

Az Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos
infúzióhoz 40 mg készítmény áremelésére
vonatkozó kérelem értékelése
(Regisztrációs szám: TÉF/12/23)

OGYÉI
Technológia-értékelő Főosztály

2023. április 26.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések.....	3
1 Kérelem tárgya	4
2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák	8
2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések	8
2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések	8
3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése.....	10
3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:	10
3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása.....	10
4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása.....	11
4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa	11
4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései.....	11
4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése.....	12
5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága.....	13
5.1 Becsült betegszám	13
5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége	13
5.3 Költségvetési hatás	13
6 A benyújtott elemzés limitációi	15
6.1 Orvosszakmai limitációk.....	15
6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk.....	15
7 Nemzetközi kitekintés	16
8 Konklúzió	17
Hivatkozások.....	18

Rövidítések

ASCT	autológ őssejt-transzplantáció
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
cHL	klasszikus Hodgkin-lymphoma
CI	Confidence Interval
DDD	Defined Daily Dose
DOT	Days Of Treatment
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
HBCS	Homogén betegségszoprt
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NTK	Napi terápiás költség
OENO	Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
QALY	Quality-Adjusted Life Years
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
TéF	Technológia-értékelő Főosztály
WHO	World Health Organization

1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz 1x4ml injekciós üvegben készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az L01FF01 ATC kódú nivolumab, mely **jelenleg támogatott**.

A OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz 1x4ml injekciós üvegben készítmény **jelenleg az alábbi indikációs pontokban tételes finanszírozásban részesül:**

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 progressziáltak.

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

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

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

A OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz 1x4ml injekciós üvegben készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Melanoma

A monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanómában 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 melanómában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére javallott.

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

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.

Malignus pleuralis mesothelioma (MPM)

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

Vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma – RCC)

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 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 (autologous stem cell transplant – ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően, felnőtteknél.

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

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.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

A monoterápiában adott OPDIVO olyan, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató izominvazív urothelialis carcinómában (muscle invasive urothelial carcinoma – MIUC)

szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére javallott, akiknél a MIUC radikális reszekcióját követően magas a kiújulás kockázata.

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 fluoropirimidinalapú kombinált kemoterápia után.

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

Az ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO a nyelőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallt.

A fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban adott OPDIVO a nyelőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallt.

A monoterápiában adott OPDIVO a nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló 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 ≥ 5 (Combined Positive Score – kombinált pozitív pontszám) PD-L1-expressziót mutat.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz 1x4ml injekciós üvegben
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Írország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/15/1014/001
Forgalomba hozatal dátuma:	A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. június 19.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2017.01.20.
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023.01.31.-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban Téf), 2023.03.22.-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az irányelvek ajánlásai alapján a kérelmezett indikációkban alkalmazott kezelések közé tartoznak kemoterápiás kezelések (bendamusztin, vinorelbin, doxorubicin, gemcitabin, cisplatin, carboplatin, foszfamid, ifoszfamid, etopozid, vinkrisztin), a brentuximab-vedotin kezelés, valamint a immuncheckpoint gátló szerek közül a nivolumab és a pembrolizumab.

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozás keretében, a támogatott indikációkban elérhető PD-1 gátlók a nivolumab, az atezolizumab, és az ipilimumab. Ezek mellett elérhetőek bizonyos célzott terápiák (dabrafenib, vemurafenib, cobimetinib, trametinib), valamint számos kemoterápiás kezelési protokoll.¹

A PD-1 gátló hatóanyagok nem helyettesíthetők egymással, ezért a készítmény kivonása esetén sérülhet a betegek gyógyszer ellátása, bár támogatottak azonos indikációkban is (1. táblázat), a megkezdett kezelés során nem javasolt a PD-1 gátló váltása.

Azonos indikációkban, amennyiben a kezelés PD-L1 expressziótól függően adható, a CPS (Combined Positive Score) és a TPS (Tumor Proportion Score) mérések eltérései miatt a két készítmény indikációs köre nem teljes mértékben azonos (pl. laphámsejtes nyelöcsőrák).

