



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 442

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

Az Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos
infúzióhoz, 1x4 ml készítményre vonatkozó
kérelem értékelése
(Regisztrációs szám: TÉF/79/25)

NNGYK

Technológia-értékelő Főosztály

2026. május 13.

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Opdivo 10mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4 ml injekciós üvegben** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri új indikációs pont létrehozása mellett, a következő indikációban:

A nivolumab ipilimumabbal kombinálva a mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H), nem reszekábilis vagy metasztatikus colorectalis carcinomában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott.

A készítmény hatóanyaga, a **L01FF01** ATC-kódú **nivolumab** hatóanyag, mely jelenleg támogatott a következő támogatási kategóriában 9/1993. (IV. 2.) NM rendeletben szereplő tételes pontok szerint:

- **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 eljárásrend alapján.
- **8/b:** Nem reszekábilis szövettanilag igazolt malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő, ECOG 0-1 státuszú felnőttek elsővonalbeli kezelésére, onkoteam döntés alapján, aktív autoimmun betegség hiánya esetén.
- **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/d6:** Nem reszekálható, előrehaladott, kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelöcsőrák elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél, vagy korábbi fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápia után, kemoterápia rezisztencia esetén, jó általános állapotú (ECOG: 0 és 1) felnőttek részére, aktív központi idegrendszeri áttét, autoimmun betegség és immunszuppresszív kezelés hiánya esetén, akiknél definitív lokális terápia nem jön szóba.
- **8/f1:** Fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinálva a gyomor, a gastroesophagealis junkció (GEJ) vagy a nyelöcső HER2-negatív, az onkoteam sebésze által irresecabilisnak tartott, locoregionális besugárzásban részesült, vagy arra nem alkalmas, előrehaladott vagy metasztatikus adenocarcinomájában szenvedő, olyan jó állapotú (ECOG 0-1) felnőttek elsővonalbeli kezelésére, akiknél a daganat CPS ≥ 5 PD-L1-expressziót mutat, a finanszírozási eljárásrend szerint.
- **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.

Az **Opdivo 10mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4 ml injekciós üvegben** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallata a releváns indikációban:

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva a mismatch repair deficiens vagy magas mikroszatellita-instabilitású colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, az alábbi esetekben:

- **nem reszekábilis vagy metasztatikus colorectalis carcinoma első vonalbeli kezelése;**
- **metasztatikus colorectalis carcinoma kezelése korábbi fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápia után**

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a nivolumab esetében támogatásba vételi eljárás van folyamatban az alábbi indikációkban: neoadjuváns NSCLC (AT011/3/2024); a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumab a nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális carcinoma elsővonalbeli kezelésére javallott felnőtt betegeknél (AT011/436/2024).

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Első vonalbeli kezelés olyan felnőtt betegek számára, akiknél nem reszekábilis vagy metasztatikus colorectalis carcinoma áll fenn, és a daganat mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita instabilitású (MSI-H).	nivolumab+ ipilimumab	<u>Alapeset:</u> kemoterápia (FOLFOX/FOLFIRI)± célzott kezelés (bevacizumab/cetuximab) Kiegészítő elemzés: pembrolizumab	PFS, PFS2, ORR, OS, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Első vonalbeli kezelés olyan felnőtt betegek számára, akiknél nem reszekábilis vagy metasztatikus colorectalis carcinoma áll fenn, és a daganat mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita instabilitású (MSI-H).	<u>A kar:</u> nivolumab (Q2w 6x 240 mg, majd Q4q 480 mg) <u>B kar:</u> nivolumab 240 mg+ipilimumab 1 mg/ttkg Q3w 4x, majd Q4w 480 mg nivolumab	<u>C kar:</u> mFOLFOX6/FOLFIRI± bevacizumab/cetuximab MAIC: pembrolizumab Q3w 200 mg (KEYNOTE-177)	Elsődleges: PFS Kulcs másodlagos: <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (vizsgáló szerint/BICR teljes populáció) • ORR (CR, PR BICR által) Kulcs feltáró: <ul style="list-style-type: none"> • biztonságosság • HRQoL
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Első vonalbeli kezelés olyan felnőtt betegek számára, akiknél nem reszekábilis vagy	nivolumab+ ipilimumab	Alapeset: kemoterápia (FOLFOX/FOLFIRI)± célzott kezelés (bevacizumab/cetuximab)	CUA TTP, OS, PFS, QALY

	metasztatikus colorectalis carcinoma áll fenn, és a daganat mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita instabilitású (MSI-H).		Kiegészítő elemzés: pembrolizumab	
--	--	--	-----------------------------------	--

