

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes** támogatását kéri a következő **javasolt új indikációs ponton**, mely a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 40. mellékletét érinti:

„Az ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO a metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat nem mutat EGFR-mutációt vagy ALK-transzlokációt.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01XC17** ATC-kódú nivolumab, mely **jelenleg támogatott a tételes** támogatási kategóriában, az alábbi indikációs pontokon:

7/b15.: *Felnőttek részére kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően.*

8/a7.: *Immunterápia a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák (adenocarcinoma vagy laphámsejtes) kezelésére felnőtteknél, az alkalmazási előírásban nevesített biomarkernek megfelelően, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.*

8/d4.: *Definitív lokális terápiával nem kezelhető, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus fej-nyaki laphámsejtes karcinómában (SCCHN) szenvedő, stabil, jó általános állapotú (ECOG 0-1) felnőtt betegek kezelésére, akik az elsővonalas platina alapú terápia mellett 6 hónapon belül progrediáltak.*

8/g.: *Előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére felnőtteknél, a finanszírozási eljárásrendben foglaltaknak megfelelően.*

14.: *Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére.*

14/a.: *A nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére.*

A 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 40. mellékletében **jelenleg szereplő** nivolumabra vonatkozó pont:

3.5.8.Nivolumab: *„Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdő adenocarcinomában szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1), KRAS mutáns, vagy EGFR*

és ALK pozitivitást nem mutató felnőtt betegek másod vagy harmadvonalban történő kezelésére monoterápiában. Laphámsejtes carcinoma esetén csak másodvonalon alkalmazható. A fenti indikációkban történő alkalmazás feltétele az, hogy a beteg korábban nem kapott immunterápiát.”

Az Opdivo 10 mg/ml koncentrációjú oldatos infúzióhoz alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következők:

„Melanoma

A monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

A nivolumab monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és a teljes túlélés (overall survival – OS) emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták.

Melanoma adjuváns kezelése

A monoterápiában adott OPDIVO a nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére javallott.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC – non-small cell lung cancer)

Az ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO a metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőttek elsővonalszerű kezelésére javallott, akiknél a daganat nem mutat EGFR-mutációt vagy ALK-transzlokációt.

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallott korábbi kemoterápia után, felnőtteknél.

Malignus pleuralis mesothelioma (MPM)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva nem reszekábilis malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő felnőttek elsővonalszerű kezelésére javallott.

Vesesejtes carcinoma (RCC – renal cell carcinoma)

A monoterápiában adott OPDIVO az előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére javallott korábbi kezelés után, felnőtteknél.

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva az intermediér/rossz prognózisú, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek elsővonalszerű kezelésére javallott.

Az OPDIVO kabozantinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek elsővonalszerű kezelésére javallott.

Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL)

A monoterápiában adott OPDIVO kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére javallott autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően, felnőtteknél.

Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (SCCHN – squamous cell cancer of the head and neck)

A monoterápiában adott OPDIVO fej-nyaki kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a betegség a platina-alapú kezelés mellett vagy azt követően progrediál.

Urothelialis carcinoma

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus urothelialis carcinoma kezelésére javallott felnőtteknél, korábbi platina tartalmú kezelés sikertelensége után.

Mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) colorectalis carcinoma (CRC)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva a mismatch repair deficiens vagy magas mikroszatellita-instabilitású colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, korábbi fluoropirimidin alapú kombinált kemoterápia után.

A nyelőcső laphámsejtes carcinómája (oesophageal squamous cell carcinoma/OSCC)

A monoterápiában adott OPDIVO a nem reszekálható, előrehaladott, kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelőcsőrák kezelésére javallott felnőtteknél, korábbi fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápia után.

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának (OC vagy GEJC) adjuváns kezelése

A monoterápiában adott OPDIVO olyan nyelőcső- vagy gastroesophagealis junkció daganatos felnőtt betegek adjuváns kezelésére javallt, akiknek a korábbi neoadjuváns kemoradioterápia után reziduális patológiai betegsége van.

