

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem a **Tagrisso 80 mg filmtabletta 30x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő új indikációban:

EGFR exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható NSCLC kezelésére felnőtt betegeknél, valamint akiknél a betegség nem progrediált a platina alapú kemo-irradiációs terápia alatt vagy azt követően;

A készítmény hatóanyaga, az L01EB04 ATC kódú **ozimertinib**, mely jelenleg támogatott az alábbiak szerint:

- Normatív 0 %
- 8/a9. tételes pont szerint (EGFR exon 19 deléciót vagy exon 21 szubsztitúciós mutációt tartalmazó II–IIIA stádiumú nem-kissejtes tüdőkarinómában (NSCLC) teljes tumorreszekciót követő adjuváns kezelésre vagy lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) T790M mutáció-pozitív, nem-kissejtes tüdőkarinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, a finanszírozási eljárásrend szerint).

A Tagrisso 80 mg filmtabletta 30x készítmény alkalmazási előírásában szereplő, jelen kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„EGFR exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható NSCLC kezelésére felnőtt betegeknél, valamint akiknél a betegség nem progrediált a platina alapú kemo-irradiációs terápia alatt vagy azt követően”

A készítmény ezek mellett engedélyezett monoterápiában EGFR pozitív NSCLC adjuváns kezelésére, továbbá platina alapú kemoterápia után fenntartó kezelésként, első vonalas kezelésként, illetve T790M-mutációpozitív NSCLC esetén.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	A lokálisan előrehaladott, inoperábilis EGFRm (Ex19del vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációval rendelkező) NSCLC felnőtt beteg, akiknél a platinabázisú CRT-kezelés alatt vagy azt követően nem progrediált a betegség	napi egyszer 80 mg ozimertinib	placebo (watch and wait) PD-L1 $\geq 1\%$ alcsoport esetében komparátor lehet a durvalumab monoterápia	PFS, OS, CNS-PFS, biztonságosság életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	A lokálisan előrehaladott, inoperábilis EGFRm (Ex19del vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációval rendelkező) NSCLC felnőtt beteg, akiknél a platinabázisú CRT-kezelés alatt vagy azt követően nem progrediált a betegség	napi egyszer 80 mg ozimertinib	placebo (watch and wait)	PFS, OS, CNS-PFS, ORR, TTDM, életminőség, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	0 vagy 1 WHO performance státuszú			TTP, PFS, TTD, PPS, HRQOL

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák
2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A helyileg előrehaladott III. stádiumú NSCLC esetén olyan lokoregionális betegségről van szó, amelyben nem jön szóba reszekció. Ezekben az esetekben együtt szükséges biztosítani a szisztémás és lokoregionális kontrollt. Ennek leghatékonyabb módja a kemoterápia és a sugárkezelés konkomittáns, egyidejű alkalmazása.

A betegek egy részében konkomittáns kezelés nem lehetséges, mert a beteg általános állapota, vagy kísérőbetegségei ezt nem teszik lehetővé. Ebben az esetben szekvenciális kemoterápia és sugárkezelés javasolt.

Platinabázisú kettős kemoterápia alkalmazása szükséges, indokolt esetben a ciszplatin karboplatinral helyettesíthető.

Az amerikai és európai irányelvekben a durvalumab terápiával kapcsolatban megjelenő különbség:

- Az NCCN EGFR Ex19del vagy L858R mutációval *nem rendelkező*, megfelelő állapotú betegeknél CRT után *PD-L1-expressziótól függetlenül* javasolja a durvalumab kezelést, legfeljebb 12 hónapig.
- Az EMA és az ESMO irányelv a durvalumab alkalmazását az említett indikációban *>1% PD-L1-expresszióhoz köti*.

Amennyiben a betegség a platinaalapú CRT alatt vagy után nem progrediált, a nemzetközi ajánlások szerint konszolidációs (fenntartó) kezelésként exon-19-delécio vagy L858R EGFR-mutáció jelenléte esetén ozimertinib javasolt; (ESMO 1.A erősségű ajánlás és NCCN kategória I-es ajánlás).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A jó állapotú (ECOG 0–1), inoperábilis III. stádiumú NSCLC-s betegek esetében párhuzamos kemoradioterápia alkalmazása javasolt, mint standard kezelés (I, A)

Az eljárásrendben foglalt radiokemoterápiás és kemoterápiás protokollok finanszírozása a *HBSC-rendszerben* történik.