1. táblázat. A nivolumab vs. pembrolizumab támogatott indikációinak összehasonlítása

Nivolumab támogatott indikációk	Pembrolizumab támogatott indikációk
7/b15.: Felnőttek részére kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően.	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/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.: <i>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.</i>	8/a11.: <i>Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK) mutációt nem hordozó, nem-kissejtes tüdőkarcinómában (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend szerint.</i>
8/g.: <i>Előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére felnőtteknél, a finanszírozási eljárásrendben foglaltaknak megfelelően.</i>	

14.: Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére.	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.	14/a.: A nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére.

Forrás: TéF szerkesztés a 9/1993 NM rendelet alapján

A 8/a7-es ponton támogatott a szintén immun-checkpoint gátló atezolizumab is.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a nivolumab esetében a társadalombiztosítási támogatásba való befogadási eljárás az alábbi indikációkban folyamatban van: vesesejtes karcinóma (AT011/296/2020), laphámsejtes nyelőcsőrák másod- és elsővonalas kezelése (AT011/203/2021 és AT011/2/2023), nem kissejtes tüdőrák (AT011/32/2022), malignus pleurális mesothelioma (AT011/33/2022), gyomor- és gasztroesophagealis junkció adenokarcinóma (AT011/352/2022).

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

- **Hatásmechanizmus:**² A nivolumab egy humán monoklonális immunglobulin G4 (IgG4) antitest (HuMAb), ami kötődik a programozott sejthalál-1 (programmed death-1, PD-1) receptorhoz, és blokkolja annak kölcsönhatását a PD-L1-gyel és PD-L2-vel. A PD-1-receptor a T-sejt-aktivitás egyik negatív regulátora, amelyről kimutatták, hogy részt vesz a T-sejtes immunválaszok irányításában. A PD-1-nek az antigén prezentáló sejteken expresszálandó PD L1 és PD-L2 ligandokkal történő összekapcsolódása, amelyeket a tumorok vagy a tumorok mikro környezetében lévő egyéb sejtek expresszálnak, a T-sejt proliferáció és a citokin-szekréció gátlását eredményezheti. A nivolumab potenciálja a T-sejtes válaszreakciókat, beleértve a daganatellenes válaszokat is, a PD-L1 és PD-L2 ligandokhoz kötődő PD-1 blokádján keresztül. A szingénikus egérmodellekben a PD-1-aktivitás gátlása csökkent daganatnövekedést eredményezett.

- **Alkalmazás módja és dozírozás:** Az OPDIVO csak intravénásan alkalmazható. Intravénás infúzióban, az adagtól függően 30 vagy 60 perces időszak alatt kerül beadásra. Az infúziót egy steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, 0,2–1,2 µm-es pórus méretű, beépített szűrőt tartalmazó szereléken keresztül kell beadni. Az OPDIVO javasolt adagja vagy 240 mg nivolumab minden 2. héten.

- **Biztonságosság:** A nivolumab összesített adatállományában a különböző daganattípusok esetén (n = 4122) 2,3-28 hónapos minimális utánkövetési idővel a leggyakoribb mellékhatások (≥ 10%) a következők voltak: fáradtság (45%), mozgásszervi fájdalom (31%), hasmenés (26%), köhögés (24%), kiütés (24%), hányinger (23%), viszketés (19%), csökkent étvágy (18%), székrekedés (17%), nehézlégzés (17%), alhasi fájdalom (16%), felső légúti fertőzés (16%), ízületi fájdalom (14%), láz (14%), hányás (14%), fejfájás (13%) és ödéma (10%). A mellékhatások többsége enyhe – közepesen súlyos (1. vagy 2. fokozatú) volt. A 3-5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 44% volt, amelyből 0,3% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. Nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén, legalább 63 hónapos követés során új biztonságossági szignált nem azonosítottak.

- **Hatásosság:** a készítmény hatásosságát számos indikációban igazolták magas evidencia-szintű randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokkal.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A PD-1/PD-L1 gátlókkal széles körű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, az irányelvek többnyire ezen kezeléseket ajánlják szemben a kemoterápiás kezelésekkel.

