

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 meglévő indikációs ponton:

8/a4.: *Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem-kissejtes tüdő adenocarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél fennáll EGFR-TK (epidermális növekedési faktor receptor tirozinkináz) aktiváló mutáció, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll szerint.*

A készítmény hatóanyaga, az **L01EB04** (korábban L01XE35) ATC-kódú **ozimertinib**, mely **jelenleg támogatott** az alábbi támogatási kategóriában:

8/a9. tételes pont: *Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) T790M mutáció-pozitív, nem-kissejtes tüdőkarinómában (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 40 mg filmtabletta 30x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *epidermalis növekedésifaktor-receptor- (EGFR) exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó, IB-IIIa stádiumú, nem kissejtes tüdőkarinóma (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-mutációpozitív NSCLC kezelésére felnőtt betegeknek.*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, aktiváló EGFR-mutációkat (19-es exon deléció vagy L858R) tartalmazó, NSCLC elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél	ozimertinib 1x80 mg	gefitinib 1x250 mg erlotinib 1x150 mg afatinib 1x40 mg	PFS, OS, TDT
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (FLAURA vizsgálat)			gefitinib 1x250 mg erlotinib 1x150 mg	PFS, OS, ORR, DOR, DCR
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			Elsődleges: gefitinib 1x250 mg erlotinib 1x150 mg	PFS, OS, TDT (QALY)

			Másodlagos: afatinib 1x40 mg*	
--	--	--	----------------------------------	--

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. *az afatinibbel szembeni relatív hatásossági adatok vagy indirekt összehasonlítás nem került bemutatásra.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, EGFR aktiváló mutációval rendelkező NSCLC első vonalas kezeléseként az alábbi terápiák alkalmazhatók:

- ozimertinib
- gefitinib
- erlotinib
- erlotinib-bevacizumab
- erlotinib-ramucirumab
- afatinib
- dacomitinib
- gefitinib-carboplatin-pemetrexed

Az ESMO és NCCN irányelvében az ozimertinib a preferált kezelés (ajánlások szintje: ESMO: I, A; MCBS: 4; NCC: Category 1).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az afatinib, erlotinib, gefitinib terápiák támogatottak.

Az erlotinib (Erlotinib Actavis, Erlotinib Krka, Erlotinib Stada, Erlotinib Vipham) és gefitinib (Gefitinib Onkogen, Gefitinib Teva) hatóanyagú készítmények **EÜ100 8/u.** ponton támogatottak („Nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján”), az afatinib (Giotrif) **8/a4.** tételes pont szerint.

A NEAK onkológiai intézményi tájékoztatója alapján afatinib hatóanyag tartalmú készítmény csak külön engedély alapján alkalmazható. Az engedélyhez szükséges dokumentáció benyújtásakor meg kell jelölni, hogy a beteg miért nem kaphat gefitinib vagy erlotinib hatóanyagú készítményt.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a gefitinib és erlotinib kezelések az elsődleges, az afatinib kezelés a másodlagos 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

Az ozimertinib hatásosságát és biztonságosságát korábban nem kezelt, előrehaladott, EGFR mutáció (19-es exon delécio vagy L858R) pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében a **FLAURA** vizsgálat során vizsgálták, mely egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, fázis III. vizsgálat (n=556). A betegek 1:1 arányban részesültek ozimertinib (napi 1x80 mg) vagy standard EGFR-TKI (gefitinib 1x250 mg – 66%, erlotinib 1x150 mg – 34%) kezelésben. A terápia progressziót követően is folytatható volt, ha a vizsgáló véleménye szerint a betegnek további haszna származott belőle. A standard TKI karon progresszió esetén, ha igazolt T790M mutáció volt jelen, megengedett volt a crossover az ozimertinib karra.

Az első adatvágáskor a medián expozíciós idő 16,2 hónap vs. 11,5 hónap volt az ozimertinib és a komparátor karon. A primer végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, a másodlagos végpontok között szerepelt a teljes túlélés (OS), az objektív válaszára (ORR), a válasz időtartama (DOR), betegségkontroll ráta (DCR), a válasz mélysége (a céllezió méretének változása a kezdetekhez képest), továbbá a biztonságosság.