A magyarországi hatályos finanszírozási eljárásrend (NEAK 2024) értelmében, a NSCLC IIIB és IIIC stádiumban a kemoradioterápiát követően irrezekábilisnek minősülő betegek kezelésére kemoterápia vagy durvalumab monoterápia jöhet szóba; utóbbi feltétele, hogy a daganatban a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1-expressziót mutat, és hogy a betegség a platinaalapú kemoirradiáció után nem progrediált, illetve a beteg ECOG 0-1 státuszú. A durvalumab monoterápia az előzőeken túl alkalmazható hasonló feltételek mellett a IIIA stádiumú betegek esetében definitív kemoirradiációt követően, illetve neoadjuváns kemoterápiát követő progresszióra adott definitív kemoirradiációt követően is.

A durvalumab *tételes elszámolású hatóanyagként* a (9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A melléklet) 8/a10. tételes finanszírozási pont alapján támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a placebo kezelés a komparátor terápia.

A LAURA vizsgálatban a kontrollcsoport a placebo, amely az aktív megfigyelés helyettesítőjeként szolgál.

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

A hazai finanszírozási eljárásrend szerint III. stádiumú NSCLC-ben, kemoradiáció után nem progrediált és a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1-expressziója esetén az alábbi kezelés alkalmazható: -konszolidációs durvalumab terápia.

Az ESMO és NCCN irányelve szerint kemo-irradiációs terápiát követően a durvalumab csak az EGFR vad típusú megbetegedés esetén ajánlott, továbbá Európában a durvalumab alkalmazása olyan felnőttekre korlátozódik, akiknek tumorában a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a expresszál PD-L1-et. Az EGFRm betegeknél a durvalumab kezelés előnyeire vonatkozó adatok hiányosak és bizonytalanok.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A nem reszekálható, III. stádiumú NSCLC prognózisa – a multimodális kezelés ellenére is rossz, az ötéves túlélés mintegy 15%. A betegség nem gyógyítható, terápiájának fő célja a tünetek enyhítése és a túlélés meghosszabbítása.

A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a LAURA (NCT03521154) klinikai vizsgálatból származnak.

Az elsődleges hatásossági végpont a központilag megállapított progressziómentes túlélés (PFS) volt, a fontosabb másodlagos végpontok a teljes túlélés (OS), a központilag értékelt, CNS-progresszió nélküli túlélés (CNS PFS), az objektív válaszarány (ORR) és a válasz időtartama.

Az elsődleges végpont kiértékeléshez az adatzárás 2024. január 5-én történt. A medián PFS az ozimertinib karon 39,1 hónap (95% konfidenciaintervallum [CI]: 31,5 – nem érték el), míg a placebo karon 5,6 hónap (95% CI: 3,7–7,4) volt.

A progresszióra vagy halálra vonatkozó kockázata (HR) 0,16 (95% CI: 0,10–0,24; $p < 0,001$), azaz az ozimertinib a PFS események relatív kockázatát szignifikánsan, 84%-kal csökkentette.

A 12 és 24 hónapos PFS becsült aránya az ozimertinib csoportban 74% (95% CI: 65–80) és 65% (95% CI: 56–73) volt, míg a kontrollkaron 22% (95% CI: 13–32) és 13% (95% CI: 6–22).

Az ozimertinib a placebohoz képest szignifikáns klinikai előnyt nyújtott a PFS tekintetében.

Az ozimertinib által biztosított PFS-többletelőny minden előre meghatározott alcsoportban megfigyelhető volt, a HR értékek 0,16 és 0,48 között mozogtak.

A teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatok az adatzárás idején még nem voltak érettek (20% érettség). A 36 hónapos OS arány az ozimertinib karon 84% (95% CI: 75–89), a kontrollcsoportban pedig 74% volt (95% CI: 57–85), a HR 0,81 (95% CI: 0,42–1,56; $p = 0,53$).

Az **objektív válaszarány (ORR)** az ozimertinib csoportban magasabb volt, mint a kontrollcsoportban: 57% (95% CI: 49–66) vs 33% (95% CI: 22–45), az esélyhányados (OR) 2,77 (95% CI: 1,54–5,08). A válasz medián időtartama az ozimertinib kezelésre reagálók esetén jelentősen hosszabb volt (36,9 hónap), mint a placebo karon (6,5 hónap).

A placebo-csoport 62 betege közül 81% (50/62) kapott nyílt ozimertinib kezelést a betegség progresszióját követően (magas cross-over arány).

Az ozimertinib csoportban alacsonyabb volt a lokális progresszió (21% vs 48%) és a távoli áttétek (16% és 37%) előfordulása. Új léziók ritkábban alakultak ki az ozimertinib kezelés mellett (22% vs 68%), ezen belül alacsonyabb volt az új agyi léziók aránya (8% vs 29%).