A gyomor, a gastroesophagealis junkció (GEJ) vagy a nyelőcső adenocarcinómája

Az OPDIVO fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinálva a gyomor, a gastroesophagealis junkció (GEJ) vagy a nyelőcső HER2-negatív, előrehaladott vagy metasztatikus adenocarcinómájában szenvedő, olyan felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS $\geq$ 5 (Combined Positive Score – kombinált pozitív pontszám) PD-L1-expressziót mutat.”

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kisesejtés tüdőrákban szenvedő, jó általános állapotú (ECOG 0-1), EGFR és ALK pozitivitást nem mutató felnőtt betegek elsővonalban történő kezelésére.	Nivolumab 3 hetente iv. 360 mg + ipilimumab 6 hetente iv. 1 mg/kg + platina alapú kemoterápia 3 hetente 2 cikluson keresztül	pembrolizumab + platina alapú kemoterápia, Platina alapú kemoterápiás rezsimek: carboplatin + paklitaxel, cisplatin + pemetrexed	<i>Elsődleges:</i> OS <i>Másodlagos:</i> PFS, DoR, ORR, TTR

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 legfrissebb nemzetközi szakmai irányelvek alapján a negatív vagy ismeretlen driver mutációs státuszú, NSCLC kezelésére javallott terápiák a következők:

pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápia, atezolizumab + bevacizumab + platina alapú kemoterápia + paclitaxel, atezolizumab + carboplatin + paklitaxel, nivolumab + ipilimumab + platina alapú kemoterápia + pemetrexed

Egyéb javasolt terápiák:

nivolumab + ipilimumab

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban, mely magába foglalja az EGFR és ALK negatív státuszt, jelenleg a tételes elszámolás szerint finanszírozott pembrolizumab monoterápia adható, a pembrolizumab + kemoterápia, a bevacizumab + kemoterápia, valamint HBCS szerint finanszírozott platina-alapú kemoterápiás rezsimek.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező **költséghasznossági** elemzésében az elsődleges komparátor a **platina alapú kemoterápia**, és a másodlagos komparátor a **pembrolizumab + platina alapú kemoterápia**.

A Kérelmező komparátor-választásai a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban nem teljeskörű, mivel a bevacizumab + kemoterápia is megfelelő komparátor terápiának minősül a kérelmezett indikációban.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Kérelmező a CheckMate 9LA klinikai vizsgálatot mutatta be, mellyel a nivolumab + ipilimumab + 2 ciklus kemoterápia kezelés hatásosságát hivatott alátámasztani.

A terápia nem minősül kuratívnak, azonban a betegség tüneteit csökkenti és a progressziót lassító hatással rendelkezik.

A vizsgálat nemzetközi, multicentrikus, nyílt, fázis III, randomizált elrendezésű volt, melybe laphámsejtes és nem laphámsejtes, metasztatikus, EGFR és ALK mutáció nélküli tüdőrákban szenvedő betegeket vontak be, akik korábban kezelést nem kaptak. A bevonásra került betegek nivolumab kombinációs terápiában (2 ciklus platina alapú kemoterápiával kiegészítve), vagy platina alapú kemoterápiás kezelésben részesültek. A betegeket tumor hisztológia, nem és PD-L1 expressziós státusz szerint rétegelték. A vizsgálat aktív, de már nem történik beteg beválogatás.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos végpontok közé tartozott a progresszió mentes túlélés (PFS) BICR által meghatározva, az objektív válaszadási arány (ORR), és az OS és a PFS a különböző PD-L1 expressziós szintekkel rendelkező betegeknél. 719 beteget randomizáltak a két kezelési karra, ahol 361 fő került a nivolumab + ipilimumab + kemoterápiás karra, és 358 fő került a kemoterápiás karra.