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező a jelenlegi, illetve az áremeléssel előálló, bruttó nagykereskedelmi áron számított éves terápiás költségeit vetette össze a nivolumab áremelés előtti és utáni, valamint a pembrolizumab jelenleg elérhető készítményeinek. A Kérelmező a támogatási kérelemhez készített számításait a felnőttek részére, kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére javallott autológ őssejt-transzplantációt (autologous stem cell transplant – ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően adott nivolumab-kezelés esetén végezte el.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonysága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlana, ugyanakkor a gyakorlatban az áremelés a jelenleg érvényben lévő ármegállapodásokat a finanszírozó és a forgalomba hozatali engedély jogosultja között nem érinti.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a nivolumab áremelése a hazai egészségbiztosítási rendszerben a támogatási technika okán a betegek pénzügyi terheit nem érinti.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a pembrolizumab áremelésre irányuló kérelme a jelen kérelem esetén irányadó ügyintézési határidőkkel párhuzamosan zajlik.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező publikus finanszírozói nyilvántartásokból és a vizsgált készítmény alkalmazási előírásából származtatta. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz. Az összefoglaló információkat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: A nivolumab készítmények jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x10ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft	A jelen kérelemben nem érintett
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x12ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft	A jelen kérelemben nem érintett
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x24ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft	A jelen kérelemben nem érintett

Forrás: Opdivo társadalombiztosítási támogatási kérelem és PUPHA alapján TéF saját szerkesztés

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a nivolumab hatóanyag két másik készítménye jelenleg társadalombiztosítási támogatással rendelhető, ugyanakkor a jelen támogatási kérelem esetén nem érintett. A nivolumab hatóanyag egy további készítménye forgalombahozatali engedéllyel rendelkezik, de társadalombiztosítási támogatással nem rendelhető.

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező az Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény termelői árának XXX Ft -ról XXX Ft -ra emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítménynek a támogatási technika szempontjából releváns bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft -ról XXX Ft -ra emelkedik (3. táblázat).

A Kérelmező az áremelést a nivolumab készítményeinek árképzését befolyásoló makrogazdasági okokkal (a hazai fizetőeszköz euróval szemben leértékelődésével) indokolta. A hazai fizetőeszköz leértékelődése eredményeképp a nemzetközi árreferencia-rendszerben használt hazai publikus árszint a jelenlegi három legalacsonyabb árral rendelkező EGT-tagállam árának átlagánál XXX%-kal alacsonyabb.

A Kérelmező az elemzése részeként bemutatta a féléves HUF-EUR paritás alakulását a nivolumab támogatási kérelmének első benyújtását (2018. április 6.), illetve a jelen kérelem benyújtását megelőző fél évben. A göngyölt változás mértéke az időszakban 31% volt, ami a hazai fizetőeszköz leértékelődését jelentette.

A Kérelmező több ponton kiemelte, hogy az áremelés csak a készítmény publikus listaárát érinti, a finanszírozó által térített nettó árat nem; a Kérelmező ezen felül kiemelte azt is, hogy az áremelés elutasítása, és ezzel összefüggésben a készítmény támogatásból való törlése esetén kevesebb egészségnyereséget jelentő, vagy kedvezőtlenebb költséghatékonyságú kezelések lennének elérhetőek.

3. táblázat: A nivolumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Teljes terápiás költség (cHL, 13,11 hónap)
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml injekciós üvegben, jelenlegi ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml injekciós üvegben, kért ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy tekintettel arra, hogy a nivolumab jelen támogatási kérelme áremelésre irányul, a Főosztály releváns komparátornak a jelenlegi, áremelés nélküli állapotot tekinti. A támogatási kérelem részeként a Kérelmező azonos kezelési időtartamot feltételezve bemutatta a pembrolizumab kúraköltségeit, mely publikus árakon számítva magasabb, mint a nivolumabé.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező korábbi támogatási kérelemben szereplő adatok alapján becsülte az Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml injekciós üvegben készítmény várható forgalmát, mely a kérelemben szereplő indikációban 10 beteg kezelését jelenti, évente (4. táblázat).

4. táblázat: A Kérelmező által készített forgalmi becslés (új betegszám/év), 2023-2026

	2023	2024	2025	2027
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml injekciós üvegben	10	10	10	10

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező által készített becslésből nem derül ki egyértelműen, hogy milyen piaci részesedést (vagy éppen forgalmi bővülést) vár magának a következő években, ugyanakkor ez az áremelésre irányuló kérelem szempontjából közvetve tekinthető relevánsnak.

A TEF felhívja a figyelmet, hogy az OGYÉI indikáción túli gyógyszeralkalmazást nyilvántartó listája szerint 2022-ben 62 fő részére adott ki off-label engedélyt nivolumab alkalmazására.³ Az indikációs kör szerinti egyedi méltányossági kérelmek száma szintén bizonytalansággal terheli a betegszám becslését.