Eredmények: Az első adatzáráskor a medián PFS szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az ozimertinib karon (18,9 hónap vs. 10,2 hónap; PFS HR: 0,46; 95% CI: 0,37-0,57; $p < 0,001$). CNS progresszió az esetek 6% vs. 15%-ában fordult elő. Az ORR hasonló volt a két csoportban (80% vs. 76%). A DCR 97% vs. 92%-nak bizonyult ($p = 0,01$). A medián DOR 17,2 hónap vs. 8,5 hónapnak bizonyult. Az OS az első adatzáráskor még éretlen volt (25%), 18 hónapnál a betegek 83% vs. 71%-a volt életben (OS HR: 0,63; 95% CI: 0,45-0,88; $p = 0,007$ – az interim analíziskor nem szignifikáns).

Biztonságosság: A biztonságossági profil hasonló volt a két vizsgálati csoportban. A 3-as vagy magasabb fokozatú nemkívánatos események ritkábban fordultak elő az ozimertinib karon (34% vs. 45%). Az ozimertinib karon valamivel alacsonyabb volt a terápia felfüggesztéséhez vezető (13% vs. 18%) és a halálos (2% vs. 4%) nemkívánatos események előfordulása.

Végső OS eredmények: Az OS adatzáráskor az adatok 58%-os érettségi szintet értek el. A medián expozíciós idő 20,7 vs. 11,5 hónap volt az ozimertinib és a komparátor karon. A medián követési idő 35,8 vs. 27,0 hónap volt. A medián OS 38,6 hónap vs. 31,8 hónapnak bizonyult (OS HR: 0,80; 95.05% CI: 0,64-0,997; $p = 0,046$), mely konzisztens volt az előre meghatározott alcsoportokban. A betegek 48% vs. 65%-a kezdett első követő terápiát, a komparátor csoportban ennek 47%-a ozimertinib volt. A biztonságossági profil konzisztens volt az elsődleges adatzáráskor megfigyelttel.

4.2. Relatív hatásosság

Az ozimertinib és a gefitinib illetve erlotinib relatív hatásosságára vonatkozó adatok az előző fejezetben ismertetett FLAURA vizsgálatból származtak.

Az ozimertinib és afatinib relatív hatásosságára vonatkozóan közvetlen összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. A Kérelmező (az erlotinib és gefitinib terápiák azonos hatásosságát feltételezve) a LUX-Lung 7 vizsgálat (afatinib vs. gefitinib) végső OS eredményei alapján (Paz-Ares, 2017) az afatinib, erlotinib és gefitinib terápiák azonos hatásosságát feltételezi, indirekt összevetés nem került bemutatásra a kérelemben. **A TÉF felhívja a figyelmet**, hogy a feltételezés az alábbi bizonytalansági tényezőkkel terhelt:

- LUX-Lung 7 vizsgálatban a nem szignifikáns OS eredmények mellett (27,9 vs. 24,5 hónap az afatinib és gefitinib karon; HR: 0,86, 95% CI: 0,66–1,12, p=0,258) szignifikáns PFS (11,0 vs. 10,9 hónap; HR: 0,74; 95% CI: 0,57–0,95; p=0,0178), TTF (13,7 vs. 11,5 hónap; HR: 0,75, 95% CI: 0,60–0,94; p=0,0136) és ORR (72,5% vs. 56,0%; OR: 2,121; 95% CI: 1,32–3,40; p=0,0018) eredmények mutatkoztak az afatinib javára
- Kevesebb beteg kapott az afatinib karon későbbi vonalban EGFR TKI-t, mint a gefitinib karon (45,9% vs. 55,6%)

