



**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](mailto: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/80/25)

NNGYK

Technológia-értékelő Főosztály

# 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 a következő, új, **létesítésre javasolt indikációban**:

*„A monoterápiában alkalmazott nivolumab a IIB vagy IIC stádiumú melanomában szenvedő, teljes tumor-reszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére javallott.”*

A készítmény hatóanyaga, az **L01FF01 (L01XC17)** ATC-kódú **nivolumab**, mely jelenleg normatív 0% és tételes (7/b15., 8/a7, 8/b, 8/d4, 8/d6, 8/f1, 8/g, **14, 14/a**) kategóriában támogatott.

Az **Opdivo 10mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x4 ml injekciós üvegben** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallatok találhatók melanoma, nem kissejtes tüdőrák, malignus pleuralis mesothelioma, vesesejtes carcinoma, klasszikus Hodgkin-lymphoma, fej-nyaki laphámsejtes carcinoma, urothelialis carcinoma, colorectalis carcinoma, nyelőcső laphámsejtes carcinómája, valamint hepatocellularis carcinoma indikációra vonatkozólag. A melanoma indikációban a terápiás javallat a következő:

### „Melanoma

*A monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek, valamint 12 éves vagy annál idősebb serdülők 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 alkalmazott OPDIVO a IIB vagy IIC stádiumú, vagy a nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek, valamint 12 éves vagy annál idősebb serdülők adjuváns kezelésére javallott.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

### 1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	A monoterápiában alkalmazott nivolumab a IIB vagy IIC stádiumú melanomában szenvedő, teljes tumor-reszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére.	Nivolumab.	Obszerváció.  Pembrolizumab.	RFS, DFS, OS, biztonságosság, életminőség.
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	A vizsgálatban 12 évnél idősebb, önellátó (ECOG 0 vagy 1), melanomával korábban nem kezelt olyan	480 mg nivolumab intravénás	Placebo.	RFS, DFS, PFS2, OS, biztonságosság, életminőség.

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
<b>CheckMate-76K</b>  Fázis III, randomizált, kettős-vak  Várható befejezés: 2027. június	beteg vehetett részt, akinél sebészi eltávolítását követően kórszövetten által igazolt IIB/C stádiumú cutan melanomát diagnosztizáltak és a sentinel nyirokcsomóból származó biopszia negatívnak bizonyult.	kezelés vagy placebo		
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő  NMA (CheckMate-76K és Keynote-716 vizsgálatok alapján)	IIB vagy IIC stádiumú, teljes reszekción (R0) átesett melanomás felnőtt betegek.	Nivolumab 480 mg 4 hetente, maximum 12 hónapig.	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente, maximum 12 hónapig.	Gyógyszerköltségkülönbség.  (RFS, DMFS, OS, biztonságosság, életminőség)

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 kérelmezett indikációban a sebészi kezelést obszerváció követi, melyet a nemzetközi hatályos irányelvek jelenleg is elfogadhatónak tartanak. Az immunellenőrzőpont-gátló pembrolizumab és nivolumab kezelés szigorúan egyéni mérlegelést és beteggel történő részletes egyeztetést követően ajánlható. Emellett a klinikai vizsgálatokban történő részvétel ajánlott.

### 2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikáció kezelése a hazai szakirodalom szerint a sebészi kimetszést követő obszerváció alkalmazható, szisztémás kezelés rendszerszintű támogatás keretei közt jelenleg nem érhető el.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a pembrolizumab PD1-gátló kezelést választotta komparátor terápiának.

A Kérelmező komparátor-választása nem teljes körű és csupán az orvosszakmai irányelveknek megfelelő. A pembrolizumab rendszerszintű támogatásban jelenleg nem részesül. Az egészséggazdaságtani irányelvnek megfelelő, rendszerszinten támogatott terápia az obszerváció.

