

1 Nyilvános összefoglaló

1. A kérelem tárgya

A **Tagrisso 40 mg filmtabletta, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék **tételes támogatását** kéri a meglévő, 8/a9. indikációs ponton:

„Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) T790M mutáció-pozitív, nem-kissejtes tüdőkarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban EGFR-TK kezelésben részesültek, másod-, illetve többedvonalas terápiaként a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend szerint.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EB04** (korábban L01XE35) ATC-kódú ozimertinib jelenleg támogatott.

A Tagrisso 40 mg filmtabletta, 30x alkalmazási előírásában¹ szereplő terápiás javallat a következő:

„A TAGRISSO monoterápiában javallott:

- epidermalis növekedésifaktor-receptor- (EGFR) exon 19 deléciókat vagy exon 21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó, IB-IIIa stádiumú, nem kissejtes tüdőkarcinóma (NSCLC) teljes tumorreszekciót követő adjuváns kezelésére felnőtteknél (lásd 5.1 pont).*
- lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, aktiváló EGFR-mutációkat tartalmazó, NSCLC elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél.*
- lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, EGFR T790M mutáció-pozitív NSCLC kezelésére felnőtt betegeknél.”*

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Tagrisso 40 mg filmtabletta, 30x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje, Svédország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/16/1086/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2016.02.02.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	• fokozott felügyelet alatt áll • gyorsított értékelési eljárás során engedélyezték
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022-02-23-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022-03-16-i véleményezési határidővel. A Kérelmező változatlan formában nyújtotta be a 190329/4 NEAK regisztrációs számú 2019-ben benyújtott orvosszakmai és egészség-gazdaságtani mellékleteket, ugyanakkor frissítésre kerültek a költséghatékonysági és a költségvetési hatás modellek egyes inputjai.

2. Előzmények

A **Tagrisso 80 mg filmtabletta, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 190329/4 NEAK regisztrációs számmal 2019-04-10-i érkezési, valamint 2019-05-23-i véleményezési határidővel.

A kérelem a nevezett termék érték nélküli (tételes) támogatását kérte az alábbi létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermalis növekedési faktor-receptor (EGFR) T790M mutáció-pozitív, nem kissejtes tüdőkarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban EGFR TKI kezelést kaptak, másod illetve többedvonalas terápiaként.”

A készítmény TÉB tárgyalására 2019-05-29-én került sor.

A Kérelmező 2020-ban (NEAK reg.szám: 200407/6) újfent benyújtotta 2019-ben megfogalmazott kérelmét, melyhez kiegészítésként mellékelte egy nyilatkozatot arról, hogy a korábbi eljárással kapcsolatban készült értékelést és a TÉB döntését elfogadja.

A Tagrisso 80 mg filmtabletta, 30x készítmény jelenleg 2022-01-01-től támogatott a 8/a9. indikációs ponton.

A jelenlegi beadvány a korábbi 190329/4 NEAK regisztrációs számú, 2019-ben megfogalmazott kérelemhez képest az alábbi módosításokat tartalmazta:

- a kérelem tárgya a Tagrisso készítmény kisebb hatáserősségének támogatásba vétele,
- a költséghatékonysági és költségvetési hatás modellek egyes inputjai frissítésre kerültek.

3. Összefoglaló vélemény

3.1. Orvosszakmai szempontok

A TÉB tárgyalást követő a jelen beadvány értékeléséig eltelt időszakban az ozimertinib hatóanyag az indikációban történő alkalmazásával kapcsolatban elérhető fontosabb hatásossági eredmények:

AURA3 vizsgálat végső OS analízise:

1. táblázat: Az AURA3 vizsgálat hatásossági eredményei a vizsgálóorvos értékelése alapján

Hatásossági paraméter	TAGRISSO (N = 279)	Kemoterápia (Pemetrexed/Ciszplatin vagy Pemetrexed/Karboplatin) (N = 140)
Progressziómentes túlélés		
Események száma (feldolgozottság %)	140 (50)	110 (79)
Medián, hónapok (95%-os CI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95%-os CI); P-érték	0,30 (0,23; 0,41); P <0,001	
Teljes túlélés (OS) ¹		
Elhalálozások száma (feldolgozottság %)	188 (67,4)	93 (66,4)
Medián teljes túlélés, hónapok (95%-os CI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95,56%-os CI); P-érték	0,87 (0,67; 1,13); P=0,277	
Objektív válaszadási arány ²		
Válaszok száma, válaszadási arány (95%-os CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Esélyhányados (95%-os CI); P-érték	5,4 (3,5; 8,5); P<0,001	
A válaszreakció időtartama (DoR) ²		
Medián, hónapok (95%-os CI)	9,7 (8,3; 1,16)	4,1 (3,0; 5,6)

HR = relatív hazard; CI=konfidenciaintervallum; NC=nem kiszámítható; OS=Teljes túlélés

Minden hatásossági eredmény a RECIST-módszer (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) alapján, a vizsgálóorvos által került értékelésre.

