

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tagrisso 40 mg filmtabletta, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Epidermalis növekedési faktor-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.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EB04** vagy **L01XE35** ATC-kódú **ozimertinib**, mely jelenleg támogatott a **8/a9**. tételes 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 Tagrisso alkalmazási előírásában 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.*
- lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, aktiváló EGFR-mutációkat tartalmazó, NSCLC elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél.*
- lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, EGFR T790M mutáció-pozitív NSCLC kezelésére felnőtt betegeknél.”*

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Epidermalis növekedésifaktor-receptor- (EGFR) exon 19 deléciókat vagy exon 21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó, IB-IIIa stádiumú, nem kissejtes tüdőkarcinómás (NSCLC) felnőtt betegek teljes tumorreszekciót követően	Napi 1x80 mg ozimertinib	Rutin megfigyelés	Betegségmentes túlélés (DFS)

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban (IB-IIIa stádiumú, EGFRm, NSCLC-s felnőtt betegek teljes tumorresekciót követően) platina bázisú, kettős kemoterápia az első választandó adjuváns kezelés. Posztoperatív radioterápia involvált rezekciós szélék vagy N2 nyirokcsomó stádium esetén jöhet szóba. Kemoterápiát követően, illetve kontraindikáció esetén javasolható az ozimertinib alkalmazása. A nemzetközi irányelvek alapján nem áll rendelkezésre más alkalmazható, célzott terápiás alternatíva. Az első- és másodvonalas EGFR-TKI kezelések ebben az indikációban (adjuváns terápia) nincsenek engedélyezve.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott, célzott terápia nem érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghatékonysági elemzésében a rutin megfigyelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok figyelembevételével megfelelőnek tekinthető, amennyiben azokat a betegeket tekintjük a kérelemben célzott betegpopulációnak, akiket korábban már kemoterápiával kezeltek, vagy akiknél ennek alkalmazása kontraindikált.

Indoklás:

Több nemzetközi irányelvben is az adjuváns kemoterápiát követően (amennyiben a betegek alkalmasak rá) vagy annak kontraindikáltsága esetén javasolják az adjuváns ozimertinib alkalmazását pozitív EGFR mutációs státusz esetén. Emellett az ADAURA vizsgálatban résztvevő betegek beválogatása során is megengedett volt az adjuváns kemoterápia.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A kérelmezett indikációban az ozimertinib hatásosságát és biztonságosságát az ADAURA vizsgálat során elemezték, mely egy fázis III, kettős vak, randomizált, placebo kontrollált study, melybe $n=682$, teljes tumorrezekción átesett, IB-IIIa stádiumú, EGFR mutációt hordozó NSCLC-ben szenvedő beteget válogattak be. A standard posztoperatív adjuváns kemoterápia megengedett volt, de nem előfeltétele a vizsgálatnak. A betegek 1:1 arányban vagy napi 80 mg ozimertinib terápiában részesültek, vagy placebot kaptak a relapszus bekövetkeztéig vagy legfeljebb 3 évig. A primer végpont a II-IIIa stádiumú betegek betegségmentes túlélése volt (DFS). Másodlagos végpontok a teljes betegcsoport (IB-IIIa) DFS, teljes túlélés (OS), az életminőség (HRQoL) és a biztonságosság voltak. Az első interim analízist 24 hónap elteltével végezték, amikor a független monitorozó bizottság javaslatára a vizsgálat korai felfedése történt. Az elemzés alapján a II-IIIa stádiumú betegek 90% és 44%-a volt életben és relapszus-mentes az ozimertinib és a placebo karokon (HR: 0,17; 99,06% CI: 0,11-0,26; $P<0,001$), ami alapján az ozimertinib 83%-kal csökkentette a relapszus és halálozás rizikóját a placebohoz képest. A teljes, IB-IIIa betegcsoportban a DFS 89% és 52% volt az otimertinib és placebo csoportokban (HR: 0,20; 99,12% CI, 0,14-0,30; $P<0,001$), ami 80%-os rizikóredukciót jelent. A DFS eredmények konzisztensek voltak az egyes alcsoportokban, így a korábban kemoterápiában részesült betegek körében is (HR: 0,16; 95% CI: 0,10-0,26). A központi idegrendszeri metasztázistól mentesen túlélő betegek aránya 98% és 85% volt. Az OS adatok még éretlenek voltak, újabb biztonságossági aggály nem merült fel, az életminőség megtartott volt a vizsgálati csoportokban.

4.2. Relatív hatásosság

A komparátornak választott rutin megfigyeléssel szembeni eredmények az előző fejezetben ismertetett ADAURA klinikai vizsgálatból (ozimertinib vs. placebo) származnak.