## 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

### 4.1. Relatív hatásosság

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát a Fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált CheckMate-76K vizsgálatban értékelik. A vizsgálat befejezése 2027. júniusában várható. A vizsgálatban 12 évnél idősebb, önellátó (ECOG 0 vagy 1), melanomával korábban nem kezelt olyan beteg vehetett részt, akinél sebészi eltávolítását követően kórszövetten által

igazolt IIB/C stádiumú cutan melanomát diagnosztizáltak és a sentinel nyirokcsomóból származó biopszia negatívnak bizonyult. Összesen 790 beteget randomizáltak (2:1 arányban), akik vagy 480 mg, intravénásan 30 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 4. héten ( $n = 526$ ) vagy placebót ( $n = 264$ ), legfeljebb 1 éven keresztül vagy a betegség kiújulásáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. Az elsődleges végpont a kiújulásmentes túlélés (Recurrence Free Survival – RFS) a betegség új első megjelenéséig, új melanoma megjelenéséig vagy halálig eltelt időben definiálva a kezdő dózist követő 32 hónap alatt. A másodlagos végpontok között volt a teljes túlélés (overall survival, OS) és a távoli metasztázismentes túlélés (distant metastasis-free survival, DMFS). A betegek kiindulási tulajdonságai kiegyensúlyozottak voltak, az átlagéletkor 59-60 év volt.

Az elsődleges, előre meghatározott, időközi elemzéskor (legalább 7,8 hónapos utánkövetés) az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a nivolumab-kezelés esetén a placebóval összehasonlítva (relatív házard = 0,42; 95%-os CI: 0,30; 0,59;  $p < 0,0001$ ). Az medián RFS eredmények nem kerültek publikálásra, az adatzárás idején nem érték el. Az alcsoport-elemzések RFS tekintetében konzisztensek voltak a teljes kezelni kívánt populáció eredményeivel. A teljes túlélésre vonatkozó adatok jelenleg nem elérhetők, azokat a forgalombahozatali engedély jogosultjának 2029.03.31.-ig szükséges benyújtania az engedélyező hatóság (EMA) számára. A nivolumab karon a leggyakoribb nem hormonrendszert érintő, immunmediált nem kívánatos esemény a bőrkiütés, hasmenés és colitis, hepatitis voltak. A hormonális rendszer tekintetében a hypothyreoidismus és thyreoiditis, hyperthyreoidismus és mellékvese-elégtelenség voltak. A kezelés abbahagyásához  $> 10\%$ -ban vezetett kezeléshez köthető nem kívánatos esemény. Ugyanakkor a betegek életminőségre vonatkozó felmérései alapján nem volt kimutatható klinikailag jelentős különbség a nivolumab és placebo között.

Jelenleg nem érhető el összehasonlító vizsgálat a pembrolizumab aktív komparátorral szemben. A Kérelmező egy saját készítésű, nem publikált, indirekt összehasonlító elemzésnek egy hálózatos metaanalízist (NMA) mutatott be a CheckMate-76K vizsgálatból származó egyéni betegadatainak és a pembrolizumab, a kérelmezett indikációban pivotális, Keynote-716 vizsgálatából származó aggregált adatainak felhasználásával. Tekintettel a vizsgálatok heterogenitására, a Kérelmező által a készítmények összehasonlítására választott módszer elfogadható.

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 elemzésben a CheckMate-76K és a pembrolizumab kérelmezett indikációban pivotális, Keynote-716 klinikai vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

#### 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

##### 5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a IIB vagy IIC stádiumú melanomában szenvedő, teljes reszekción átesett felnőtt betegek kezelésében alkalmazandó adjuváns nivolumab költség-hatékonyságát vizsgálta az adjuváns pembrolizumabbal szemben egy költség-minimalizációs elemzés keretében. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

## 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezések

A Kérelmező az elemzés típusának megfelelően azonos terápiás hatást feltételezett a komparátor terápiával. A Kérelmező által választott komparátor készítmény az adjuváns pembrolizumab.

A Kérelmező az adjuváns nivolumab terápiára vonatkozó hatásossági adatokat a CheckMate-76K klinikai vizsgálatból származtatta. Míg az adjuváns nivolumab és a komparátorként megjelölt adjuváns pembrolizumab relatív hatásosságát egy nem publikált hálózatos metaanalízis alapján határozta meg.

## 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elérhető evidenciák alapján az egészségnyereséget tekintve nincs szignifikáns különbség az adjuváns nivolumab és a komparátor adjuváns pembrolizumab tekintetében. A költségek összevetése alapján megállapítható, hogy a kérelmezett készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált költsége alacsonyabb, mint a komparátor készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált költsége. Az éves terápiás költség különbözete egy beteg esetén XXX Ft.

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján becsülte.

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 177 fő. Ez az alapján a bevonható betegek számát XXX – XXX – XXX– XXX főre becsülte a befogadást követő 4 évben.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az egy évre vonatkozó terápiás költségek kiszámításához a készítmények alkalmazási előírása szerinti dózisait vette figyelembe az adjuváns melanoma indikációra vonatkozóan.

