

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 indikációban:

8/a4. indikációs pont: „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 Kérelem előrehaladott NSCLC **első vonalas** kezelésére irányul kemoterápiával kombinációban.

A készítmény hatóanyaga, az L01EB04 ATC-kódú **ozimertinib**, mely jelenleg támogatott 8/a9. tételes pont szerint (EGFR exon 19 deléciókat vagy exon 21 szubsztitúciós mutációt tartalmazó II–IIIa stádiumú nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) teljes tumorreszekciókat követő adjuván kezelésre vagy lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) T790M mutáció-pozitív, nem-kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, a finanszírozási eljárásrend szerint).

A Tagrisso 40 mg filmtabletta 30x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„A TAGRISSO kombinációs terápiában javallott:

pemetrexeddel és platinaalapú kemoterápiával előrehaladott, EGFR-exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó NSCLC első vonalbeli kezelésére felnőtteknél.”

A készítmény emellett 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	előrehaladott, EGFR-exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó NSCLC első vonalbeli	ozimertinib (napi 80 mg) + 4 ciklus pemetrexed (500 mg/m ²) + ciszplatin (75 mg/m ²) vagy karboplatin (5 mg/ml/perc AUC) 3 hetente, majd ozimertinib és	Finanszírozási eljárásrend alapján: -erlotinib -gefítinib -afatinib Egyedi elbírálás alapján: -ozimertinib monoterápia	PFS, OS, biztonságosság, éltelminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált			ozimertinib monoterápia (napi 80 mg)	PFS, OS, ORR, DOR, PFS2, biztonságosság

Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	kezelésére felnőtteknél	pemetrexed fenntartó terápia		OS, PFS, TDT
---	-------------------------	------------------------------	--	--------------

DOR: válasz időtartam, EGFR: epidermalis növekedési faktor receptor, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, ORR: objektív válaszáta, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, TDT: kezelésmegszakításig eltelt idő
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 lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, EGFR aktiváló mutációval rendelkező NSCLC első vonalas kezeléseként az alábbi terápiák alkalmazhatók:

- ozimertinib
- ozimertinib + platina alapú kemoterápia
- lazertinib-amivantamab
- gefitinib
- erlotinib
- erlotinib-bevacizumab
- erlotinib-ramucirumab
- afatinib
- dacomitinib
- gefitinib-karboplatin-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. Az ozimertinib monoterápia jelenleg egyedi méltányosság szerint elérhető.

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 az ozimertinib monoterápia a komparátor terápia.

A komparátorválasztás limitációja, hogy az ozimertinib ebben a terápiás vonalban egyedi elbírálás alapján alkalmazható. A finanszírozási eljárásrend alapján rendszerszinten támogatott, első vonalas EGFR-TKI készítmény a gefitinib, erlotinib és afatinib.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Az első vonalas ozimertinib + kemoterápia és az ozimertinib monoterápia relatív hatásosságára vonatkozó adatok a FLAURA2 vizsgálatból származnak, mely egy randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III vizsgálat. A vizsgálatban 557, előrehaladott EGFR mutáció pozitív NSCLC-ben szenvedő, ECOG 0-1 státuszú felnőtt vett részt. A résztvevőket

1:1 arányban randomizálták az ozimertinib + pemetrexed + ciszplatin/karboplatin vagy ozimertinib monoterápia karokra. A primer végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt. A másodlagos végpontok között szerepelt a teljes túlélés (OS), objektív válaszráta (ORR), válasz időtartama (DOR). Eredmények: Az első interim analíziskor az ozimertinib-kemoterápia és ozimertinib karokon a medián követési idő 19,5 vs. 16,5 hónap volt. A PFS 51%-os érettségi szintet ért el az elemzéskor. A medián PFS 25,5 vs. 16,7 hónapnak bizonyult (HR: 0,62; 95%CI: 0,49-0,79; $p < 0,001$). A 24 hónapos PFS ráta 57% vs. 41% volt. Az ORR 83% vs. 76% volt. A medián DOR 24,0 vs. 15,3 hónapnak bizonyult. Az első adatvágáskor 27%-os, a második interim analíziskor 41%-os OS érettség mellett a teljes túlélésben nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között. A biztonságossági profil konzisztens volt a monokomponensek ismert mellékhatásprofiljával. A legalább grade 3 súlyosságú nemkívánatos események incidenciája 64% vs. 27% volt.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a FLAURA2 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 + CTx (ciszplatin, karboplatin, pemetrexed) kezelés az ozimertinib monoterápiával kerül összevetésre lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem-kissejtes tüdő adenocarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésében, akiknél fennáll EGFR-TK aktiváló mutáció. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban 10 éves időtávon, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a FLAURA2 fázis III klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a közvetlen összehasonlító FLAURA2 vizsgálatból, 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.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az ozimertinib + CTx kezelés esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az ozimertinib monoterápiával szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően az alapesetben számított ICER (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (11 741 838 Ft/QALY).