1 A teljes túlélés végső elemzésére az adatok 67%-os feldolgozottságánál került sor. A relatív hazard konfidenciaintervallumát a korábbi időközi analízisekhez igazították. A teljes túlélés-analízist nem korrigálták a keresztezett kezelés várhatóan zavaró hatásaira (a kemoterápia-karon levő 99 beteg [71%] a későbbiekben ozimertinib-kezelést kapott).

2 A vizsgálóorvos értékelése alapján meghatározott objektív válaszadási arány és válaszreakció-időtartam eredményei konzisztensek voltak az alkalmazott kezelési elrendezést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) alapján meghatározott eredményekkel; a BICR alapján meghatározott objektív válaszadási arány 64,9% [95%-os CI: 59,0; 70,5] az ozimertinib esetében és 34,3% [95%-os CI: 26,5; 42,8] a kemoterápia esetében; a BICR alapján meghatározott válaszreakció-időtartam 11,2 hónap (95%-os CI: 8,3; NC) volt az ozimertinib esetében és 3,1 hónap (95%-os CI: 2,9; 4,3) a kemoterápia esetében.

Forrás: Tagrisso EPAR

AURA3 vizsgálat központi idegrendszeri metastasissal kapcsolatos hatásossági adatai:

2. táblázat: BICR segítségével értékelt CNS hatásosság olyan betegeknél, akiknél a kiindulási agyi felvételen központi idegrendszeri metastasis volt megfigyelhető

Hatásossági paraméter	TAGRISSO	Kemoterápia (Pemetrexed/Ciszplatin vagy Pemetrexed/Karboplatin)
Központi idegrendszeri objektív válaszadási arány ¹		
Központi idegrendszeri válaszadási arány % (n/N) (95%-os CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Esélyhányados (95%-os CI); P-érték	5,1 (1,4; 21); P=0,015	
A központi idegrendszeri válaszreakció időtartama ²		
Medián, hónapok (95%-os CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
Központi idegrendszeri betegségkontroll-arány		
Központi idegrendszeri betegség kontroll arány	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Esélyhányados (95%-os CI); P- érték	3 (1,2; 7,9); P=0,021	
Központi idegrendszeri progressziómentes túlélés ³	n = 75	n = 41
Események száma (% feldolgozottság)	19 (25)	16 (39)
Medián, hónapok (95%-os CI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95%-os CI); P-érték	0,32 (0,15; 0,69); P=0,004	

1 A központi idegrendszeri objektív válaszadási arányt és a válaszreakció időtartamát a RECIST 1.1 verziója alapján a központi idegrendszeri BICR szerint határozták meg, a válaszadás szempontjából értékelhető populációban (a kiinduláskor a BICR által mérhető központi idegrendszeri léziók); n = 30 a TAGRISSO esetében, n = 16 a kemoterápia esetében

2 Kizárólag a válaszreakciót mutató betegek alapján; A válaszreakció időtartamát az első dokumentált válaszadás (teljes válasz vagy részleges válasz) dátumától a progresszióig vagy haláláig eltelt idővel definiálták; A betegség kontroll arányt a választ (teljes válasz vagy részleges válasz), illetve a betegség 6 hétig vagy annál hosszabb ideig tartó stabilizálódását mutató betegek arányával definiálták.

3 A központi idegrendszeri progressziómentes túlélést a RECIST 1.1 verziója alapján a központi idegrendszeri BICR szerint határozták meg a teljes vizsgálati populáció halmazában (kiinduláskor a BICR által mérhető és nem mérhető központi idegrendszeri léziók); n = 75 a TAGRISSO esetében, n = 41 a kemoterápia esetében. Az 1-nél kisebb HR érték a TAGRISSO-nak kedvez.

Forrás: Tagrisso EPAR

Az ozimertinib hatóanyag javasolt napi adagja 80 mg naponta egyszer, szájon keresztül. A kérelmezett indikációban kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell folytatni. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján az adagolás

abbahagyása és/vagy a dózis csökkentése lehet szükséges. Ha a dózis csökkentése szükséges, akkor az adagot naponta egyszer 40 mg-ra kell csökkenteni.

3. táblázat: A Tagrisso ajánlott dózismódosításai

Célszerv	Mellékhatás ^a	Dózismódosítás
<i>Pulmonalis</i>	Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis	Az ozimertinib adását be kell fejezni
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	500 ms-nál nagyobb QTc-távolság legalább 2, külön EKG-n.	Az ozimertinib adását fel kell függeszteni, amíg a QTc-távolság kevesebb nem lesz, mint 481 ms, vagy vissza nem tér a kiindulási szintre, ha a kiindulási QTc nagyobb, mint 481 ms, vagy azzal egyenlő, majd a kezelés csökkentett adaggal (40 mg) újra elkezdhető.
	A QTc-távolság megnyúlása súlyos arrhythmia-okozta panaszokkal/tünetekkel.	Az ozimertinib adását végleg be kell fejezni
<i>Egyéb</i>	3. vagy magasabb fokozatú mellékhatás.	Az ozimertinib adását legfeljebb 3 hétre fel kell függeszteni.
	Ha a 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatás az ozimertinib legfeljebb 3 hetes abbahagyásakor 0–2. fokozatúra javul.	Az ozimertinib adását ugyanabban a dózisban (80 mg) vagy egy alacsonyabb dózisban (40 mg) újra el lehet kezdeni.
	Nem javul 0-2 fokozatúra	Az ozimertinib adását végleg be kell fejezni