A második adatzárás időpontjában (2020.03.09.). A nivolumab + ipilimumab + kemoterápiát kapó betegcsoportban a medián OS 15,64 hónap (95% CI: 13,93-19,98) volt, és 10,91 hónap (95% CI: 9,46-12,55) a kemoterápiás karon, HR 0,66 (95% CI: 0,55-0,80). A medián PFS 6,74 hónap (95% CI: 5,55-7,75) volt a kísérleti karon, és 4,96 hónap (95% CI: 4,27-5,55) a kontroll karon, HR 0,68 (95% CI: 0,57-0,82). Az ORR 38,2% (95% CI: 33,2-43,5) volt a N + I + kemoterápiás karon, és 24,9% (95% CI: 20,5-29,7) a kemoterápiás kontroll karon. A medián DOR 11,30 hónap (95% CI: 8,51-NA) volt a kísérleti karon, és 5,59 hónap (95% CI: 4,37-7,46) volt a kemoterápiás karon.

Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között OS és PFS tekintetében.

2021. október 1.-én az ESMO közzétett egy 2 éves update elemzést a Check Mate 9LA klinikai vizsgálatról, ahol a medián követési idő 30,7 hónap volt. A kísérleti karon a medián OS 15,8 hónap (95% CI: 13,9-19,7) volt, míg a kemoterápiás karon 11,0 hónap (95% CI: 9,5-12,7), HR 0,72 (95% CI: 0,61-0,86). A 2 éves teljes túlélés 38% volt a nivolumab+ipilimumab+kemoterápiás karon, és 26% a kemoterápiás karon.

A Technológia-értékelő Főosztály által teljes túlélésre (OS-re) számított MSZKM (minimálisan szükséges kezelési mennyiség) 7,35 személy évnek adódott, mely azt jelenti,

hogy 7,35 személy-évnyi nivolumab+ipilimumab+2 ciklus kemoterápia kezelés szükséges, hogy egy halálesetet elkerüljünk ahhoz képest, mintha ugyanezeket a betegeket 4 ciklus platina alapú kemoterápiával kezeltük volna.

A betegek OS-re és PFS-re vonatkozó alcsoporthoz tartozó elemzése során, a 75 év felettiekénél a kemoterápia bizonyult jobb kezelésnek, azonban ez a különbség nem volt szignifikáns és érdemes megjegyezni, hogy viszonylag kevés beteg tartozott ezen alcsoporthoz (70 fő).

A biztonságosság tekintetében a grade 3-4 nemkívánatos események 43,9%-ban fordultak elő a nivolumab + ipilimumab + kemoterápia kezelési karon, és 31,8%-ban a kemoterápiás karon. A résztvevők 5,9%-a szenvedett el grade 5 fokozatú nemkívánatos eseményt a kísérleti karon és a betegek 6%-a a kemoterápiás karon. A betegek 56,7%-a tapasztalt bármely okból történő súlyos nemkívánatos eseményt a N + I + kemoterápiás csoportban, és a betegek 41,3%-a a kemoterápiás csoportban. A betegek 27,9%-nál vezettek a bármely okból történő nemkívánatos események a vizsgálatból való kilépéshez a N + I + kemoterápiás karon, mely arány 16,9%-nak adódott a kemoterápiás karon.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező a nivolumab + ipilimumab + platina alapú kemoterápia CheckMate 9LA vizsgálaton kívüli komparátorokkal történő relatív hatásosság összehasonlításához indirekt módon frakcionált polinomiális hálózat metaanalízist (FPNMA) végzett.

A Kérelmező bemutatta, hogy a nem laphámsejtes NSCLC-ben a nivolumab + ipilimumab + 2 ciklus kemoterápia 24 hónap után mutatott nagyobb OS-t, és 80 hónap után mutatott nagyobb PFS-t, mint a pembrolizumab + pemetrexed + platina alapú kemoterápia.

Emellett bemutatásra került, hogy a laphámsejtes NSCLC-ben a nivolumab + ipilimumab + 2 ciklus kemoterápia 12 hónap után mutatott nagyobb OS-t, és 24 hónap után mutatott nagyobb PFS-t, mint a pembrolizumab + paclitaxel + platina alapú kemoterápia.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az **ESMO** a NSCLC-ben szenvedő betegeknél elsővonalban a nivolumab + ipilimumab + platina/pemetrexed 2 cikluson keresztül, melyet nivolumab + ipilimumab követ [ajánlás **I, A, ESMO-MCBS v1.1 score: 4**] ajánlja az EGFR és ALK negatív PD-L1 státusztól független esetekben, emellett a pembrolizumab + 4 ciklus kemoterápiát [ajánlás: **I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4**] ajánlja.