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése a benyújtott elemzés alapján a várt kúraköltségek segítségével tehető meg, melyet korábban, a 3. táblázatban szerepeltettünk.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelési kérelem részeként elkészítendő kúraköltség-számítás esetében nehézséget jelent, hogy a nivolumab számos onkológiai és hematológiai indikációban támogatott, különböző adagolási sémákkal. Ezen felül ennek a számításnak a döntés-előkészítési relevanciája – tekintettel a Kérelmező által a nettó árakkal kapcsolatban tett vállalásra – megkérdőjelezhető.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező összegzett becslése (5. táblázat) alapján az Opdivo készítmény esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX millió Ft lenne az áremelés nettó költségvetési hatása a kérelmezett indikációban (a bruttó költségvetési hatás XXX millió Ft lenne). A jelenleg érvényben lévő közbeszerzési megállapodások változatlansága mellett az áremelés költségvetési szempontból neutrális lenne.

5. táblázat: Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1-Y4, évente
Betegforgalom (új beteg)	10 beteg / év
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (áremelést támogató döntést követően, kérelmezett áron, évente)	XXX Ft
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (áremelést elutasító döntést követően, jelenlegi áron évente)	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás	XXX Ft

Forrás: Opdivo társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TEF saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelési kérelem részeként elkészítendő költségvetési hatás-becslés elkészítésének a döntés-előkészítési relevanciája – tekintettel a Kérelmező által a nettó árakkal kapcsolatban tett vállalásra – megkérdőjelezhető.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

A Keytruda készítményt érintő hiányjelenség az OGYÉI honlapján elérhető információk szerint nem áll fenn, kontingens engedély az elmúlt két évben nem került kiadásra.⁴

Az irányelvek ajánlásai alapján a kérelmezett indikációban a nivolumab és pembrolizumab kezelések adott esetben egymás alternatív választható terápiái lehetnek, ennél fogva az Opdivo gyógyszerkészítmény kivonulása esetén a beteg ellátás a pembrolizumab hatóanyagtartalmú Keytruda készítményre szorulna.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály a fent említetten felül nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami érdemben befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket. A nivolumab hatóanyag készítményei számos indikációban, illetve kizserelésben támogatottak, melyek nem képezik jelen kérelem tárgyát, így a listaáron történő áremelés jelentette költségvetés korlátozásokkal becsülhető. A jelen kérelem keretében bemutatott áremelés hatása a társadalombiztosítás kiadásaira jövőbeli közbeszerzési eljárások keretében érvényesülhet.

7 Nemzetközi kitekintés

A készítménnyel kapcsolatban a TéF által figyelt egészségügyi technológiaértékeléssel foglalkozó testületek számos állásfoglalást adtak ki, azonban ezek közül egyik sem az áremelés jelentőségének klinikai- vagy egészség-gazdaságtani szempontból történő megítélésére vonatkozott, hanem a hatóanyag adott indikációban történő használatának klinikai többletelőnyének vagy költséghatékonyságának jellemzésére.

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

Az Opdivo készítmény alkalmazása széles körben elterjedt alkalmazásával évtizedes tapasztalat áll rendelkezésre a klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) betegség kezelése céljából.

A hazai és nemzetközi ajánlások és elérhető irodalmi források alapján a nivolumab készítmény bizonyos esetekben helyettesíthető lehet a pembrolizumab terápiával, a kérelmezett indikációban.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező az Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4ml injekciós üvegben készítmény XXX%-os (XXX Ft-tal történő) áremelését főként a nemzetközi elszámolásban használt fizetőeszköz árfolyamának alakulásával indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat nem befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a nivolumab készítményének költséghatékonysága listaáron kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása ugyanakkor a Kérelmező által tett nyilatkozat eredményeképp jelenleg nem jelent támogatás-kiáramlást a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt változatlan mértékű térítési díjakhoz vezet.

Hivatkozások

¹ 1993/9 (IV.2) NM rendelet, <https://njt.hu/jogszabaly/1993-9-20-3D>

² Opdivo alkalmazási előírás, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> Letöltve: 2023.02.08.

³ OGYÉI off-label lista: https://ogyei.gov.hu/dynamic/off_label_2009_2023_januarig.xlsx [2023-03-03]

⁴ https://ogyei.gov.hu/egyeb_nyilvantartasok_listak/ Letöltve: 2023.02.08.