A LAURA vizsgálatban leggyakrabban jelentett nemkívánatos események a sugárkezelés okozta pneumonitis (48% az ozimertinib karon vs 38% a kontrollkaron), a hasmenés (36% vs 14%) és a kiütések (24% vs 14%) voltak. Intersticiális tüdőbetegségként (ILD) kategorizált eseményt az ozimertinibbel kezelt betegek 8%-ánál jelentettek, beleértve a pneumonitis (6%) eseteket is. Mellékhatások miatt az ozimertinib csoportban 56%-nál volt szükség az adagolás megszakítására, 8%-nál dóziscsökkentésre és 13%-nál a kezelés végleges abbahagyására.

Végző adatok a vizsgálat zárásakor 2027 áprilisában várhatóak.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a LAURA klinikai vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az ozimertinib terápia alapesetben a placebóval („watch and wait” – aktív megfigyelés) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 30 napos ciklusokban 38,6 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (61,4 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeit egy fél-Markov-típusú, kohorsz, állapotátmeneti modellben mutatták be. A vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az ozimertinib hatóanyagot a placebóval összevető LAURA vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

A kérelmezett ozimertinib terápia ciklusonkénti költsége XXX Ft. A placebó (aktív megfigyelés) komparátornak nincs önálló gyógyszerköltsége.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzése szerint az ozimertinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a placebó komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 38,6 éves időtávon. Az ozimertinib terápia alapesetben számított ICER értéke magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbérték.

Az ozimertinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az ozimertinib 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 az ozimertinib terápia esetében (figyelembe véve a XXX%, XXX%, XXX%, XXX%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX-XXX-XXX és XXX főre tehető.

A költségvetési hatás elemzésben a kezelésbe vonható betegek megoszlása a „watch and wait” (aktív megfigyelés) stratégiával, valamint a durvalumabbal szemben került bemutatásra.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az ozimertinib listaáron számított kiszerezélenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az ozimertinib gyógyszeres kezelés várható költsége ciklusonként XXX Ft, míg az első évben XXX Ft. A „watch and wait” stratégiának nincs különálló gyógyszeres költsége.

A durvalumab komparátor költségeivel kizárólag a költségvetési hatás elemzésben számoltak, ennek listaáron számított kiszárazásenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A gyógyszeres kezelés várható költsége havi XXX Ft, az első évben XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A költségvetési hatás elemzést a Kérelmező a „watch and wait” (aktív megfigyelés) stratégiával, valamint a durvalumabbal szemben mutatta be.

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, ozimertinib terápia (TTD görbével korrigált) összegzett bruttó költségvetési hatása $XXX - XXX - XXX - XXX$ Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, amely tisztán gyógyszerköltség. A teljes jelenlegi piac költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás $XXX - XXX - XXX$ és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Hatásosságra vonatkozó bizonyítékok bizonytalanságot hordoznak, mert a LAURA vizsgálat teljes túlélés (OS) adatai még éretlenek, az ozimertinib karon a medián OS-t még nem érték el.

Magas crossover arány: A placebo-csoport 62 betege közül 81% (50/62) kapott nyílt ozimertinib kezelést a betegség progresszióját követően. A magas cross-over hatása a végső OS eredményre jelenleg nem ismert.

A hazai klinikai gyakorlatban tapasztaltakhoz képest a LAURA vizsgálatba fiatalabb betegeket vontak be (átlagéletkor 63 év) és nagyobb az ázsiai származásúak aránya (82.4%).

Jelenleg a lokálisan előrehaladott, nem reszekálható NSCLC (kemoradiációra nem progrediáló) betegek kezelésére, akiknek daganata $\geq 1\%$ -a PD-L1-expressziót mutat az ozimertinibre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Továbbá ugyanerre az al csoportra vonatkozóan nem rendelkezünk durvalumab terápiával való közvetlen összehasonlítással.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott költséghatékonysági modell egyik legfőbb limitációja, hogy nincs lehetőség az ozimertinib durvalumab komparátorral szembeni összehasonlítására. Ez kizárólag egy szűkebb, a PDL 1-et expresszáló betegkört érinti, ugyanakkor ebben az al csoportban a jelenleg érvényben lévő finanszírozási eljárásrend értelmében szükséges lett volna az összehasonlítás. Ez a költség és egészségnyereség oldalon jelentkező, nem számszerűsíthető limitáció, melynek hatása az al csoporton belül vélhetően jelentős.

A modell egy másik fő limitációja, hogy a LAURA vizsgálat teljes túlélési adatai éretlenek voltak, valamint magas volt azok aránya, akik placebo karról az ozimertinib karra mentek át, így a vizsgálatból származtatott halálozásra vonatkozó adatok torzíthatják az eredményeket. Mivel a halálozási adatok a modellben a PPS és TTP görbékből származnak, ezek magában foglalják a progresszió előtti és utáni betegeket is, így tisztán a vizsgálatból származó túlélési adatok nem ellenőrizhetők a modellben. A limitáció nem számszerűsíthető, de jelentős.