A TéF számításai szerint az egy halálest elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő **149,76 személy-hónap** a komparátor technológiához viszonyítva. A FLAURA vizsgálatban megfigyelt átlagosan 20,7 hónapos kezelési idővel számolva 7,23 beteg kezelésével kerülhető el egy halálest a komparátor standard TKI kezeléshez viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 200 fő beteget figyelembe véve **évente 27,64 élet megnyerésével** járhat a komparátor technológiához viszonyítva (részletesen lásd 2. számú melléklet). **A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a túlélés adatokat a progresszió után ozimertinibre keresztező betegek feltételezhetően konzervatív irányban torzítják.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A modellezésbe vont betegek jellemzői a FLAURA (ozimertinib, gefitinib és erlotinib), illetve a Lux-Lung 7 (afatinib) vizsgálatokból származnak. A betegek követő terápiaként hazai szakértői vélemény alapján kettős, platina-alapú kombinációs kemoterápiát, ozimertinib kezelést vagy immunonkológiai terápiát kaphattak. Az ozimertiniben progrediáló betegek standard terápiája a platina-alapú kemoterápia.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A ozimertinib gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatott ár	Napi terápiás költség	Havi terápiás költség
Tagrisso 40 mg és 80 mg filmtabletta 30x	XXX Ft	XXX Ft	-		XXX Ft	XXX Ft
Erlotinib STADA 150 mg filmtabletta	XXX Ft	-	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta	XXX Ft	-	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Kérelmező a komparátor terápiák esetében (erlotinib, gefitinib) az adott hatóanyagon belül a legalacsonyabb árú készítménnyel kalkulált.

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 erlotinib, illetve gefitinib kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 30 napos ciklusokban 15 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, FLAURA vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a FLAURA direkt összehasonlító vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásból (Labbe et al (2016)), az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az ozimertinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,5359 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX) számszerűsít az erlotinib komparátorral szemben és szintén többlet-egészségnyereséget (0,5359 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX) számszerűsít, az afatinib komparátorral szemben pedig szintén többlet-egészségnyereséget (0,5357 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX) számszerűsít az alapesetben bemutatott 15 éves időtávon. Ennek megfelelően az ozimertinib terápia alapesetben számított ICER-e rendre XXX Ft/QALY, XXX Ft/QALY, és XXX Ft/QALY az erlotinib, gefitinib, és afatinib kezelésekkel szemben, mely magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (8 535 905 Ft/QALY).

Az ozimertinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Tagrisso gyógyszer költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke az erlotinibhez és a gefitinibhez képest 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 az incidens betegszám a terápia esetében (figyelembe véve az ozimertinib terápiára alkalmas betegek számát (281 beteg) az 1., 2., 3., és 4. év végére 160, 180, 200 és 200 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az ozimertinib listaáron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti (havi) költsége relatív dózisintenzitással kiigazítva XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az ozimertinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX milliárd Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A FLAURA vizsgálatban az ozimertinib terápia progressziót követően is folytatható volt, ha a vizsgáló véleménye szerint a betegnek további haszna származott belőle, ugyanakkor az alkalmazási előirat alapján az ozimertinib kezelés progresszióig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatható, így fennáll a lehetősége, hogy amennyiben a hazai gyakorlatnak megfelelően csak progresszióig vagy tűrhetetlen toxicitásig történik a kezelés, a terápia tényleges előnye a terápiás gyakorlatban kisebb lehet, mint ami a klinikai vizsgálatban volt megfigyelhető, a poszt-progressziós kezelés hatása nem becsülhető.

A FLAURA vizsgálatban a standard TKI karon progresszió esetén, ha igazolt T790M mutáció volt jelen, megengedett volt a crossover, és a betegek nyílt elrendezésben ozimertinib kezelésben részesülhettek, melynek következtében az ozimertinib nyújtotta OS előny a standard TKI komparátorhoz viszonyítva alulbecsült lehet, ugyanakkor a terápiás gyakorlatra nézve reprezentatív jelleggel bírhat. A vizsgálatban a standard TKI karon a betegek 65%-a kezdett első követő terápiát (az OS adatzárás idején), ezen betegek 47%-a ozimertinibbel folytatta a kezelést.

Az ozimertinib és afatinib relatív hatásosságára vonatkozóan közvetlen összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. A Kérelmező az afatinib, erlotinib és gefitinib terápiák azonos hatásosságát feltételezi, indirekt összevetés nem került bemutatásra a kérelemben. A korábban részletezett limitációk miatt a feltételezés az ozimertinib és afatinib relatív hatásosságára vonatkozó konklúziót is bizonytalansággal terheli. További bizonytalansági tényező, hogy az afatinib esetén az erlotinibbel szemben sem áll rendelkezésre közvetlen összehasonlító vizsgálat (nem került bemutatásra a kérelemben, és a TéF célzott irodalomkeresés során nem azonosított) előrehaladott NSCLC első vonalbeli kezelésének indikációjában.