^a Megjegyzés: A klinikai nemkívánatos események intenzitását a National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.0 verziója alapján osztályozták. EKG: elektrokardiogram; QTc a pulzusszámmra korrigált QT-távolság

Forrás: Tagrisso EPAR

A Kérelmező a beadványban nem jelezte, hogy a dózismódosításhoz szükséges kiszerezés biztosítása a cél. Amennyiben a TÉF feltételezése nem helytálló, úgy a beadvány nem alkalmas döntéshozatali célú felhasználásra.

3.2. Egészség-gazdaságtani szempontok

A jelenlegi kérelemben egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi, 2019-es beadványhoz képest, az alábbi új információt tartalmazza:

- a kérelem tárgya a Tagrisso készítmény kisebb hatáserősségének támogatásba vétele
- a költséghatékonysági és költségvetési hatás modellek egyes inputjai frissítésre kerültek

Az egészség-gazdaságtani elemzés az ozimertinib költséghatékonyságát vizsgálja a platina alapú kemoterápiához képest alapesetben élethosszig tartó (15 éves) időtávon.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az egészség-gazdaságtani melléklet, valamint a költséghatékonysági és költségvetési hatás modellek eredményei nem egyeznek meg egymással. A Kérelmező változatlan formában nyújtotta be a 2019-es egészség-gazdaságtani mellékletet, míg a költséghatékonysági modell a korábbi, 2019-es modellhez képest az alábbi módosításokat tartalmazta:

- ozimertinib dózisa 79 mg-ról 80 mg-ra módosult (*Costs_Tx!I21*)
- árcsökkentés: ozimertinib BNK ára csökkent (*Costs_Tx!AA29*)
- a modell nem számol el gyógyszerakvizíciós költséget egyik terápiás karon sem (*Costs_Tx!I9* üres).

Tekintettel arra, hogy jelen beállítások mellett a modell nem számol gyógyszerakvizíciós költségekkel, a TéF ezt a beállításmódosítást figyelmen kívül hagyta, és a költséghatékonysági eredményeket gyógyszerakvizíciós költségek bruttó nagykereskedelmi ára (*Costs_Tx!I9=WAC*) mellett mutatja be.

Az egészség-gazdaságtani modell eredményei alapján 15 éves időtávon az ICER alacsonyabb, mint a GDP háromszorosából képzett küszöbérték.

Tekintettel a jelenleg hatályos egészség-gazdaságtani irányelv² közelmúltbeli megjelenésére, a TéF bemutatja a költséghatékonyság értékelését az új szempontrendszer szerint is. Az irányelv ajánlása alapján a nem ritka betegségek kezelésére szolgáló egészségügyi technológiák esetén a költséghatékonysági küszöbértéket a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) alapján kell meghatározni, mely 0,53. Ennek megfelelően a Tagrisso kezelés esetén alkalmazandó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP kétszerese (9 843 640 Ft/QALY). Minden más paramétert változatlanul hagyva, 15 éves időtávon az egészség-gazdaságtani modellben szereplő BNK árból számított termelői ár legalább XXX%-os, 10 éves időtávon XXX%-os csökkentése lehet szükséges.

A 2019-es beadványhoz képest a Kérelmező frissítette a költségvetési hatás modellt, míg a költségvetési hatás elemzést változatlan formában nyújtotta be. A költségvetési hatás modellben 10,1-ről 8 hónapra módosította az ozimertinib terápiás időtartamát (*Költségek!C24*), illetve az ozimertinib termelői árát XXX Ft-ban határozta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a kérelemben megjelölt, valamint az egészség-gazdaságtani és a költségvetési hatás modellben szereplő árak eltérnek egymástól.

A Kérelmező 2022-04-01-i válaszelevelében nyilatkozott arról, hogy a kérelemben megjelölt árat tekinti relevánsnak, továbbá csatolta a frissített költséghatékonysági és költségvetési hatás modelleket.

A frissített modell alapján az ozimertinib terápia bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadást követő 4 évben, míg a nettó költségvetési hatás XXX Ft.

4. Konklúzió

A benyújtott kérelem és mellékletei a 2019-ben benyújtott, 190329/4 NEAK regisztrációs számú beadványhoz képest módosításokat tartalmaznak. A Kérelmező frissítette a költséghatékonysági és a költségvetési hatás modellek egyes inputjait.

A benyújtott befogadási kérelem alapján nem indokolt a TéF korábbi véleményének módosítása, figyelembe véve a nyilvános összefoglalóban szereplő megállapításokat is. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

5. Referenciák

¹ EMA Tagrisso EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_hu.pdf

² Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. Egészségügyi Közlöny. LXXI. évfolyam, 21. szám, 2178-2200.