

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Opdualag 240mg/80mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x20ml injekciós üvegben** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, meglévő indikációs ponton:

„14. pont: Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére.”

A kérelmezett indikáció szövegezése az alábbi:

„Az Opdualag előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus), <1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató melanomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott.”

Az alkalmazási előírásban szereplő indikáció az alábbi:

„Az Opdualag előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus), <1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató melanomában szenvedő, 12 életévét betöltött serdülők és felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott.”

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikáció nem egyezik meg az alkalmazási előírásban szereplő indikációval, a Kérelmező csak felnőttek kezelését kérvényezte.

A készítmény hatóanyaga, az **L01XY03** ATC-kódú **nivolumab-relatlimab fix dózisú kombinációja**, mely jelenleg új hatóanyag a tételes támogatási kategóriában.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus), <1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató melanomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelése	Nivolumab + relatlimab FDC 4-hetente 1x 480 mg/160 mg a kedvező klinikai hatásig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig	- nivolumab, - nivolumab+ipilimumab, - pembrolizumab	PFS, OS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	≥12 éves, szövettanilag igazoltan III-as vagy IV-es stádiumú melanomás betegek		nivolumab: 480 mg, iv., 4 hetente	PFS, OS, OR, HRQoL, EQ-5D-3L
	Előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus), melanomában szenvedő felnőttek		pembrolizumab: 200 mg vagy 10mg/ttkg	PFS, OS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	kérelemmel megegyezik		<u>Elsődleges:</u> pembrolizumab monoterápia 3 hetente 1x 200 mg kedvező klinikai hatásig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig <u>Másodlagos:</u> nivolumab monoterápia 4-hetente 1x 480 mg a kedvező klinikai hatásig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig	PFS, OS, TTD

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az UpToDate szakértői portál összefoglalója alapján az áttétes melanomás betegek esetén a BRAF mutációs státusztól, az agresszív folyamatra utaló tünetektől, a beteg általános állapotától és társbetegségeitől függ a preferált terápiás rezsim választása. BRAF mutáns esetben, ha a beteg alkalmas immunterápiára, elsővonalon nivolumab+ipilimumab (preferált), azon betegek esetén, akik várhatóan nem tolerálnák a nivolumab+ipilimumab kombinációt, a **nivolumab+relatlimab** alkalmazása javasolt. Amennyiben a beteg várhatóan nem tolerálná a kombinációs immunterápiával járó toxicitást vagy mellékhatásokat, pembrolizumab vagy nivolumab monoterápia alkalmazható. BRAF mutáns esetben, ha a beteg nem alkalmas immunterápiára, BRAF- és MEK-inhibitor adagolása javasolt: dabrafenib+trametinib, encorafenib+binimetinib, vemurafenib+cobimetinib alkalmazható. BRAF vad típusú betegek esetén, ha emelkedett LDH-szint, primer acralis melanoma, tünetes AJCC M1c betegség vagy máj metasztázis áll fenn, nivolumab+ipilimumab (preferált) vagy **nivolumab+relatlimab** alkalmazása javasolt. BRAF vad típusú betegek esetén, ha nincs emelkedett LDH-szint, primer acralis melanoma, tünetes AJCC M1c betegség vagy máj metasztázis, **nivolumab relatlimab (preferált)**, vagy monoterápiaként pembrolizumab, nivolumab kezelés javasolt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az alábbi terápiák támogatottak tételes elszámolás terhére:

- nivolumab;
- pembrolizumab;
- ipilimumab;
- dabrafenib;
- vemurafenib;
- cobimetinib;
- trametinib.

A kérelmezett indikációban finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre.

HBCS finanszírozás terhére kemoterápiák érhetőek el.

Az NNGYK *Indikáción túli gyógyszer-rendelés kérelmek nyilvántartása* alapján 2020-ban karboplatin, nivolumab-ipilimumab, bleomycin, interferon- α -2b, paclitaxel, epirubicin-cisplatin, temozolomid, karmusztin-cisplatin-tamoxifen, pembrolizumab-ipilimumab, imatinib, paclitaxel-carboplatin; 2021-ben bleomycin, nivolumab-ipilimumab, paclitaxel, infliximab, carboplatin, temozolomid, karmusztin-cisplatin-tamoxifen; 2022-ben bleomycin, carboplatin, pembrolizumab-lenvatinib, ipilimumab, temozolomid, nivolumab-ipilimumab, paclitaxel; 2023-ban carboplatin, bleomycin, temozolomid, paclitaxel kezelést engedélyeztek.