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A metasztatikus CRC az esetek többségében nem kurábilis. A terápia során a fő cél a tünetek csökkentése, az életminőség és a túlélés javítása. A tumorszövet biomarker expressziójának és a tumor genetikai profiljának feltérképezése javasolt a megfelelő terápia alkalmazása szempontjából.

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatívák az ajánlások alapján.

Az UpToDate szakmai összefoglalója alapján:

Elsővonal:

- Fluoropirimidinek: fluorouracil (5-FU), kapecitabin, S-1, UFT (tegafur + uracil).
- Irinotekán (monoterápiában vagy FOLFIRI protokollban)
- Oxaliplatin (kombinációban FOLFOX protokoll)
- EGFR-gátló monoklonális antitestek: cetuximab és panitumumab (csak RAS vad típusú tumorok esetén)
- VEGF-gátló terápia: bevacizumab
- BRAF-gátló kombinációs terápia: enkorafenib (BRAF V600E mutáns CRC-ben, általában cetuximabbal és FOLFOX-szal kombinálva)
- Immunterápia: pembrolizumab (különösen hatékony MMR-hiányos / MSI-H tumorok esetén)
- HER2-céltett terápia, HER2 overexpresszió esetén: trastuzumab+pertuzumab/lapatinib/tukatinib

2. táblázat: Az mCRC elsővonalis kezelésére javasolt készítmények az NCCN, az ESMO és az ASCO ajánlásai alapján.

Irányelv	Javasolt elsővonalbeli terápia (dMMR/MSI-H)	Evidencia szint / ajánlás erőssége	Egyéb elsővonalbeli lehetőségek (RAS/BRAF/HER2 státusz szerint)	Megjegyzések
ESMO	Pembrolizumab, nivolumab+ipilimumab	[I, A]	- RAS wt: ChT+anti-EGFR (cetuximab/panitumumab) - RAS mutáció/ BRAF mutáció: kettős ChT±bevacizumab/cetuximab/panitumumab; hármas ChT±bevacizumab (jobb oldali) - ChT opciók: FOLFOX,	Pembrolizumab: ESMO-MCBS 4-es pontszám; standard ellátásként javasolt. Nivolumab-ipilimumab: CheckMate vizsgálat alapján kevesebb súlyos toxicitás, jobb PFS

			FOLFIRI, CAPOX; jó állapotú betegeknél tripla FOLFOXIRI+bevacizumab mérlegelendő	
NCCN	Nivolumab ± ipilimumab, pembrolizumab, dostarlimab-gxly, cemiplimab-rwlc, retifanlimab-dlwr, toripalimab-tpzi, tislelizumab-jsgf	[2A]	<ul style="list-style-type: none"> - Intenzív terápia: FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX /FOLFORINOX±bevacizumab - KRAS/NRAS/BRAF wt és bal oldali tumor: FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX + cetuximab/panitumumab - BRAF V600E mutáció: enkorafenib + cetuximab/panitumumab + FOLFOX - HER2 amplifikáció / RAS/BRAF wt: trastuzumab + pertuzumab/lapatinib/tukatinib 	Ha a toxicitás miatt nem javasolt az intenzív terápia, a nivolumab-ipilimumab kombináció 2B ajánlással javasolt. A vastagbél és végbél daganatok terápiás ajánlásai megegyeznek.
ASCO	Pembrolizumab	Közepes evidencia, erős ajánlás	<ul style="list-style-type: none"> - dMMR/MSI-H esetén: nivolumab-ipilimumab kombináció vizsgálata folyamatban - Nem dMMR/MSI-H esetek: FOLFOX/FOLFIRI + célzott szerek a molekuláris altípusnak megfelelően (anti-EGFR, anti-VEGF stb.) 	Nivolumab-ipilimumab: fázis III klinikai vizsgálatok még folyamatban.

Forrás: Téf saját szerkesztés a rendelkezésre álló irányelvek alapján.

