

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Rybrevant 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x7 ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban:

„Lazertinibbel kombinálva előrehaladott, EGFR-exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó NSCLC első vonalbeli kezelésére felnőtteknél”

A készítmény hatóanyaga, az L01FX18 ATC-kódú **amivantamab**, mely jelenleg nem támogatott.

A Rybrevant 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x7 ml készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallata a következő:

„A Rybrevant javallott:

- **lazertinibbel kombinációban, epidermalis növekedési faktor receptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal rendelkező, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinoma (non small cell lung cancer, NSCLC) első vonalbeli kezelésére, felnőtt betegeknek.**
- **karboplatinval és pemetrexeddel kombinációban, EGFR exon 19 deléciókkal vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációkkal rendelkező, előrehaladott NSCLC kezelésére, felnőtt betegeknek, korábbi kezelés sikertelensége esetén, beleértve egy EGFR tirozinkináz-inhibítort (TKI) is,**
- **karboplatinval és pemetrexeddel kombinációban, aktiváló EGFR exon 20 inszerció mutációkkal rendelkező, előrehaladott NSCLC első vonalbeli kezelésére, felnőtt betegeknek,**
- **monoterápiaként a platinaalapú terápia sikertelenségét követően az aktiváló EGFR exon 20 inszerció mutációkkal rendelkező, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére.”**

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	előrehaladott, EGFR-exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R)	amivantamab: iv. hetente 1050 mg (vagy 1400 mg a legalább 80 kg-os testtömegű betegeknek) 4 hétig (1. ciklus). A 2. ciklustól kezdve ugyanez a dózis 2 hetente.	erlotinib gefitinib afatinib (finanszírozási eljárásrend)	PFS, OS, ORR, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	szubsztitúciós mutációkat tartalmazó NSCLC első vonalbeli kezelése	lazertinib: per os naponta 240 mg	osimertinib (MARIPOSA vizsgálat) erlotinib gefitinib afatinib (Hálózatos metaanalízis)	PFS, OS, ORR, DOR, biztonságosság OS, PFS, ORR, AE, SAE
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			erlotinib (150 mg/nap) gefitinib (250 mg/nap) afatinib (40 mg/nap) osimertinib (80 mg/nap)	PFS, OS, TTDD

AE: nemkívánatos esemény, DOR: duration of response, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, ORR: objektív válaszára, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, SAE: súlyos nemkívánatos esemény, TTDD: a terápia megszakításáig eltelt idő

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

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:

- osimertinib
- osimertinib + platina alapú kemoterápia
- lazertinib-amivantamab
- gefitinib
- erlotinib
- erlotinib-bevacizumab
- erlotinib-ramucirumab
- afatinib
- dacomitinib
- gefitinib-carboplatin-pemetrexed

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az erlotinib és gefitinib hatóanyagú készítmények EÜ100 8/u. ponton támogatottak, az afatinib 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 komparátor terápiák, továbbá szcenárióelemzés keretében összehasonlítást végzett az afatinibbal és az osimertinibbal szemben is.

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. Relatív hatásosság

Az erlotinibbal, gefitinibbal és afatinibbal szembeni relatív hatásosság elemzése céljából a Kérelmező bemutatta egy nem publikált hálózatos metaanalízis eredményeit, mely alapján az amivantamab-lazertinib terápia szignifikáns hatásosságbeli előnye igazolódott a felsorolt komparátorokkal szemben mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés végpontokon.

Az osimertinibbel szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a MARIPOSA vizsgálatból származnak, mely egy randomizált, kontrollált, fázis III. vizsgálat, 1074, korábban nem kezelt, EGFR mutáció pozitív (exon 19 deléción vagy L858R), lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő, felnőtt résztvevővel, akiket 2:2:1 arányban randomizáltak az amivantamab-lazertinib (nyílt elrendezésben), osimertinib (vakosított elrendezésben) és lazertinib terápiás karokra. A primer végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt az amivantamab-lazertinib vs. osimertinib összehasonlításban. *Eredmények:* 22,0 hónap medián követési idő mellett a medián PFS 23,7 vs. 16,6 hónapnak bizonyult (HR: 0,70; 95%CI: 0,58-0,85; $p < 0,001$). Az objektív válaszaráta 86% vs. 85%, a medián válasz-időtartam 25,8 vs. 16,8 hónap volt. A medián teljes túlélést nem érték el egyik csoportban sem, az OS HR 0,80-nak bizonyult (95%CI: 0,61-1,05). Súlyos nemkívánatos esemény 49% vs. 33%-ban fordult elő, vénás thrombembolia 37% vs. 9%-ban.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az elemzésben a bemutatott hálózatos metaanalízis és a MARIPOSA vizsgálat eredményei 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 a lazertinib + amivantamab kombinációs terápia alapesetben a gefitinib és erlotinib, illetve kiegészítésként az afatinib és osimertinib terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést az elsődleges összehasonlításban egy nem publikált hálózatos metaanalízis, a szenárióelemzésben pedig a MARIPOSA vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a bemutatott hálózatos metaanalízisből, illetve a szenárióelemzésben a MARIPOSA és a FLAURA vizsgálatokból, a hasznossági adatok a MARIPOSA vizsgálatból és szekunder forrásokból, 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 a lazertinib + amivantamab kombinációs terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a gefitinib és erlotinib első generációs EGFR TKI komparátorokkal szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a lazertinib + amivantamab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A lazertinib + amivantamab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő, a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a kombinációs terápia gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke mindkét hatóanyagra vonatkozóan 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 a lazertinib + amivantamab terápia esetében figyelembe véve a tervezett piaci részesedést az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX, XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a jelenlegi piacot vetik össze a lazertinib + amivantamab kombinációs terápia befogadása utáni piaccal. A költségvetési hatás modell a CEM része, mely az éves diszkontálatlan gyógyszerköltségeket és követő terápiák költségeit veszi figyelembe. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszertörzs. Az első generációs EGFR TKI-ok esetében támogatási összeggel, a többi kezelés esetében bruttó nagykereskedelmi áron számolnak az indikációs pontoknak megfelelően. A költségvetési hatás modellezése során folyamatos betegbevonást alkalmaztak.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a lazertinib + amivantamab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor terápiák költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft – XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Első vonalas amivantamab-lazertinib terápia alkalmazása esetén nem áll rendelkezésre evidencia a későbbi terápiás vonalakban alkalmazott terápiák hatásosságára vonatkozóan.