A NEAK *Intézményi tájékoztató levele* alapján „előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatikus melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szabadon választható a **nivolumab** hatóanyagot tartalmazó Opdivo készítmény **kombinációban is**, illetve a **pembrolizumab** hatóanyagot tartalmazó Keytruda készítmény. BRAF pozitív betegek esetén továbbra is a dabrafenib+trametinib kombináció az elsőként választandó terápia.”

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az egykomponensű pembrolizumab és nivolumab kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, ugyanakkor nem teljeskörű.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a Kérelmező nem vette figyelembe a támogatott nivolumab+ipilimumab kombinációs terápiát.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban a PFS végpontban többletelőny igazolódott, ennek klinikai jelentősége nehezen megítélhető.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a nivolumab+relatlimab terápia közepes mértékű** (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a **nivolumab komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A **RELATIVITY-047** (NCT: 02541383) egy fázis II-III-as, globális, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálat, mely során a nivolumab+relatlimab fix dózisú kombinációját vizsgálták, összehasonlítva a nivolumab monoterápiával, korábban kezeletlen metasztatikus vagy nem reszekábilis melanómában szenvedő betegeknél. Az elsődleges végpont a PFS, míg a másodlagos az OS és az ORR volt, amelyet vak, független, központi értékeléssel értékelték.

A betegeket 1:1 arányban véletlenszerűen osztották el a 160 mg relatlimab és 480 mg nivolumab fix dózisú kombinációjában vagy a 480 mg nivolumabot tartalmazó terápiás karok között; 4 hetes ciklusokban. A kezelés a betegség progressziójának bekövetkezéséig, elfogadhatatlan mellékhatások megjelenéséig vagy a beleegyezés visszavonásáig tartott. Kezelés a kezdeti progresszió túl akkor volt megengedett, ha a vizsgálatot végző orvosok úgy ítélték meg, hogy a betegnek klinikai haszna van, és ha a betegnek nem voltak elfogadhatatlan mellékhatásai.

A **PD-L1 <1% alcsoport esetén** a medián PFS a nivolumab+relatlimab karon 6,4 hónap (95% CI, 4,6-11,8), míg a nivolumab karon 2,9 hónap (95% CI, 2,8-) volt (HR: 0,66; 95% CI, 0,51-0,84), a különbség szignifikáns. A PFS 12 hónap után 47,7% (95% CI, 41,8-53,2) volt a nivolumab+relatlimab esetében, szemben a nivolumab esetében mért 36,0%-kal (95% CI, 30,5-41,6). A PFS a legfontosabb alcsoportokban a nivolumab+relatlimabnak kedvezett a nivolumabbal szemben. A relatlimab-nivolumab csoportban a betegek 18,9%-ánál, míg a nivolumab csoportban a betegek 9,7%-ánál fordultak elő 3. vagy 4. fokozatú, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy progressziós esemény elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám 7 beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

A rendelkezésre álló indirekt összehasonlításban a PFS végpontban a pembrolizumab terápiával szemben többletelőny igazolódott, ennek klinikai jelentősége OS adatok hiányában nehezen megítélhető.

A Kérelmező csatolt egy hálózatos meta-analízist (NMA), melybe a szisztematikus irodalomkeresés eredményeképp 16 vizsgálatot vont be és amelyek eredményeit a RELATIVITY-047 vizsgálat eredményeihez hasonlította.

Az OS esetén a nivolumab+relatlimab és a pembrolizumab terápia között egyik időpontban sem volt szignifikáns különbség.

A PFS esetén a nivolumab+relatlimab kombinációs terápia szignifikáns előnyt mutatott minden időpontban a pembrolizumab terápiához képest.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő/betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a pivotális vizsgálat (RELATIVITY-047) populációját veszi mintaként, a relatív hatásossági adatok a pivotális vizsgálatból és a beadványban bemutatott NMA-ból származnak.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a nivolumab+relatlimab fix dózisú terápia terápia alapesetben pembrolizumab monoterápiával, illetve nivolumab monoterápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés a 0-28. hétben 1-hetes, majd a 29. héttől kezdődően 4-hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (60,8 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő RELATIVITY-047 klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el, valamint a pembrolizumab komparátor esetén indirekt összehasonlítás alapján hálózatos meta-analízisből származó veszélyhányadost (HR) vagy egyéb relatív kockázati mutatókat használtak.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a nivolumab+relatlimab és nivolumab monoterápiát összevető RELATIVITY-047 klinikai 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 a nivolumab+relatlimab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (a pembrolizumab monoterápiával szemben 1,4149

QALY; a nivolumab monoterápiával szemben 1,0674 QALY) és magasabb várható költségeket (pembrolizumabbal szemben XXX Ft; nivolumabbal szemben XXX Ft) számszerűsít az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a nivolumab+relatlimab terápia alapesetben számított ICER-e (a pembrolizumabbal szemben XXX Ft/QALY; a nivolumabbal szemben XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (10 234 968 Ft/QALY).