A bevacizumab jellemzően a jobb kolonfél daganataiban, míg az EGFR gátlók inkább a bal kolonfél KRAS és BRAF vad típusú daganataiban használhatók.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az elsővonalon javasolt kemoterápiás protokollok (FOLFOX, mFOLFOX6, FOLFOXIRI, FOLFIRI±bevacizumab/cetuximab) megtalálhatóak a kemoterápiás kézikönyvben.

A cetuximab (8/e2.1), bevacizumab (8/e2.3.; 8/e3.3.), panitumumab (8/e2.2.; 8/e3.2.) 9/1993. (IV. 2.) NM rendeletben foglaltak alapján tételes finanszírozás terhére érhető el a FOLFOX/FOLFIRI kemoterápiákkal kombinációban inoperábilis daganatok esetén elsővonalon, ahol a tumor potenciálisan operábilissá tehető.

Hazai érvényben lévő irányelv nem áll rendelkezésre az mCRC kezelését illetően.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a FOLFOX/FOLFIRI± célzott terápia (bevacizumab/cetuximab) kezelésekből képzett kemoterápiás kosár.

A Kérelmező költséghasznossági kiegészítő elemzésében a pembrolizumab kezelés a komparátor terápia. A Téf megjegyzi, hogy a pembrolizumab komparátor készítmény az adott indikációban rendszer szinten nem támogatott.

A Téf megjegyzi, hogy a kérelmezett indikációban a pembrolizumab készítménnyel a befogadási eljárás folyamatban van (AT011/224/2023).

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő. A CheckMate 8HW klinikai vizsgálatban alkalmazott kemoterápiás protokollok adagolásában eltérés figyelhető meg a fluorouracil dózisában.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban a PFS végpontban többletelőny igazolódott a nivolumab+ipilimumab karon a kemoterápia±célzott terápia karhoz képest.

CheckMate 8HW vizsgálat (NCT04008030)	
Jellemzői	fázis III, nyílt, randomizált, 3-karú, multinacionális klinikai vizsgálat
Várható befejezés	2026.06.10 (folyamatban lévő)
Célja	A nivolumab+ipilimumab kombináció, nivolumab monoterápia klinikai hatásának vizsgálata a kemoterápia komparátor karral szemben az MSI-H/dMMR metasztatikuss kolorektális karcinómában szenvedő betegek esetében.
Vizsgálati karok	A kar: nivolumab (n=353) B kar: nivolumab+ipilimumab (n=202)/ (n=354 NIVO komparátor esetén) C kar: kemoterápia (vizsgáló választása alapján) (n=101)
Eredmények	Adatvágás: 2023.10.12.
	Medián követési idő: 31,5 hónap (6,1-48,4) Elsővonal NIVO+IPI vs. kemo <ul style="list-style-type: none"> • PFS (12 hónapnál): 79% (95% CI:72-84) vs. 21% (95% CI: 11-32). • PFS (24 hónapnál): 72% (95% CI:64-79) vs. 14% (95% CI: 6-25). • Becsült korlátozott átlagos túlélési idő (RMST) 24 hónapnál: 19,2 hónap (95% CI.: 17,9-20,5) vs. 8,6 hónap (95% CI.: 6,7-10,4); Δ: 10,6 hónap (95% CI.: 8,4-12,9); HR=0,21 (95% CI.: 0,13-0,35]; p<0,0001
Megjegyzés	A Téf megjegyzi, hogy a CheckMate 8HW vizsgálatból származó OS eredmények a NIVO+IPI vs. kemo karokon még éretlenek, ezért publikált formában még nem elérhetőek.
Eredmények	Adatvágás: 2024.08.28 NIVO+IPI vs. kemo
	<ul style="list-style-type: none"> • mPFS: 54,1 hónap (95% CI: 54,1 – NE) vs. 5,9 hónap (95% CI: 4,4 – 7,8); HR=0,21 (95% CI: 0,14 – 0,31) • PFS (24 hónapnál): 74% (95% CI.: 67-80) vs. 11% (95% CI.: 4-21). • PFS (36 hónapnál): 69% (95% CI.: 61-76) vs. 11% (95% CI.: 4-21).

Forrás: Téf saját szerkesztés.