A kérelmezett indikációban az ozimertinib hatásosságát más terápiákkal közvetlenül összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. Egy 2021-ben publikált, adjuváns EGFR-TKI terápiákat placeboval, illetve kemoterápiával összehasonlító metaanalízis alcsoportelemzése során a harmadik generációs ozimertinib által nyújtott DFS előny szignifikánsan nagyobb mértékű volt, mint ami az első generációs EGFR-TKI-k esetében volt megfigyelhető.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO 2021-ben frissített irányelvében az ozimertinibet ajánlja adjuváns kezelésként IB-IIIa stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegeknél teljes tumorrezekciót követően, exon 19 delécio és L858R EGFR driver mutációk megléte esetén [I, A; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: A]. Az NCCN (2021) ugyanebben a betegkörben (IB-IIIa stádium, EGFRm, R0 rezekciót követően)

ozimertinibet javasol az adjuváns kemoterápiát követően vagy annak kontraindikációjakor. Az **ASCO** 2017-es, adjuváns terápiákról szóló irányelvében még nem szerepel az ozimertinib. 2021-es, III-as stádiumot érintő irányelvében megfogalmazottak szerint teljes rezekciót követően, a platina bázisú adjuváns kemoterápia után javasolható az ozimertinib a driver mutációk megléte esetén. Az **UpToDate** szakértői portál ajánlásai között szerepel az adjuváns ozimertinib, IB-IIIa stádiumú betegek R0 rezekcióját követően a relapszus vagy tolerálhatatlan mellékhatás megjelenéséig, de legfeljebb 3 évig.

Az adott indikációban hatályos hazai irányelv nem áll rendelkezésre. Az aktuális finanszírozási eljárásrendben célzott terápia adjuváns kezelésként nem szerepel, 3-4 ciklus kemoterápia van feltüntetve II és high risk IB stádiumokban. Rezekábilis IIIa stádiumú betegségben posztoperatív kemoradioterápia javasolt, és IIB- IIIa stádiumokban szóba jöhet neoadjuváns kemoterápia is radioterápiával vagy nélküle.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó ozimertinib-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta a teljes rezekciót követő, jelenleg adjuváns terápiaként alkalmazott rutin megfigyeléssel szemben.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben élethosszig tartó (37 éves) időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 1 hónap. A modell fél-ciklus korrekciót alkalmaz. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az ozimertinib és a betegségmentes állapot esetében a placebo (rutin megfigyelés) karokra vonatkozó hatásossági adatokat az ADAURA klinikai vizsgálatból származtatta. A klinikai vizsgálatból el nem érhető adatok esetében a CancerLinQ adatbázisra, valamint a FLAURA fázis III-as klinikai vizsgálatra alapozott.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok szintén az ADAURA és a FLAURA vizsgálatból származnak.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, a betegkövetéssel és megfigyeléssel kapcsolatos költségeket, a terminális állapot költségeit valamint a mellékhatások költségét. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált élethosszig tartó (37 éves) időtávon az ozimertinib-terápia 2,52 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a rutin megfigyeléshez képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

A Technológia-értékelő Főosztály összefoglalóan megállapítja, hogy az új irányelv alapján alkalmazott küszöbérték nem befolyásolja az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.

A modell alapján az időtáv csökkentésével az ICER érték emelkedik, és 10 éves időtávon már nem tekinthető költséghatékony terápiának. Megjegyezzük továbbá, hogy az új egészség-gazdaságtani irányelv ajánlása alapján meghatározott küszöbértékek figyelembevételével a kérelmezett készítmény költséghatékonysága 10 éves időtávon már nem bizonyított.

A Kérelmező 2022.05.10-i válaszlevelében a II-III A szűkített betegpopulációra vonatkozóan kiegészítő elemzést végzett, mely alapján 20 éves időtávon az ICER a releváns küszöbérték alatt van.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a bevonható betegek számát 48 – 67 – 82 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A betegek a betegség kiújulásáig, a kezelés megszakítására vonatkozó kritériumok teljesüléséig, vagy a 3 éves kezelési időtartam befejezéséig kapják az ozimertinib-terápiát.

A Kérelmező által bemutatott komparátor terápia a rutin megfigyelés, mely a betegség progressziójáig vagy a beteg haláláig tart. Ebben az esetben terápiás költség nem került elszámolásra.