A nivolumab+relatlimab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az Opdualag gyógyszer akvizíciós költségei. A követő terápiák költsége azonban költségmegtakarító hatással bírhat. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke a nivolumab komparátorral szemben XXX %, a pembrolizumab monoterápiával szemben XXX %.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a nivolumab+relatlimab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 18, 22, 25, illetve 29 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Opdualag listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti - költsége az első ciklusban XXX Ft, mely az fix adagolásnak és a 2. évnél bevezetett STOP szabálynak megfelelően az első 104 hétben azonos, majd XXX-re csökken. A klinikai vizsgálatban felvett progressziómentes túlélés és medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor pembrolizumab és nivolumab monoterápiák esetén az ugyanígy számított első éves költség rendre XXX Ft és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a nivolumab+relatlimab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft). A pembrolizumab és nivolumab komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a Kérelmező nem vette figyelembe a támogatott nivolumab+ipilimumab kombinációs terápiát.

Az intézményi tájékoztató alapján a BRAF mutációt hordozó betegeknek először BRAF-gátló kezelést kell kapniuk, így a kérelmezett indikáció elsősorban a BRAF-negatív betegekre vonatkozik, azonban az elemzés a teljes betegkörre készült el.

A PD-L1<1% ÉS BRAF vad típusú betegkörre nem érhető el alcsoporthoz tartozó elemzés, a kérelmezett populáció nem megfelelő.

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak a klinikai végpont adatainak éretlensége miatt (a medián OS-t nem érték el, a különbség a frissített adatok alapján nem szignifikáns).

A vakosított, központi, független felülvizsgálat (BIRC) alapján a medián OS-t a nivolumab+relatlimab karon nem érték el (95% CI, 31,5-nem érték el).

Az indirekt összevetéssel kapcsolatban azonosított limitációk az alábbiak:

- Az IMSpire170 vizsgálat pembrolizumab karában résztvevő betegek (n=224) mindössze 32,1%-a (n=72) esetén volt a PD-L1 expresszió <1%.
- Az IMSpire170 vizsgálat során megengedett volt a korábbi adjuváns kezelés, valamint a korábbi sugárterápia.
- A <1%-os PD-L1 populációkra vonatkozó alcsoporthoz tartozó adatok használata kisebb mintanagyságot képviselő adatértékek felvételéhez vezetett, mely így növelte a hibahatárt.
- Az OS és PFS összehasonlítások extrapolált adatokon alapultak.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a teljes túlélésre vonatkozó adatok éretlenek. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a teljes túlélésre vonatkozó adatok egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az időtáv választása nem kellőképpen megalapozott. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező által modellbe bevezetett STOP szabály ugyan a költségeket nem számolja tovább a 104. hétnél, a hasznosságokon a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján további előnyöket számol el a teljes vizsgált időtávon, mivel a vizsgálatban a betegek nem hagyták abba két hét után a kezelést. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a STOP-szabály alkalmazása egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a követő terápiák esetében a nivolumab+relatlimab karon alacsonyabb arányban számolt el követő terápiákat a Kérelmező, mint a monoterápiák esetében (122%-os és 147%-os arány). Az egészség-gazdaságtani elemzésben a követő terápiák aránya egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol **NICE** értékelése folyamatban van, várható publikálási dátuma 2024.02.07.

A francia **HAS** értékelése folyamatban van, várható publikálási dátuma nem ismert.

A kanadai **CADTH** értékelése folyamatban van, várható publikálási dátuma nem ismert.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a nivolumab+relatlimab terápia közepes mértékű** (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a **nivolumab komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a nivolumab+relatlimab terápia** nyújtotta **klinikai többletelőny meglete valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a pembrolizumab terápia komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végponton**. Ezt **közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest, elsősorban a nagyon jó általános állapotú betegek körében.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a nivolumab+relatlimab alkalmazásával jelentős többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a pembrolizumab és nivolumab komparátorokkal szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a pembrolizumab és nivolumab komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között a nivolumabbal szemben legalább XXX %-os, a pembrolizumabbal szemben pedig legalább XXX %-os árcsökkentés lehet szükséges az Opdualag költséghatékonyságának igazolásához. Az Opdualag társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- A Kérelemben szereplő betegek alcsoportjára történt elemzés hiánya,
- Komparátorválasztással kapcsolatos limitációk,
- Követő terápiák,
- Időtáv,
- Teljes túlélésre vonatkozó adatok éretlensége.