A rendelkezésre álló indirekt összehasonlításban a PFS végpontban többletelőny igazolódott a nivolumab+ipilimumab javára a pembrolizumabbal szemben, ennek klinikai jelentősége nehezen megítélhető.

Kiegészítő elemzés: nivolumab+ipilimumab vs. pembrolizumab indirekt összehasonlítás

Direkt összehasonlítás hiányában a kérelmező által egy MAIC és egy NMA elemzés került benyújtásra a relatív hatásosság igazolására.

Metodológiai szempontok figyelembevétele alapján az unanchored MAIC elemzés lett kiválasztva (HR értékek az idővel változnak).

A pembrolizumab esetében az adatok a KEYNOTE-177 vizsgálat 5 éves utánkövetéséből származnak.

Nem rögzített MAIC: súlyozás után a PFS HR értéke 0,65 (95% CI: 0,46–0,93), ami a nivolumab+ipilimumabnak kedvez a pembrolizumabbal szemben.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy haláleset és/vagy progressziós esemény elkerüléséhez minimálisan szükséges betegszám $2,95 \approx 3$ beteg a komparátor technológiához viszonyítva.

Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 25 fő beteget figyelembe véve évente $8,46 \approx 8$ haláleset és/vagy progressziós esemény elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva. (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a CheckMate 8HW (fázis III) és a CheckMate 142 klinikai vizsgálat (fázis II) adatai kerültek felhasználásra.

Az egészség-gazdaságtani kiegészítő elemzésben az indirekt összehasonlításból (CheckMate 8HW és a KEYNOTE-177 klinikai vizsgálat) származó eredményei kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben alapesetben a nivolumab terápia ipilimumab terápiával kiegészítve a kezelőorvos választása szerinti kemoterápiás kosárral kerül összevetésre. A kiegészítő elemzés keretében választott komparátor a pembrolizumab. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 napos ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (61 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező a NIVO+IPI és a kemoterápiás-kezelés karoakra vonatkozó hatásossági adatokat a CheckMate 8HW klinikai vizsgálatból, valamint a CheckMate-142 klinikai vizsgálatból származtatta.

A kiegészítőelemzés keretében vizsgált pembrolizumab kar esetében a Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált, korrigált indirekt összehasonlítás alapján határozta meg a kérelmezett gyógyszerkészítmény relatív hatásosságának leképzésére. Ebben az esetben a pembrolizumabra vonatkozó adatok a KEYNOTE-177 klinikai vizsgálatból származnak.

Az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott hasznossági súlyok alapesetben a pembrolizumab NICE értékelésén alapulnak.

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 NIVO+IPI terápia esetében többlet-egészségnyereséget (4,118 QALY) és magasabb várható költségeket számszerűsít a kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a NIVO+IPI terápia alapesetben ICER értéke alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (15 655 784 Ft/QALY).

A NIVO+IPI terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költségei.

A Kérelmező által készített kiegészítő elemzés a NIVO+IPI terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,829 QALY) és alacsonyabb várható költségeket számszerűsít a pembrolizumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a NIVO+IPI terápia domináns terápiának minősül a pembrolizumabbal szemben.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 51 fő. A kérelmezett terápia piaci részesedésszerzését valamennyi évben 50%-nak határozta meg. Ez alapján a bevonható betegek számát 25 – 25 – 25 – 25 főre becsülte a befogadást követő 4 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelmezett nivolumab hatóanyagú készítmény termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Ez alapján a terápia indukciós kezelés során alkalmazott 3 hetes ciklusköltsége XXX Ft, míg a fenntartó kezelés során alkalmazott 4 hetes ciklusköltsége XXX Ft. A Kérelmező által bemutatott 3,7 + 13,6 átlagos ciklusszám esetén a terápiás költsége XXX Ft.

A komparátor pembrolizumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A Kérelmező által bemutatott 19,28 átlagos ciklusszám esetén a terápiás költsége XXX Ft.

A kemoterápiák költsége a XXX Ft – XXX Ft között kalkulálható 11,5 ciklus esetén.

