vizualizációja félrevezető lehet. A limitáció az elemzés alapeseti eredményeit nem befolyásolja, de az eredmények interpretációját megnehezíti.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott ciklushossz alapján számított kezelési költségek és az ezek felhasználásával készült költségvetési hatás számításakor alkalmazott időbeli bontás között ellentmondás van. A pontatlanság a költséghatékonysági modell becsléseit nem, ugyanakkor a költségvetési hatás számítását érdemben érinti.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE a 2021. május 26-án kelt állásfoglalásában ajánlotta a trasztuzumab deruxtekánt a Cancer Drugs Fundterhére, olyan felnőttkorú betegek esetén, akik nem reszekábilis vagy metasztatikus HER2+ emlődaganatban szenvedtek és két vagy több HER2-ellenes kezelésben részesültek, az elemzés alapjául szolgáló klinikai vizsgálat a DESTINY-Breast01 volt. A hatóanyag a kérelmezett indikációval megegyező, másodvonaltól történő alkalmazásának értékelése a trasztuzumab emtanzin komparátorral szemben folyamatban van, várhatóan 2023. január 3-án publikálják.

A francia HAS a hatóanyagot másodvonalon eddig nem értékelte. 2021. június 24-én a trasztuzumab deruxtekánt értékelték olyan felnőttkorú betegek esetén, akik nem reszekábilis vagy metasztatikus HER2+ emlődaganatban szenvedtek és *két vagy több* HER2-ellenes kezelésben részesültek, ebben az indikációban a kezelés klinikai előnyét közepesként

jellemezték, ugyanakkor randomizált, közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában nem tulajdonítottak számára klinikai többletelőnyt.

A német G-BA honlapján olvasható tájékoztatás alapján a trastuzumab deruxtekán releváns indikációjában az első állásfoglalás 2022. november elejére várt.

Az ír NCPE honlapján olvasható tájékoztatás alapján a trastuzumab teljeskörű technológia-értékelése a jelen kérelem szempontjából releváns indikációban és vonalbeliségben 2022. augusztus 31-én megkezdődött.

A skót SMC a trastuzumab deruxtekánt másodvonalban eddig nem értékelte, harmad- és többedvonalban további adatgyűjtés szükségessége mellett, feltételesen ajánlotta olyan felnőttkorú betegek esetén, akik nem reszekábilis vagy metasztatikus HER2+ emlődaganatban szenvedtek és két vagy több HER2-ellenes kezelésben részesültek

A kanadai CADTH 2022. október 17-én kelt állásfoglalása alapján a trastuzumab deruxtekánt feltételekkel ajánlotta. A támogatási feltételek a pivotális vizsgálat beválogatási kritériumoknak megfelelő rendelkezésre, illetve a készítmény árának a költséghatékonyság igazolása érdekében megtett, legalább 61%-kal történő csökkentésére irányultak.

9. . Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **trastuzumab deruxtekán hatóanyag közepes mértékű** (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a **trastuzumab emtanzin komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **progressziómentes túlélés végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.”

A kérelmezett készítmény új, hatásos alternatíva a HER2+ metasztatikus emlőrák másod- és többedvonalas kezelési lehetőségei között.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a trastuzumab deruxtekán alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a trastuzumab emtanzin komparátorral szemben; az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a trastuzumab emtanzin komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között, a kérelmezett listaáron alapesetben költséghatékony, de az eredményeket számos bizonytalansági tényező érdemben befolyásolhatja. Az ezeket figyelembe vevő, a TéF által összeállított alternatív alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX% árcsökkentés szükséges a trastuzumab deruxtekán költséghatékonyságának igazolásához. A trastuzumab deruxtekán társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

-
- a trasztuzumab deruxtekán-kezelés vonalibeliségének pontos meghatározása

Befogadása esetén javasolt az eredményességi (különösen a teljes túlélésre vonatkozó) és biztonságossági, illetve a követő terápiákra vonatkozó adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).