Az ozimertinib terápiás algoritmusban elfoglalt helye még nem kiforrott, a készítmény engedélyezett és támogatott (8/a9. tételes ponton) másod- és többedvonalas alkalmazásra T790M mutáció-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek kezelésére, akik korábban EGFR-TKI kezelésben részesültek, engedélyezett továbbá IB-IIIa stádiumú NSCLC teljes tumorreszekciót követő adjuváns kezelésére, utóbbi támogatási kérelmének elbírálása jelenleg folyamatban van (AT011/73/2022, AT011/74/2022).

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a hasznosságértékek nagymértékben befolyásolják a költséghasznossági elemzés eredményét, azonban használatuk nem kellőképpen alátámasztott. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hasznosságértékek használata egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a követő terápiák esetében, a PDC karon, az ozimertinib mint követő terápia aránya enyhén túlbecsült. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Továbbá, a **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy a 2021-es végleges GDP adatok alapján az egy főre eső GDP 5 690 603 Ft, így a költséghatékonysági küszöbérték

módosult. Az elemzésben szereplő 8 515 887 Ft/ QALY helyett, 8 535 905 Ft / QALY az irányadó küszöbérték. Ez a limitáció az alapeseti eredményeket nem érinti, de az érzékenységvizsgálatoknak az interpretációját nehezíti a modellben szerepeltetett fizetési hajlandóság pontatlansága.

8. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** (2020.10.14.) javasolja a készítmény támogatását az adott indikációban a forgalomba hozatali engedélynek megfelelően. Az iroda hangsúlyozza, hogy van némi bizonytalanság az ozimertinib és az afatinib (ami a LUX-Lung 7 vizsgálat PFS eredményei alapján hatásosabb lehet, mint az erlotinib és a gefitinib) összehasonlítását illetően, mert nem áll rendelkezésre közvetlen összehasonlító vizsgálat.

Az **IQWiG** (2018.10.11.) a FLAURA vizsgálat alapján szintén javasolja a készítmény alkalmazását, exon 19 delécio vagy exon 21 (L858R) szubsztitúció esetén nem számszerűsíthető klinikai többletelőnyt állapított meg gefitinibbel és erlotinibbel szemben. A többi EGFR aktiváló mutáció esetén a hozzáadott előny nem bizonyított. A G-BA döntése utóbbit helyben hagyta, az exon 19 delécio vagy exon 21 (L858R) szubsztitúció esetén a többletelőnyt számottevőnek valószínűsítették (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutze).

A **HAS** (2020.04.03.) szintén pozitív véleményt fogalmazott meg az adott indikációban, hangsúlyozva, hogy exon 19 delécio vagy exon 21 (L858R) szubsztitúciós mutációtól eltérő EGFR-mutációval rendelkező betegeket nem értékelték a FLAURA vizsgálatban (SMR: Important, ASMR: III).

Az **NCPE** (2019.08.06.) rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta, majd újraértékelés során nem javasolta a készítmény támogatását, amíg a költséghatékonysága a meglévő terápiák szintjéig nem javul.

Az **SMC** (2022.01.17.) szintén javasolja a készítmény támogatást az adott indikációban.

A **CADTH** (2018.10.18.) exon 19 delécio vagy exon 21 (L858R) szubsztitúció esetén javasolja a támogatásba vételt abban az esetben, ha a költséghatékonyság elfogadható szintre javul.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az **'ozimertinib'** hatóanyag **közepes mértékű** (ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt a **'standard TKI (erlotinib, gefitinib)'** komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS** és a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **OS végpontokon**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal** jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

Az afatinib másodlagos komparátorral szemben a relatív hatásosság és a klinikai többletelőny orvosszakmai bizonyítékok hiányában nem megállapítható.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az ozimertinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az **erlotinib, gefitinib** komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a **'standard TKI'** komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem

költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX %-os árcsökkentés lehet szükséges a Tagrisso költséghatékonyságának igazolásához. A Tagrisso társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.