6.3. Költségvetési hatás

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

A kérelmezett terápia éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 4 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 4 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A KEYNOTE-177 vizsgálat populációjára vonatkozóan több olyan klinikai és demográfiai tényező (pl. korábbi kezelések, betegség stádiuma, kísérőbetegségek) nem állt rendelkezésre, amelyeket a CheckMate 8HW vizsgálatban dokumentáltak. Emiatt a két vizsgálat relatív hatásosságának összevetése nem megalapozott. A KEYNOTE-177 vizsgálatban nem voltak ismertek a következők: PD-L1 expresszió $\leq 1\%$, a peritoneális metasztázissal rendelkező betegek aránya, a különböző stádiumban lévő betegek megoszlási aránya. A MSI-H/dMMR mutáció igazolása csupán helyileg történt meg, és centrális megerősítésre nem került sor.

A CheckMate 8HW vizsgálat kemoterápia karán rosszabb progressziómentes túlélési (PFS) értékeket figyeltek meg a KEYNOTE-177 vizsgálatban részt vevő, azonos kezelésben részesülő betegekhez képest. Ennek feltételezett oka, hogy a CheckMate 8HW vizsgálatban a rosszabb prognózisú betegek aránya valószínűleg magasabb volt. Az unanchored MAIC-nál a randomizáció ténye sérült a betegpopulációk egymáshoz igazítása során.

A Téf felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelmező az ESMO-MCBS skálán elért 4-es értékelést a készítménynek az OS végponton elért eredményével indokolta. Ugyanakkor a készítmény az értékelés során a +1 pontot valójában a PFS végponton megfigyelt platójellegű görbe miatt kapta. Fontos kiemelni, hogy az adott indikációban az OS-re vonatkozó eredmények jelenleg még nem érhetők el nyilvánosan.

A CheckMate 8HW klinikai vizsgálatból származó OS eredmények éretlensége miatt azok hivatalosan publikált formában nem elérhetőek.

A NIVO+IPI terápia és a pembrolizumab készítmény relatív hatásosságára vonatkozóan direkt összehasonlító vizsgálat nem érhető el. A kérelmező által benyújtott indirekt összehasonlító elemzés magas torzítási potenciállal rendelkezik a populációk eltérő jellemzői okán. A két populáció egymáshoz történő igazítása során számos prognosztikus tényező nem volt ismert a KEYNOTE-177 vizsgálatban, amely a CheckMate 8HW vizsgálatban ismert volt, ezért az indirekt összehasonlításból levonható konklúziós magas torzítással és számos bizonytalansággal terhelt.

A kérelmező érvelése szerint a PFS-ben megfigyelt előny akár a teljes túlélésre (OS) gyakorolt kedvező hatást is jelezheti. A Téf megjegyzi, hogy – hasonlóan a KEYNOTE-177 vizsgálatához – a cross-over lehetősége torzíthatja a jövőbeni OS eredményeket. A KEYNOTE-177 vizsgálatban a betegek jelentős része a kemoterápiás karról áttért immunterápiára, ami miatt a teljes túlélésben végül nem volt kimutatható statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési kar között.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező 30 éves időtávon kalkulált. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

A NIV+IPI terápia és a pembrolizumab tekintetében direkt összehasonlító eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált indirekt vizsgálat alapján határozta meg.

A jelenlegi egészséggazdaságtani irányelv a bértámogatás bevonását csak, mint scenárió elemzés javasolja. Bevonása az alapeseti elemzésbe kerülendő.

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.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC 2025.04.21-ei állásfoglalása alapján a kérelem elbírálása folyamatban van a kérelmezett indikációban.

Az ír NCPE 2025.02.14-ei állásfoglalása alapján nem javasolja a készítmény teljes HTA értékelését a kérelemben szereplő áron.

A 2025.05.28-án kelt angol NICE közlemény alapján a nivolumab és ipilimumab kombinációját javasolják a társadalombiztosítási támogatásba való befogadásra a kérelmezett indikációban.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint nivolumab+ipilimumab hatóanyagok jelentős mértékű klinikai többletelőnyt nyújtanak a kemoterápia±bevacizumab/cetuximab komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt közepes evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint a nivolumab+ipilimumab terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a pembrolizumab terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PFS végponton. Ezt alacsony 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.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a nivolumab + ipilimumab terápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a kemoterápia komparátorral szemben, míg költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített a pembrolizumab komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján mindkét esetben megalapozottnak tekinthető. A NIVO+IPI terápia társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.