A benyújtott költségvetési hatás modell esetében az ozimertinib az NSCLC korai stádiumában kerül alkalmazásra, azonban hatással van a betegség kiújulását követő egészségügyi kiadásokra is.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az ozimertinib-kezelés befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a rutin megfigyelés leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

A Kérelmező 2022.05.10-i válaszelevelében újrakalkulálta a kasszahatást, a II-IIIa stádiumú betegrőre 4 évre vonatkozóan: 37-52-63-64 fő kezelés esetén a várható bruttó költségvetési hatás XXX Ft, a nettó kasszahatást pedig XXX Ft-ra becsülte.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az EMA értékelése alapján adjuváns terápiaák esetén releváns elsődleges végpontnak tekinthető a DFS, ugyanakkor emellett javasolt az OS vizsgálata is. Az ADAURA vizsgálat teljes túlélésre vonatkozó adatai még éretlenek, így jelenleg még nem meghatározható, hogy a hosszabb betegségmentes periódus milyen mértékben nyilvánul meg tényleges túlélési előnyként.

A TőF hangsúlyozza, hogy több nemzetközi irányelvben is az adjuváns kemoterápiát követően (amennyiben a betegek alkalmasak rá) vagy annak kontraindikációja esetén javasolják az adjuváns ozimertinib alkalmazását pozitív EGFR mutációs státusz esetén. Emellett az ADAURA vizsgálatban résztvevő betegek beválogatása során is megengedett (de nem előfeltétel) volt az adjuváns kemoterápia. Mindezek alapján az adjuváns ozimertinib a posztoperatív kemoterápiát követően javasolható, amennyiben a betegek alkalmasak kemoterápiára.

További limitáció, hogy az ADAURA vizsgálat elsődleges végpontján II-IIIa stádiumú betegeket értékelték, a kérelmezett indikációnak megfelelő IB-IIIa stádiumú betegek összevont DFS elemzése másodlagos végponton történt. A releváns alcsoportelemzéseket szintén a II-IIIa stádiumú betegekre végezték el. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a házard rátákban megfigyelt különbség alapján ennek hatása feltehetően nem jelentős a hatásosság megítélése szempontjából.

Tekintettel az ADAURA vizsgálat 3 éves kezelési idejére, az ennél hosszabb idejű adjuváns ozimertinib kezelésről nem áll rendelkezésre elegendő adat, így a terápia legfeljebb 3 évig javasolható, amennyiben nem jelentkezik korábban relapszus vagy tolerálhatatlan mellékhatás.

A fenti szempontokat figyelembe véve a TőF javasolja a kérelmezett indikáció alábbi feltételekkel történő kiegészítését:

- *Az adjuváns ozimertinib a posztoperatív kemoterápiát követően vagy annak kontraindikációja esetén alkalmazandó.*
- *A kezelés a betegség relapszusáig vagy nem tolerálható toxicitás megjelenéséig, de legfeljebb 3 évig folytatható.*

Az ADAURA vizsgálat során a betegség stádiumbeosztása a tüdődaganatok American Joint Committee of Cancer (AJCC) által kiadott TNM klasszifikációjának 7. kiadása szerint történt, viszont az azóta megjelent a 8. kiadásban több ártrendeződés is történt. Ez a jelen indikációs kört kevésbé érinti, de megjegyzendő, hogy a 7. kiadás szerinti IIIA stádiumú T3N2 és egyes T4N2 esetek átsorolódtak a 8. kiadásban a IIIB stádiumba, vagyis az új verzió szerint már nem képezik a kérelmezett indikációs kör részét, ugyanakkor a klinikai vizsgálatban még szerepelhettek.

A hazai finanszírozási eljárásrendben, rezekábilis IIIA stádiumú betegségben posztoperatív kemoradioterápia javasolt, és IIB- IIIA stádiumokban szóba jöhet neoadjuváns kemoterápia is radioterápiával vagy nélküle. Megjegyzendő, hogy az ADAURA vizsgálatban résztvevő betegek nem részesültek neoadjuváns kezelésben, sem posztoperatív radioterápiában.

Az ozimertinib kezelés napi szintű gyógyszereszedést igényel, így kérdéses, hogy a terápia várható hosszát is figyelembe véve, a való életben hogyan fog alakulni a betegek adherenciája.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a Kérelmező a beadványban a 2019. évi magyar mortalitási adatokat használta fel, ugyanakkor elérhetőek már a 2020-as magyar halálozási adatok is.

A Technológia-értékelő Főosztály továbbá kiemeli, hogy a Kérelmező által felhasznált átmeneti valószínűségek és hasznossági súlyok a távoli metasztázisok esetében a FLAURA vizsgálatból származnak, mely az ozimertinibet és az erlotinibet, valamint a gefitinibet hasonlította össze az EGFR-mutáció pozitív előrehaladott NSCLC-s betegek első vonalbeli kezelésének értékelése során.