Az ozimertinib + CTx kezelés által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a kemoterápia gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság

igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke az ozimertinib terápiára vonatkozóan XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott saját elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az ozimertinib monoterápia esetében 210 – 205 -200 – 200 fő, melyből az ozimertinib + CTx kombinációra vonatkozóan az 1., 2., 3., és 4. év végére 50, 66, 80 és 80 fő kezelése várható.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a jelenlegi piacot vetik össze az ozimertinib kombinációs terápia befogadása utáni piaccal. Az első scenárióban kizárólag az ozimertinib monoterápia érhető el, a másik scenárióban a betegek megoszlanak a monoterápia és kombinációs kezelés között. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszertörzs, valamint a fekvőbeteg eljárástörzsek (HBCs súlyszám forintértékek). Az ozimertinib esetében bruttó nagykereskedelmi áron számolnak a kérelmezett tételes indikációs pontoknak megfelelően.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, az ozimertinib monoterápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX – XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az ozimertinib + CTx komparátor piaci felfutását is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft – XXX Ft - XXX Ft – XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátorválasztás limitációja, hogy az ozimertinib ebben a terápiás vonalban rendszerszinten nem támogatott, egyedi elbírálás alapján alkalmazható. A finanszírozási eljárásrend alapján rendszerszinten támogatott, első vonalas EGFR-TKI készítmény a gefitinib, erlotinib és afatinib, melyekkel szemben a relatív hatásosságra vonatkozó eredmények nem kerültek bemutatásra a Kérelemben.

A FLAURA2 vizsgálat hatásossági eredményei éretlenek, az első interim analíziskor a PFS 51%-os, a második interim analíziskor az OS 41%-os érettségi szintet ért el, ami az elemzés következtetéseit bizonytalansággal terheli. Ezen az érettségi szinten még nem mutatkozott szignifikáns túlélésbeli különbség a két kezelés között. A vizsgálat lezárása 2026 júniusában várható.

A kérelmezett terápia alkalmazási előírás szerint progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig adható, ugyanakkor a FLAURA2 vizsgálatban progresszió mellett is folytatható volt, ha a vizsgáló orvos véleménye szerint a betegnek továbbra is klinikai haszna származott belőle. 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 Téf felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikációban az ozimertinib monoterápia (Tagrisso, AT011/175/2023) és a lazertinib + amivantamab terápia (Lazcluze és Rybrevant, AT011/129-131/2025) kérelmének elbírálása folyamatban.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az ozimertinib ebben a terápiás vonalban jelenleg csak egyedi méltányossági kérelem alapján alkalmazható. A hatályos finanszírozási eljárásrend alapján az első vonalas kezelésben rendszerszinten támogatott EGFR-TKI készítmények a gefitinib, erlotinib és afatinib. Ezekkel a terápiákkal szemben nem történt meg az ozimertinib + kemoterápia költséghatékonyságának vizsgálata. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős lehet.

Számszerűsíthető limitációk:

A PFS adatok extrapolációja során az aktív karon és az osimertinib komparátor karon is a Weibull eloszlást választották alapeseti beállításként. Megvizsgáltuk a statisztikailag legjobban illeszkedő Gompertz és log-logisztikus eloszlás hatását is az eredményekre (lásd limitációk 4.6 fejezet). Ezen beállítás mentén az extrapolált görbék 37 hónapnál metszik egymást. Az azonosított limitáció hatása a költséghatékonysági konklúzióra nem jelentős, ezért a robusztusabb és klinikailag elfogadhatóbb következtetések érdekében az alapeseti beállítást tartjuk megfelelőnek.

Alapesetben a statisztikailag legjobban illeszkedő görbét választották a túlélési adatok extrapolációjához. Az OS adatok éretlensége miatt az extrapoláció nagyfokú bizonytalansággal jár, ezért érzékenységvizsgálatot végeztünk (lásd limitációk 4.6 fejezet), hogy felmérjük a választott modell eredményekre gyakorolt hatását. A Téf vizsgálata alapján a modell az ozimertinib monoterápia komparátor karra illesztett eloszlásokra a legérzékenyebb.

Az alapeseti beállítás szerint a progressziómentes hasznosság 0,828, mely magasabb, mint az általános populáció 0,799 hasznossági értéke a 55-64 évesek korosztályában. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE (2025.05.08) javasolja a készítmény alkalmazását az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban.

Az IQWiG (2024.12.19) a megfelelő komparátor terápiának az afatinibet (csak Ex19del esetén) és ozimertinibet tekintette, melyekkel szemben kismértékű hozzáadott értéket állapított meg.

A CDA-AMC (2024.10.22) árcsökkentés feltételével javasolta a készítmény támogatását progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig alkalmazva, a FLAURA2 vizsgálat beválogatási kritériumainak megfelelően.

Az SMC értékelése folyamatban van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének Téf által javasolt besorolása szerint az ozimertinib + pemetrexed + platina terápia közepes mértékű (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt az ozimertinib monoterápia komparátorhoz viszonyítva, a



klínikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klínikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az ozimertinib + kemoterápiás kombináció alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az ozimertinib monoterápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klínikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az ozimertinib monoterápiával szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között az ozimertinib termelői árának legalább XXX%-os árcsökkentése lehet szükséges az add-on terápia költséghatékonyágának igazolásához. Az ozimertinib + CTx társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A komparátorválasztás limitációja miatt jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott. A hazai környezetben rendszerszinten támogatott első generációs tirozin kináz inhibitorokkal szemben a relatív hatásosságra, költséghatékonyágra és költségvetési hatásra vonatkozó eredmények nem kerültek bemutatásra a Kérelemben.