A kérelmezett adjuváns nivolumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. 12 hónap alatt a 4 hetes adagolást figyelembe véve, összesen 13 db ciklus kerül beadásra. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége XXX Ft.

A komparátor adjuváns pembrolizumab termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az adjuváns pembrolizumabból a 12 hónap alatt a 3 hetes adagolást figyelembe véve, összesen 18 db ciklus kerül beadásra, vagy a 6 hetes adagolással 9 db ciklus kerül beadásra, melynek összköltsége XXX Ft.

### 6.3. Költségvetési hatás

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

A pembrolizumabbal összevetve a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft megtakarítást eredményez a befogadást követő 4 évben évente.

A figyelembe vett komparátor pembrolizumab esetében társadalombiztosítási befogadási eljárás van folyamatban a kérelmezett indikációban, így indokolt a kérelmezett készítmény

nettó költségvetési hatásának vizsgálata a jelenleg alkalmazott obszerváció leváltásának figyelembevételével is.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A nivolumab hatásosságát és biztonságosságát értékelő, folyamatban lévő vizsgálat teljes túlélésre vonatkozó adatai jelenleg nem érhetőek el. A korai (IIB-IIC. stádium) és késői, azaz kiújulás esetén megkezdett adjuváns kezelés közti hatáskülönbség azonban a teljes túlélés (OS) tekintetében egyelőre nem meghatározott.

A terápiás válasz előrejelzésében hasznos prediktív biomarker jelenleg nem ismert. A tumort infiltráló lymphocyták (TIL) jelenléte ígéretesnek tűnik, a melanómákra jellemző tumormutációs terhelés (TMB) klinikai alkalmazását célzó stratégiák kidolgozása pedig folyamatban van.

Jelenleg nem érhető el direkt összehasonlítás a nivolumab és pembrolizumab immunellenőrzőpont-kezelést illetően. A relatív hatásosság bemutatására a Kérelmező egy non-inferioritást igazoló, hálózatos metaanalízist (NMA) készített, így a klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható.

### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az adjuváns nivolumab-terápia és az adjuváns pembrolizumab-terápia tekintetében direkt összehasonlító eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált, hálózatos metaanalízis alapján határozta meg.

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

A pembrolizumab rendszerszintű támogatásban jelenleg nem részesül. Az egészséggazdaságtani irányelvnek megfelelő, rendszerszinten támogatott terápia az obszerváció.

## 8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC technológia-értékelő testület 2024.05.29.-én kelt állásfoglalása alapján a nivolumab monoterápia támogatását a kérelmezett indikációban feltételekkel javasolja.

A francia HAS technológia-értékelő testület 2024.01.10.-én közzétett állásfoglalása szerint a kérelmezett indikációban a nivolumab klinikai előnye jelentős minor hozzáadott értékkel.

A német IQWiG technológia-értékelő testület 2024. 03.21.-én publikált értékelése alapján felnőttek esetén állapított meg utalást minor hozzáadott előnyre, 12 évnél idősebb serdülők esetében nem írtak le.

## 9. Konklúzió

A CheckMate-76K vizsgálaton alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint a nivolumab jelentős mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a placebo komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető kiújulásmentes túlélés (RFS-ráta) végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

Bár az ESMO klinikai vizsgálatok eredményeinek osztályozó rendszere (ESMO MCBS Scorecards) kuratívnek minősíti a nivolumab kezelést a CheckMate-76K vizsgálat RFS-re vonatkozó eredményei alapján, valamennyi hatályos irányelv szigorúan egyéni mérlegelést követően ajánlja az immunellenőrzőpont-gátló kezeléseket a kérelmezett indikációban. A korai (IIB-IIC. stádium) és késői, azaz kiújulás esetén megkezdett adjuváns kezelés közti hatáskülönbség ugyanis a teljes túlélés (OS) tekintetében egyelőre nem meghatározott. A terápiás válasz kialakulására hasznos prediktív biomarker jelenleg nem ismert. Közfinanszírozási szempontból egyértelmű, jól körülhatárolható célpopuláció jelen ismeretek szerint a kérelmezett indikáción belül nem határolható be, melyben kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az adjuváns nivolumab alkalmazásával költségmegtakarítás számszerűsített az adjuváns pembrolizumab komparátorral szemben. Az adjuváns nivolumab társadalombiztosítási támogatásba vétele a jelenleg alkalmazott obszerváció figyelembevételével többletkiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a CheckMate-76K és Keynote-716 vizsgálat teljes túlélés (OS) végponton elért eredményeinek megjelenésekor.