Az **NCCN** NSCLC-ben PD-L1 expresszió $1\% \geq$, és igazolt driver mutáció hiány esetén egyéb terápiaként javasolja elsővonalban a nivolumab + ipilimumab + platina/pemetrexed terápiát 1-es kategóriájú ajánlással. Preferált kezelési rezsimmént javasolja a következő terápiákat 1-es kategóriájú ajánlással:

- pemetrexed + (carboplatin/ciszplatin) + pembrolizumab (NSQ)
- paklitaxel + carboplatin + pembrolizumab (SQ)

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 nivolumab-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta ipilimumab-terápiával és két ciklus platina alapú kemoterápiával kiegészítve, a négy ciklus platina alapú kemoterápiás kezeléssel szemben.

Másodlagos elemzés keretében bemutatta az eredményeket a daganat típusától függően is. A szövettan alapján SQ daganat esetében pembrolizumab+carboplatin+paclitaxel kezeléssel, míg NSQ daganat esetében pembrolizumab+cisplatin+pemetrexed-kezeléssel szemben.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben 20 éves időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 1 hét az első 28 hétben, majd ezt követően 4 hét. 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 a NIV+IPI+PDC és a PDC karokra vonatkozó hatásossági adatokat a CheckMate 9LA klinikai vizsgálatból származtatta. A szenárióelemzés keretében vizsgált PMB+PDC karok esetében a Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált hálózati meta-analízis alapján határozta meg.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok alapesetben szintén a CheckMate 9LA klinikai vizsgálatból származnak, melyben EQ-5D-3L kérdőív segítségével került rögzítésre a betegek életminősége. A Kérelmező alapesetben a progressziómentes és progrediált állapotok alapján meghatározott hasznosságértékeket vette figyelembe és nem kalkulál hasznosságcsökkenéssel.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, a kemoterápia költségeit, az adminisztrációs, a követő terápiák, a mellékhatások, a monitoring, valamint a terminális ellátás költségeit. 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.

A Kérelmező a kórházi felhasználású kemoterápiás szerek költségét bruttó nagykereskedelmi áron vette figyelembe. A direkt gyógyszerköltségek esetében a legalacsonyabb egységköltségű készítmény árával kalkulált.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált 20 éves időtávon a NIV+IPI+PDC terápia 1,33 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a PDC terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

A másodlagos komparátorok tekintetében az SQ betegcsoportban a vizsgált 20 éves időtávon a NIV+IPI+PDC terápia 0,52 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a PMB+PDC terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY. A NSQ betegcsoport esetén NIV+IPI+PDC terápia 0,31 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft megtakarítással járt a PMB+PDC terápiához képest. A Kérelmező kalkulációja alapján a NIV+IPI+PDC terápia domináns a komparátorral szemben.

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

A modell alapján az időtáv csökkentésével az ICER érték emelkedik, ugyanakkor egyik esetben sem befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az NSQ betegcsoport esetén 5 éves időtávon a NIV+IPI+PDC terápia alacsonyabb QALY érték mellett biztosít költség megtakarítást a PMB+PDC terápiával összevetve.

Megjegyezzük továbbá, hogy az új egészség-gazdaságtani irányelv ajánlása alapján meghatározott küszöbértékek figyelembevételével az SQ betegcsoport esetén a kérelmezett készítmény költséghatékonysága 10 éves és rövidebb időtávon már nem bizonyított.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a NIV+IPI+PDC terápia PDC-terápiával szemben végzett hazai körülmények közötti költséghatékonyságának igazolásához az alapeseti elemzés alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva a termelői ár legalább XXX%-os csökkentése, míg a 10 éves időtávon való költséghatékonyságának igazolásához termelői ár hozzávetőlegesen XXX%-os csökkentése lehet szükséges.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 1 966 fő. A kérelmezett terápia piaci részesedésszerzését 13% - 14% - 15% - 15%-nak határozta meg. Ez alapján a bevonható betegek számát 250 – 280 – 300 - 300 főre becsülte a befogadást követő 4 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelmezett nivolumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt ciklusköltsége XXX Ft. A Kérelmező által bemutatott 8,18 hónap alapján, hozzávetőlegesen 12 ciklus esetén a terápiás költsége 1XXXFt.

A komparátor pembrolizumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt ciklusköltsége XXX Ft. A Kérelmező által bemutatott 6,41 hónap alapján (SQ betegcsoport), hozzávetőlegesen 9 ciklus esetén a terápiás költsége XXX Ft, míg 9,49 hónap alapján (NSQ betegcsoport) 14 ciklus esetén a terápiás költség XXX Ft.

Az ipilimumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt ciklusköltsége 70 kg-os átlagos testtömeggel kalkulálva XXX Ft. A Kérelmező által bemutatott 8,18 hónap alapján, hozzávetőlegesen 6 ciklus esetén a terápiás költsége XXX Ft.

A kemoterápiák költsége a pemetrexed alapú kemoterápia esetében XXX Ft 6 ciklust feltételezve, a gemcitabin XXX Ft, míg a carboplatin+paclitaxel kemoterápia XXX Ft 4 ciklus esetén.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező nivolumab-kezelés befogadását követő négyéves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a PMB+PDC alapú kemoterápia leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió 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 – XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező az elemzés során a PMB+PDC alapú kemoterápia leváltását feltételezte, a költség-hatékonysági elemzésben megjelölt alapeseti komparátorral (4 ciklus platina alapú kemoterápia) nem kalkulált a költségvetési hatás elemzésekor. Hangsúlyozzuk, hogy a nettó költségvetési hatás mértékét

nagyban befolyásolja a kérelmezett készítmény piacirészesedés-szerzése, így amennyiben a kérelmezett terápia a PDC terápiát váltja le, a kalkulált nettó költségvetési hatás emelkedik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A beadványt limitálja, hogy a másodlagos komparátorral (pembrolizumab+kemoterápia) történő összevetésre kizárólag indirekt összehasonlító vizsgálatok kerültek bemutatásra.

A Technológia-értékelő Főosztály limitációként azonosítja, hogy a CheckMate 9LA klinikai vizsgálatban összesen 136 esetben történt szignifikáns eltérés a protokolltól, melynek legfőbb előfordulásai a beválogatási és kizárási folyamatoknál történtek az EMA EPAR Assessment Report jelentés alapján.

További limitáció, hogy a CheckMate 9LA klinikai vizsgálatban egy folyamatos kezelést hasonlítottak össze egy fix (4 ciklus) kemoterápiás kezeléssel szemben.

Megemlítendő limitáció, hogy a CheckMate 9LA klinikai vizsgálatban a nivolumab+ipilimumab+2 ciklus kemoterápiás kezelésnek rosszabb volt a toxicitási profilja, mint a 4 ciklus kemoterápiának, mely többek között a grade 3-4 súlyosságú nemkívánatos események, és a bármely okból történő súlyos nemkívánatos események előfordulásában mutatkozik meg.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy a NIV+IPI+PMB terápia és a megjelölt PMB+PDC terápiák tekintetében direkt összehasonlító eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált indirekt vizsgálat alapján határozta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a publikusan elérhető információk alapján a nivolumab és a pembrolizumab forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, mely eredményeképp a finanszírozó által ténylegesen térített ár eltérhet az elemzésben is szereplő publikus listaártól.

A Technológia-értékelő Főosztály hangsúlyozza továbbá, hogy a nettó költségvetési hatás mértékét nagyban befolyásolja a kérelmezett készítmény piacirészesedés-szerzése, az alacsonyabb költségű kemoterápiák leváltása esetén a költségvetési hatás a becslétnél magasabb lehet.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE 2021.09.08.-án publikálta a nivolumab + ipilimumab + 2 ciklus platina alapú kemoterápia értékelését, melyben nem javasolják a támogatásba vételt elsővonalban a driver mutáció nélküli betegeknek. A NICE úgy ítélte meg a fennálló evidenciák alapján, hogy a nivolumab + ipilimumab + platina alapú kemoterápiát kapó betegek tovább élnek, mint azon betegek, akik csak platina alapú kemoterápiás kezelésben részesültek. A többi kezeléssel csak

indirekt összehasonlításokat végeztek, melyek eredményei bizonytalanok. Bizonytalan továbbá, hogy a nivolumab kombinációs terápia hatása meddig tart. A nivolumab kombinációs kezelés költség-hatékonysági becslése olyan mértékben nagyobb a platina alapú kemoterápiás rezsimmnél, az atezolizumab kombinációs és a pembrolizumab monoterápiánál, ami már meghaladja a NICE által elfogadott határértéket.

A **CADTH** 2021.03.04.-én hozta meg a végső javaslatát, melyben feltételesen támogatják elsővonalban a nivolumab kombinációs terápia befogadását, mely feltétel abban az esetben teljesül, amennyiben az immunterápiákat tartalmazó rezsimekkel szembeni költség-hatékonyság elér egy elfogadható szintet.

A **SMC** 2022.01.17.-én publikálta a nivolumab + ipilimumab + kemoterápia értékelését, melyben nem fogadták el a támogatásba vételt a kérelmezett indikációs körben. A kérelmező által benyújtott egészségügyi előnyökkel kapcsolatban lévő kezelési költségekről szóló indoklásai nem voltak elegendőek, emellett nem mutatott be egy megfelelően robosztus gazdasági elemzést, melyet el tudott volna fogadni az SMC.

Az **IQWiG** 2021.06.04.-én publikálta a nivolumab + ipilimumab + kemoterápia értékelését, melyben kijelentik, hogy a kérelmezett indikációban a hozzáadott előny;

- **nem bizonyított** a PD-L1-et magasan expresszált ($\geq 50\%$) betegek esetében pembrolizumab monoterápiához képest.
- **figyelemre méltó** a PD-L1-et kevésbé expresszált ($<50\%$) és agyi metasztázisban szenvedő betegek esetében
- **minor** a PD-L1-et kevésbé expresszált ($<50\%$) és agyi metasztázisban nem szenvedő betegek esetében

a platina alapú kemoterápiás rezsimmhez képest.

A **NCPE** 2021.04.30.-án befejezte a nivolumab kombinációs kezelés gyorsított értékelését, melyben nem javasolják a teljes HTA értékelést, és nem támogatják a befogadást a kérelmezett áron.

A **HAS** 2021.10.07.-én tette közzé a nivolumab + ipilimumab + platina alapú kemoterápia értékelését, melyben minor előnyt állapítottak meg az elsővonalban alkalmazott kemoterápiához képest (**ASMR: IV**).

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a platina alapú kemoterápiához képest. Indirekt összevetésből származó eredmények alapján valószínűsíthető, hogy a nivolumab + ipilimumab + 2 ciklus platina alapú kemoterápia hasonló hatásosságú a pembrolizumab + pemetrexed/paklitaxel + platina alapú kemoterápiához képest.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlet-előny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **nivolumab + ipilimumab + 2 ciklus kemoterápia hatóanyag közepes mértékű**

(ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt a **4 ciklus platina alapú kemoterápia komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **OS végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. (részletesen lásd a mellékletekben)

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi kemoterápiákhoz képest, és hasonló hatásosságot biztosíthat a jelenleg elsővonalban alkalmazott pembrolizumab terápiához képest.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés eredménye alapján összefoglalóan megállapítható, hogy a PMB+PDC-terápiával szemben a technológia hazai körülmények között valószínűleg költséghatékony, míg a PDC-terápiával szemben a költséghatékonysága alapesetben nem igazolt.