A kérelmezett terápia alkalmazása esetén emelkedett a vénás trombembólia rizikója, így a kezelés első négy hónapjában preventív antikoaguláció javasolt.

A MARIPOSA vizsgálat végső teljes túlélésbeli eredményei, továbbá a Kérelemhez csatolt hálózatos metaanalízis publikus forrásból nem elérhető, az eredmények nyilvános bemutatásához a Kérelmező nem járult hozzá.

A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények indirekt összevetésből származnak. A bemutatott hálózatos metaanalízisbe beválogatott vizsgálatok nem voltak homogének az ECOG 2 státuszú, az agyi metasztázisban szenvedő és az ázsiai résztvevők aránya tekintetében.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikációban az osimertinib hatóanyagú Tagrisso készítmény támogatásba fogadási kérelmének elbírálása folyamatban van (AT011/175/2023).

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Számszerűsíthető limitációk:

A lazertinib + amivantamab terápia hatásossági adataira nem állnak rendelkezésre hosszú távú evidenciák, ezért a Téf rövidebb, 5-10-15 éves időtávokon is megvizsgálta a költséghatékonysági eredmények alakulását (lásd 4.6 limitációk fejezet). Az alapesethez hasonlóan a kérelmezett terápia rövidebb időtávokon sem tekinthető költséghatékonynak.

A PFS és OS adatokra történő görbeillesztések során nem minden esetben a statisztikailag (AIC, BIC) legjobban illeszkedő eloszlásokat választották alapeseti beállításnak, így a Téf megvizsgálta a legjobban illeszkedő parametrikus görbék alkalmazásának hatását a költséghatékonysági eredményekre (lásd 4.6 limitációk fejezet). A Téf vizsgálata alapján az OS görbeillesztése az aktív karon nagyfokú bizonytalanságot hordoz.

A terápián töltött időt az amivantamab karon alapesetben a TTDD alapján határozták meg. A Téf megvizsgálta, hogy milyen hatása van a költséghatékonysági eredményekre, ha az amivantamab karon is a PFS szerint határozzuk meg a terápián töltött időt (lásd 4.6 limitációk fejezet). A Téf vizsgálata alapján a költséghatékonyság számszerűleg romlik, de a konklúzió nem változik.

Nem számszerűsíthető limitációk:

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó hatásossági és biztonságossági eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. Ezért az egészség-gazdaságtani elemzésben hálózatos metaanalízisből származó eredményeket is fel kellett használniuk. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, mely a számszerűsített egészségnyereséget jelentős bizonytalansággal terheli.

Az NMA-ba bevont vizsgálatok között klinikai eltérések mutatkoztak az ECOG 2 státusz, valamint az agyi/CNS metasztázisban szenvedő és az ázsiai résztvevők aránya tekintetében. A heterogenitás ellenére fix hatású modelleket alkalmaztak.

Továbbá a proporcionális kockázati arány (PH) formális tesztelése során felmerült, hogy a PH feltétel nem minden esetben áll fenn, mely potenciálisan torzíthatja a becült HR értékeket.

A modell nem veszi figyelembe a követő terápia alkalmazásának életminőségre gyakorolt hatását. Azt feltételezték, hogy a későbbi kezelések csak a költségeket befolyásolják, de a szubszekvens terápiaiban részesülők hasznossági értéke eltérő lehet azoktól, akik nem részesültek utólagos kezelésben. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása valószínűleg nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az NCPE (2025.03.05.) rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta, ami folyamatban van. A NICE és a CDA-AMC értékelése szintén folyamatban van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az amivantamab-lazertinib terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható az erlotinib, gefitinib és afatinib komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető PFS és OS végpontokon. Ezt közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az amivantamab-lazertinib közepes mértékű klinikai többletelőnyt nyújt az osimertinib komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt közepes evidencia szintű vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a lazertinib + amivantamab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a gefitinib és erlotinib első generációs EGFR TKI komparátorokkal szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a gefitinib és erlotinib komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között mindkét hatóanyagra vonatkozóan XXX %-os árcsökkentés lehet szükséges a költséghatékonyág igazolásához. A lazertinib + amivantamab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.