További limitációt jelent, hogy a Kérelmező nem vette figyelembe a jelenleg hatályos egészség-gazdaságtani irányelvet, mely alapján az elemzésben vizsgált egészségügyi technológia finanszírozásának hatását az egészségügyi kiadásokra vonatkozóan az elemzés készítését követő 4 évre vonatkozóan szükséges bemutatni.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE javasolja az adjuváns ozimertinib alkalmazását teljes tumorrezekción átesett, IB-IIIa stádiumú NSCLC-ben szenvedő, EGFR exon 19 deléció vagy L858R mutácót hordozó felnőttek esetében azzal a megkötéssel, hogy a terápia a betegség relapszusáig vagy nem elfogadható toxicitásig, de legfeljebb 3 évig folytatható. A CADTH szintén támogatja az ozimertinib használatát a fent részletezett indikációban az alábbi megkötésekkel:

- Felnőtt betegek, IB-IIIa stádium az AJCC 7. kiadása, IIA-IIIB a 8. kiadása szerint, EGFR szenzitizáló exon 19 deléció vagy L858R mutáció, posztoperatív kemoterápiával vagy nélküle
- Az adjuváns ozimertinib terápiát a komplett rezekciót követő 10 héten belül, adjuváns kemoterápia esetén 26 héten belül kell megkezdeni.

- WHO performance státusz 0-1, nincs jelentős komorbiditás
- A kezelés legfeljebb 3 évig folytatható.
- Rendszeres monitorozás a relapszus és toxicitás irányába
- A kezelés relapszus vagy elfogadhatatlan toxicitás esetén leállítandó.
- Csak NSCLC kezelésében tapasztalt onkológus rendelheti el.
- Árcsökkentés

Az **SMC** és a **HAS** szintén támogatja az ozimertinib alkalmazását a fent részletezett indikációban azzal a megkötéssel, hogy a terápia legfeljebb 3 évig folytatható. A **HAS** hangsúlyozza továbbá, hogy ha a beteg alkalmas adjuváns kemoterápiára, az ozimertinib alkalmazása ezt követően javasolható.

Az **IQWiG** hangsúlyozza, hogy adjuváns kemoterápia nélkül az adjuváns ozimertinib hozzáadott értéke nem bizonyított. A hozzáadott érték viszont jelentős az adjuváns kemoterápiában részesült vagy arra nem alkalmas betegek esetében.

Az **NCPE** gyorsított felülvizsgálat keretein belül teljes értékelést javasol az ozimertinib klinikai hatásosságának és költség hatékonyságának megállapítása érdekében. Az **ICER** honlapján a releváns indikációban értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a rutin megfigyelés komparátorral szemben, ugyanakkor az éretlen OS adatok miatt ennek mértéke bizonytalan.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlet-előny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az **ozimertinib nagymértékű** (ESMO MCBS: A) klinikai többletelőnyt nyújt a **placebo komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **DFS (disease free survival) végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. Fel kell hívni a figyelmet, hogy az ESMO ezen értékelését az említett klinikai vizsgálat másodlagos végpontjának eredményére alapozta.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. Műtétet és standard adjuváns kemoterápiát követően jelenleg nincs jóváhagyott kezelési lehetőség az EU-ban az EGFRm, rezekábilis NSCLC kezelésére.

A **TéF** javasolja a kérelmezett indikáció további feltételekkel történő kiegészítését belefoglalva a posztoperatív kemoterápiát és a legfeljebb 3 éves kezelési időtartamot.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján az ozimertinib-terápia többletköltség mellett biztosít többlet-egészségnyereséget a komparátornak választott placebohoz képest. Az alapesetbeli elemzés eredményeképp kapott inkrementális költség hatékonysági hányados élethosszig tartó (37 éves) időtávon, az elemzés

feltételezései mentén az egy főre jutó GDP értékének kétszereséből képzett küszöbérték alatt helyezkedik el.

Az azonosított bizonytalansági tényezők közül az időtáv módosíthatja az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét. Az elvégzett elemzések alapján megállapítható, hogy az új egészség-gazdaságtani irányelv ajánlása alapján meghatározott küszöbértékek figyelembevételével a kérelmezett készítmény költséghatékonysága 10 éves időtávon már nem bizonyított.

A Kérelmező válaszlevelében kiegészítő számításokat végzett a II-III A stádiumú betegkörben a készítmény költséghatékonyságának és költségvetési hatásának vizsgálatára, mely alapján 20 éves időtávon az ICER a releváns küszöbértékék alatt volt.