Számszerűsíthető, de nagy bizonytalansággal terhelt limitáció az ozimertinib TTP, PFS és TTD görbék extrapolációjához választott paraméterezés, amelyhez a Kérelmező nem nyújtott be közvetlen klinikai evidenciát. A TTP, PFS és TTD görbeillesztési scénáriók köre széles, ez növeli a becslések bizonytalanságát. A költséghatékonysági eredmények szempontjából ez a limitáció összességében nem tekinthető jelentősnek, ugyanakkor hatással van mind a költségekre, mind az egészségnyereségre.

Bizonytalanságot hordoz magában a vizsgált kezeléseknél a másodvonalas terápiában részesülő betegek aránya a progrediált betegek körében. A limitáció számszerűsíthető és az inkrementális költségeket befolyásolja, de hatása önmagában nem jelentős.

A modellben a követő terápiás kezelések megoszlása nem kellően transzparens, valamint a bemutatott értékeket a Kérelmező nem támasztotta alá klinikai evidenciákkal, és LAURA vizsgálat eredményei alapján sem validálhatók. A kezelési vonalak terápiás megoszlásának bizonytalansága a követő terápiák költségeit érintik. A terápiák alkalmazási gyakorlatát érintő limitáció nem számszerűsíthető, mivel nem elérhető a követő terápiák (2L és 3L terápiák) megoszlása a hazai adatokon.

Ezek közül kiemelt jelentőségű az ozimertinib alkalmazása 2L kezelésként, mert nagymértékben befolyásolhatja az inkrementális költségeket mindkét vizsgálati karon, különösen a placebo karon. A limitáció önmagában nem jelentős.

Az ozimertinib követő terápiaként történő modellezéséhez kapcsolódó, jelentős limitáció továbbá az alapesetben beállított kezelési idő hosszának bizonytalansága. A limitáció az inkrementális költségeket érinti.

A modell egy számszerűsíthető limitációja a modellben alkalmazott alapeseti időtáv. A 61,4 évesek körében a teljes hazai lakosságában várható túlélés 18,6 év, így a választott 36,6 éves időtáv túl hosszúnak tekinthető.

CNS áttétekhez kapcsolódó hasznosságcsökkenéssel a modell alapeseti beállítás szerint nem számol, ez a feltételezés tudományosan nem igazolt. A limitáció számszerűsítése az elemzés keretein belül nem lehetséges, de mértéke nem jelentős.

A benyújtott elemzés további, nem számszerűsíthető limitációja, hogy a modell nem képezte le a LAURA vizsgálatban résztvevők betegkarakterisztikájában megjelenő (rasszok szerinti) különbségeit. A limitáció önmagában vélhetően nem jelentős.

A modell további limitációja, hogy több, magyar általános populáción végzett életminőség-vizsgálat alapján a 60 év feletti korcsoportokban mért hasznosságértékek alacsonyabbak, mint a modellben a progressziómentes és a progrediált betegségállapotokhoz rendelt alapértékek. A limitáció az elemzés keretei között nem számszerűsíthető, de vélhetően nem jelentős.

7.3. Költségvetési-hatás becslés limitációi

A költségvetési hatás becslés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező a durvalumab hatóanyagot kizárólag a kasszahatás elemzésénél jelölte meg komparátorként.

A költségvetési hatás becslés egy további limitációja, hogy a TTD görbe kiválasztáshoz kapcsolódó költséghatékonysági elemzésben megfogalmazott limitáció a költségvetési hatás becsléseit is érinti.

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint az ozimertinib monoterápia (kemoradioterápiára nem progrediált betegeken) közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a placebo komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett indikációban - az előrehaladott, inoperábilis, platina-alapú kemoradioterápia alatt / után nem progrediáló NSCLC III. stádiumú EGFR exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat mutató betegcsoportban - jelenleg target terápia nem érhető el.

Tekintettel arra, hogy az ozimertinib átjut a vér-agy-gáton EGFRm NSCLC-ben gyakori központi idegrendszeri áttétekre való hatása is kifejezettebb.

A teljes túlélési adatok (medián OS) még nem állnak rendelkezésre.

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a LAURA klinikai vizsgálat végső eredményeinek megjelenésekor, várhatóan 2027-ben.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján az ozimertinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsíthető a placebo („watch and wait” – aktív megfigyelés) komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

A benyújtott elemzés alapján a placebo komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron *nem költséghatékony*.

Tekintettel az egészség-gazdaságtani elemzés során feltárt bizonytalanságokra, a terápia költséghatékonyság szempontjából elfogadható árszintje a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján *nem állapítható meg megfelelő bizonyossággal*.

Az ozimertinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése.