



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135, Budapest, Szabolcs utca 33.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x 4 ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék

2.11.7. közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén

2.11.7.2. speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás** alatt történő támogatását kéri a következő **új, létesítésre javasolt indikációs ponton**:

Ipilimumabbal kombinálva nem reszekábilis malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére.

A készítmény hatóanyaga, az L01FF01 (korábban L01XC17) ATC-kódú nivolumab hatóanyag, mely jelenleg támogatott az alábbi tételes pontok szerint:

- 7/b15 (klasszikus Hodgkin-lymphoma),
- 8/a7 (lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrák),
- 8/d4 (fej-nyaki laphámsejtes karcinóma),
- 8/g (előrehaladott vesesejtes karcinóma),
- 14 (előrehaladott melanoma),
- 14/a (metasztatikus melanoma adjuváns kezelése).

Az **Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Malignus pleuralis mesothelioma (MPM):

Az Opdivo ipilimumabbal kombinálva nem reszekábilis malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott.

A kérelmezett indikáció és az alkalmazási előírás szerinti indikációs kör **megegyezik**.

Az Opdivo egyéb indikációi:

- 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 betegeknek 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 tüdőcarcinómában szenvedő olyan felnőttek elsővonalbeli 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.
- 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 intermedier/rossz prognózisú, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinómában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott. Az OPDIVO kabozantinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinómában szenvedő felnőttek elsővonalbeli 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 carcinómában 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 kombinációs kezelés másik komponense, az ipilimumab a 9/1993-as NM rendeletben meghatározott 14-es tételes ponton részeseül jelenleg támogatásban (előrehaladott vagy metasztatikus melanoma indikációban).

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

1. táblázat. A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
nem reszekálható malignus pleurális mesothelioma (MPM) első vonalbeli szisztémás kezelése	360 mg nivolumab i.v. 3 hetente + 1 mg/ttkg ipilimumab i.v. 6 hetente legfeljebb 24 hónapig	75 mg/m ² ciszplatin, és 500 mg/m ² pemetrexed 21 naponta, legfeljebb 6 cikluson keresztül	OS PFS, ORR

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 nem reszekálható malignus pleurális mesothelioma (MPM) első vonalbeli szisztémás kezelése esetében standard terápiának a pemetrexed+platina alapú kemoterápia (ciszplatin vagy karboplatin) tekinthető, mely kiegészíthető off-label bevacizumabbal, amennyiben azt a beteg általános állapota lehetővé teszi. Egyéb immunterápiák fázis III-as klinikai vizsgálatai folyamatban vannak.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban Magyarországon kemoterápiák támogatottak, illetve a 8/b tételes ponton az MPM elsővonalas kezelésére a pemetrexed.

A pemetrexed+ciszplatin kombinációs kezelés a PEM-CDDP protokoll szerint (71911-es OENO kód) támogatott kezelés. A pemetrexed+karboplatin kombináció hazánkban nem támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a pemetrexed+ciszplatin kemoterápiás kezelés a 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

A terápia nem kuratív, progressziót lassító hatással rendelkezik. A pivotális vizsgálat a fázis III-as, randomizált, nyílt elrendezésű CheckMate-743-as vizsgálat volt. A vizsgálatban nem reszekálható MPM-ben szenvedő, jó állapotú (ECOG 0-1) felnőtt betegek vehettek részt. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a 2. táblázatban bemutatott kezelésekre. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS) volt: a nivolumab+ipilimumab kezelés szuperiornak bizonyult a pemetrexed+platina kemoterápiához viszonyítva (lásd. 2. táblázat). A vizsgálat feltáró jelleggel vizsgált másodlagos végpontjain (PFS, ORR) nem volt különbség a kezelések között (PFS HR: 1,00 [95%CI: 0,82-1,21]; ORR: 40% vs. 43%), a válasz időtartama számszerűen az immunterápiás karon hosszabb volt (11,0 hónap vs. 6,7 hónap).

2. táblázat. A pivotális CheckMate 743-as vizsgálat OS eredményei

	nivolumab + ipilimumab (n=303)	kemoterápia (n=302)
kezelés	3 mg/ttkg nivolumab i.v. 2 hetente + minden 3. ciklusban 1 mg/ttkg ipilimumab i.v. 6 hetente	pemetrexed (500 mg/m ²) + ciszplatín (75mg/m ²) vagy karboplatin (AUC: 5mg/ml/min) kemoterápia 21 napos ciklusokban legfeljebb 6 cikluson át
1. adatszárás	2020 április 3; medián követés: 29,7 hónap (IQR 26,7–32,9)	
OS	18,1 hónap [95%CI: 16,8-21,4]	14,1 hónap [95%CI: 12,4-16,2]
	OS HR: 0,74 [95%CI: 0,60-0,91]; p=0,0020	
túlélés 24 hónapnál (%)	41% [95%CI: 35,1-46,5]	27% [95%CI: 21,9-32,4]
2. adatszárás	2021. május 7; minimum követés 35,5 hónap, medián követés: 43,1 hónap	
OS	18,1 hónap [95%CI: 16,8-21,0]	14,1 hónap [95%CI: 12,4-16,3]
	OS HR: 0,73 [95%CI: 0,61-0,87]; p=0,0020	
Túlélés 36 hónapnál (%)	23, 2% [95%CI: 18,4–28,2]	15,4% [95%CI: 11,5–19,9]

Forrás: Téf szerkesztés az EPAR alapján.

A Téf számításai szerint az egy halálest elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő 65,6 személy-hónap.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságra vonatkozó klinikai adatok a CheckMate-743-as vizsgálat 22,1 hónapos minimum követési idő mellett elvégzett első elemzéséből származnak.

A hosszútávú túlélés modellezése során a Kérelmező a MAPS vizsgálat (Zalcman és mtsai, 2016) és az USA-beli SEER regiszter adatait is felhasználta.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az MPM-re vonatkozó hazai szakmai irányelv 2012-ben hatályát veszítette.

Az ESMO 2021-es ajánlása I/A fokozaton ajánlja a nivolumab+ipilimumab kombinációs kezelést inoperábilis MPM-ben szenvedő, jó állapotú (ECOG 0-1) betegek első vonalbeli szisztémás kezelésére (ESMO MCBS: 3).

Az NCCN 2021. decemberi ajánlása a legmagasabb fokozaton (category 1) ajánlja a nivolumab+ipilimumab és a pemetrexed+ciszplatín±bevacizumab kezeléseket. Kiemelik a nem-epitheloid szövettannal bíró betegeket, akik esetében a kérelmezett kombinációt jelölik meg preferált kezelésnek.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3. táblázat: A nivolumab+ipilimumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Heti terapiás költség
Opdivo 10 mg/ml 1x4 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Yervoy 5 mg/ml 1x 10 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Teljes heti költség:				XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

4. táblázat: A pemetrexed+ciszpaltin gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Heti terápiás költség
Armisarte 25 mg/ml 1x20 ml	110 737 Ft	121 390 Ft	243	73 643 Ft
Armisarte 25 mg/ml 1x4 ml	22 145 Ft	24 275 Ft	243	73 635 Ft
Armisarte 25 mg/ml 1x40 ml	196 304 Ft	215 188 Ft	215	65 274 Ft
Átlagos heti költség:				70 851 Ft
Kemoterápia	Adagolás	HBCS kód	Költség/dózis	Heti terápiás költség
Kemoterápia, PEM-CDDP protokoll szerint (01. fázis)	75,0 mg/m ² ciszpaltin, 500,0 mg/m ² pemetrexed, 21 naponta	959A	87 423	29 141 Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költséghasznossági típusú, teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a nivolumab+ipilimumab terápia alapesetben a pemetrexed+ciszpaltin kombinációs kezeléssel kerül összevetésre, nem reszekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő felnőttek körében, elsővonalas kezelésben. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban, 20 éves időtávval számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő CheckMate 743 klinikai vizsgálatot alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági, hasznossági és biztonságossági bemeneti adatait a CheckMate 743 klinikai vizsgálat alapján töltötték fel. A mellékhatások okozta hasznosságcsökkenések az NSCLC indikációra vonatkozó publikált szakirodalomból származnak. A túlélési adatok extrapolációját a Zalcman vizsgálat (2016) medián OS adatai alapján validálták. A modellben alkalmazott maximális terápiás időtartamok konzisztensek a CheckMate 743 klinikai vizsgálatban jelentett TTD adatokkal. Az erőforrás-felhasználási mintázatok forrása a 2022. januárban érvényes járóbeteg és fekvőbeteg eljárástörzsek (OENO kézikönyv és HBCS súlyszám forintértékek), a további gyógyszeres kezelés egységkölségeinek meghatározása a 2022. januári PUPHA, a hazai kemoterápiás protokollok, valamint szakmai kérdőívek alapján történt.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a nivolumab+ipilimumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,574 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a pemetrexed+ciszplatin komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Így a nivolumab+ipilimumab terápia *alapesetben* számított ICER értéke (XXX Ft/QALY) *magasabb, mint* az új egészség-gazdaságtani irányelv alapján számszerűsített költséghatékonysági küszöbérték a nem ritka betegségek kezelésére szolgáló egészségügyi technológiákra vonatkozóan, mely a számszerűsített TEM érték alapján *az egy főre eső GDP kétszerese* (XXX Ft/QALY). A többlet-egészségnyereség forrása döntően a teljes túlélésben várható előny, míg a többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költségei.

A nivolumabnak nincs költséghatékony árszintje. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához az alapeseti elemzés alapján, az új irányelv alapján képzett küszöbértékhez viszonyítva, bruttó nagykereskedelmi áron számolva, a nivolumab XXX Ft-os ára mellett, minden más paramétert változtatlanul hagyva, *az ipilimumab* árának is mintegy *XXX%-os csökkentése* lehet szükséges (ICER= XXX Ft/QALY).

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy, a Nemzeti Rákregiszterből származó epidemiológiai és irodalmi adatokon alapuló írásos szakértői becslést használt fel. Becslései alapján a teljes kezelésbe bevonható betegszám a nivolumab+ipilimumab kombinációs kezelés esetében (figyelembe véve a feltételezett XXX%-XXX%-XXX%-os piaci felfutást) az 1., a 2., és a 3. év végére rendre 40, 50 és 60 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az elemzésben a nivolumab+ipilimumab és a pemetrexed+ciszplatin kezelésen töltött időtartam a költséghasznossági modellben használt DOT görbe alapján történt 156 hetes (3 éves) időtávra modellezve. A nivolumab+ipilimumab esetében az alkalmazási előírás alapján egy maximális 24 hónapos kezelési időtartam, a pemetrexed+ciszplatin kemoterápia esetében a szakmai ajánlásoknak és a CheckMate 743 klinikai vizsgálatnak megfelelően egy maximum 6 ciklusos kezelési időtartam került alkalmazásra. Az Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×4 ml kiszerelésének bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, a Yervoy 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×10 ml készítmény bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, mely a nivolumab+ipilimumab kombinációra vonatkozóan XXX Ft heti költséget jelent. A pemetrexed+ciszplatin komparátor karon a kemoterápiás protokoll terápiás költsége alapján XXX Ft ciklus költséget és XXX Ft heti költséget számoltak el. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a PUPHA, illetve a Kérelmező saját számításai. A tételes beszerzésű gyógyszerek esetében bruttó nagykereskedelmi árral számoltak. Az adagolásra vonatkozó információk az alkalmazási előírásokból, illetve a kemoterápiás kézikönyvből származnak.

A követő terápiát kapó betegek aránya a CheckMate 743 klinikai vizsgálatot alapul véve az aktív karon 44,2%, a komparátor karon 40,7%. A követő terápiák megoszlási arányának forrása a Kérelmező által készített szakmai kérdőív volt. A terápiás időtartam másodlagos forrásból (Waterhouse és mtsai 2019) származik. A követő kemoterápiák átlagos terápiás költsége a *nivolumab+ipilimumab kar esetén XXX Ft*, a *pemetrexed+ciszplatin karon XXX Ft*.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő első 3 évre számszerűsítette. Az *Opdivo+Yervoy* kombinációs terápia *bruttó költségvetési hatása* bruttó nagykereskedelmi áron számolva, *figyelembe véve a követő terápiák költségét is XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft* a finanszírozás első három évében, rendre. A kombinációs készítmény bruttó költségvetési hatása, a *követő terápiák figyelembevétele nélkül XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft*.

A *nettó* költségvetési hatás a *követő terápiák figyelembevétele mellett XXX Ft, XXX Ft, valamint XXX Ft* a finanszírozás első három évében, rendre. A *követő terápiák figyelembevétele nélkül XXX Ft, XXX Ft, és XXX Ft* a támogató döntést követő három évre számszerűsítve.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az indikációs kört és a komparátor-választást érintő limitációk:

- Az MPM ritka betegség, ugyanakkor a kérelmezett kombináció nem ritka betegség kezelésére szolgáló gyógyszer.
- Az elemzés komparátora a pemetrexed+ciszplatin kezelés, viszont a vizsgálati adatok összesítve vonatkoznak a pemetrexed+ciszplatin vagy +karboplatin regiment kapó betegekre.
- Pemetrexed+ciszplatin+ off-label bevacizumab kezelésben 2021-ben 6 fő részesült az OGYÉI nyilvántartása alapján MPM indikációban. A kérelmezett kombináció relatív hatásosságáról a pemetrexed+ciszplatin+bevacizumab kezeléssel összehasonlítva nem érhető el adat.

A klinikai vizsgálati eredményeket terhelő limitációk:

- Az MPM indikációban egyedüli releváns végpontnak az OS tekinthető, a PFS és ORR adatok megítélése a betegség jellegéből adódóan jelentős bizonytalansággal terhelt, így azok nem tekinthetők klinikailag releváns végpontnak.
- A vizsgálat nyílt jellege az OS-t leszámítva összes többi végpontot bizonytalansággal terheli. Az életminőséget mérő adatok csak feltáró végpontként kerültek rögzítésre, a vizsgálat nyílt jellege és a szponzor-általi kiértékelés miatt jelentős mértékű bizonytalansággal terheltek.
- **A Téf felhívja a figyelmet**, hogy a betegek több mint 70%-át kitevő epitheloid szövettani alcsoportban a kezelés hatása nem volt szignifikáns. Ennek oka az epitheloid alcsoportban a kemoterápiára adott jobb válasz, a hagyományosan rosszabb prognózisú nem-epitheloid alcsoporthoz képest. Ugyanakkor az alcsoport-elemzésekből szolid konklúzió nem vonható le, azok feltáró jellege és az alacsony elemszámok miatt a vizsgálat egyéb alcsoport-elemzéseiben (PD-L1<1%, 75 év feletti betegek, nők) sem.
- A kezelés első 5 hónapjában az immunterápiák esetében gyakran megfigyelhető módon a Kaplan-Meier görbék keresztezik egymást, a kemoterápiás kar betegei esetében túlélési előny manifesztálódik.
- A bármely okból bekövetkező, a kezelés megszakításához vezető mellékhatások aránya a nivolumab+ipilimumab karon magasabb volt (29,3% vs. 20,4%).

A relatív hatásosságot érintő egyéb limitációk:

- A két éven túli túlélés modellezése során a Kérelmező a MAPS (Zalcman 2016) vizsgálat és a SEER regiszter adatait is felhasználta, azonban az esetleges populációs/intervenciók különbségekből adódó eltérések hatásainak elemzése, illetve korrekciója nem történt meg/ nem került a beadványban bemutatásra.
- **A Téf felhívja a figyelmet**, hogy publikus forrásból elérhető a CheckMate 743-as vizsgálat minimum 35,5 hónapos követési időnél elvégzett analízise is.

- A CheckMate 743-as vizsgálat két karján a követő terápiák eltérő összetétele az OS adatokat bizonytalansággal terheli.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Jelentős, számszerűsíthető limitáció, hogy a Kérelmező a hosszútávú túlélés modellezéséhez a MAPS vizsgálat adatait is felhasználta, melynek alkalmazhatósága megkérdőjelezhető. A Téf megvizsgálta a költséghatékonysági eredményeket a CheckMate 763 adataira OS adataira legjobban illeszkedő eloszlások alkalmazásával (lásd 28. táblázat).

A költséghatékonysági elemzésben a komparátor karon a pemetrexed gyógyszerköltségét a Kérelmező elszámolta a 71911-es OENO-n a 959A HBCS-re, és emellett a tételes kasszából is. A követő terápiák esetében szintén így számolja a pemetrexed költségét, a költségvetési hatás elemzésben viszont csak a kemoterápiás protokoll alapján számolja el.

A modellben csak a CheckMate 743 résztvevőinek legalább 2%-át érintő, 3+ fokozatú mellékhatások szerepeltek, ami alul becsülheti a ritka nemkívánatos események hatását. Továbbá azt feltételezték, hogy minden AE csak egyszer fordulhat elő a 20 éves időtávon, melyek egyszeri költségként jelennek meg a modell első ciklusában.

A modell nem veszi figyelembe a követő terápiák alkalmazásának életminőségre és teljes túlélésre gyakorolt hatását. Azt feltételezték, hogy a későbbi kezelések csak a költségeket befolyásolják. A követő terápiák alkalmazására vonatkozóan inkonzisztencia áll fenn az egészség-gazdaságtani modell, a szakértői kérdőív és a CheckMate 743 klinikai vizsgálat között. Továbbá a hivatkozott Waterhouse és mtsai 2019 cikkben 1,6 hónap terápiás időtartam szerepel, a beadványban viszont 2,54 hónappal számolnak, melyet a CE modellben 11 hétre, a BIM modellben 10,16 hétre vonatkoztatnak át. A gemcitabin és a vinorelbin nem támogatott és off-label kezelések a vizsgált indikációban, költségmentes mégis OENO kód alapján, HBCS súlyszám szerint számolják el.

100% relatív dózisintenzitással (RDI) számolnak, de a CheckMate 743 alapján 90% feletti RDI a betegek 69%-ánál volt a nivolumab kezelésnél, és 83,6%-nak az ipilimumab esetében. A limitáció számszerűsítése a 17. táblázatban látható.

Alapesetben ampullaveszteséggel nem számolnak, pedig az ipilimumab adagolása ttkg-ra történik, valamint a pemetrexed+ciszplatín adagolása testfelszín alapú. A limitációból eredő bizonytalanságot a 30. táblázatban számszerűsítettük.

A CheckMate743 klinikai vizsgálatban 2 hetente kaptak 3mg/ttkg nivolumabot a betegek, de az alkalmazási előírásba már a 3 hetente 360 mg adagolás került be. A *testsúly függő nivolumab adagolást* alkalmazva a modellben az ICER értéke XXX Ft/QALY-ra módosul, tehát nincs nagy hatással a költséghatékonysági konklúzióra (lásd 4.3.2 fejezet).

Az elemzés 20 éves időtávval számol, ami a betegkör 68,2 éves korban várható hátralévő átlagos élettartamát (14,32 év) is figyelembe véve az élethosszig tartó időtartamot is meghaladja.

A CheckMate 743 klinikai vizsgálatban megfigyelt medián követési idő 29,7 hónap, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az időtávra vonatkozóan kiegészítő számításokat végeztünk (lásd 8. táblázat).

Az Egészségügyi Közlöny LXXI. Évfolyamának 21. számában kihirdetésre került az Emberi Erőforrások Minisztériumának egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. Az irányelv a költségvetési hatás elemzés időtávjának bemutatását a terápia befogadását követő 4 évre vonatkozóan határozza meg.

8. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS befogadásra javasolta. Kiemelik, hogy nincs elérhető adat a pemetrexed+platina+bevacizumab kezeléssel szemben. A terápia klinikai jelentőségét fontosnak (important), hozzáadott értékét ASMR IV-esnek (minor) minősítették. A vizsgálat nyílt elrendezéséből adódó magas torzítási kockázat miatt az életminőség-adatokat nem vették számításba.

A NICE végleges értékelése 2022 áprilisának végére várható, egy előzetes, véleményeztetésre közzétett vázlatban nem javasolják befogadásra. A klinikai bizonyítékok és az egészség-gazdaságtani elemzés bizonytalanságai miatt a költséghatékonyságát nem tartják biztonsággal megítélhetőnek. A klinikai vizsgálatban a későbbi terápiás vonalakban alkalmazott kezelések hatására nem történt korrekció a modellben, ami jelentős bizonytalansággal terheli az elemzést. A NICE szakértői szerint a modell struktúrája elfogadható, azonban az eredményeket az extrapolációk bizonytalansággal terhelik. A hosszabb távú klinikai adatok birtokában a technológia-értékelés felülvizsgálatát javasolták.

A kanadai CADTH befogadásra javasolta, azzal a feltétellel, hogy csak tapasztalt centrumban adható, és az árat a forgalmazó csökkenti, számításaik szerint 72%-os árcsökkenés szükséges. Kiemelték, hogy az interim analízis miatt a modellezett hosszútávú OS adatok validálása a jelenlegi adatokkal nem lehetséges.

A német IQWiG számottevő mértékű klinikai többletelőnyt csak a nem-epitheloid szövettannal bíró betegek alcsoportjában állapított meg. Az epitheloid szövettannal jellemezhető betegek esetében, illetve a pemetrexed+platinaszármazék+bevacizumab kombinációs kezeléssel szemben a klinikai többletelőnyt nem bizonyított.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többlet-előny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint nivolumab+ipilimumab közepes mértékű (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a pemetrexed+ciszplatin/karboplatin kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt közepes evidencia szintű, összességében magas torzítási kockázattal jellemezhető, nyílt

vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá, azonban az OS végponthoz társuló torzítási kockázat a végpont jellegéből adódóan nem magas.

Az MPM ritka betegség, ugyanakkor a kérelmezett kombináció nem ritka betegség kezelésére szolgáló gyógyszer.

A nem-epitheloid szövettannal jellemezhető alcsoportban a rosszabb kemoterápiára adott válasz miatt - feltáró elemzések szerint - a kezelés relatív hatásossága kifejezettebb, mint az epitheloid szövettannal bíró betegek esetében.

Az egészség-gazdaságtani elemzés elsővonalas indikációra vonatkozóan vizsgálja a nivolumab+ipilimumab terápia költséghatékonyságát.

A Kérelmező elemzése alapján az Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4 ml készítmény a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján a pemetrexed+ciszplatin komparátorral szemben a kérelmezett listaáron *nem költséghatékony*. A nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. A nivolumab+ipilimumab befogadása esetén *jelentős* költségvetési kiáramlás várható.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése lehet szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a klinikai hatásossági és biztonságossági adatok legfeljebb 3 éves időtartamról állnak rendelkezésre;
- a követő terápiák hatása a teljes túlélést bizonytalansággal terheli;
- az elemzések feltáró jellege miatt érdemi konklúzió az alcsoportokra vonatkozóan nem vonható le;
- hazánkban az epitheloid vs. nem-epitheloid szövettannal bíró betegek aránya nem ismert.