

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

Az **Opdivo 10 mg/ml por koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1 x 4 ml injekciós üvegben** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele új indikációban. A kérelem a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolású támogatását kéri új indikációs ponton:

A létesítésre javasolt indikáció:

„A nivolumab ipilimumabbal kombinálva az intermedier/rossz prognózisú, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére.”

A készítmény hatóanyaga, a **L01XC17** ATC-kódú **nivolumab** jelenleg tételes elszámolás szerint támogatott a következő indikációkban:

- nem kissejtes tüdőrák (9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 8/a7. pont),
- előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére felnőtteknél (9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 8/g. pont),
- előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére (9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 14. pont).

Az Opdivo alkalmazási előírásában szereplő releváns terápiás javallat a következő:

„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 carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A jelenleg hatályos hazai finanszírozási protokoll alapján a vesesejtes carcinomában szenvedő, jó vagy közepes prognózisú betegek elsővonalon cytokin (interferon-alfa-2) vagy protein-kináz inhibitor (sunitinib vagy pazopanib) terápiákban részesülhetnek az indikációban. Rossz prognózisú betegek számára a protokoll a szintén protein-kináz inhibitor temsirolimus alkalmazását írja elő.

A 2019.12.31-ig érvényben lévő, vesedaganatok ellátásáról szóló egészségügyi szakmai irányelv ajánlásai alapján jó és közepes prognózisú daganat esetén elsővonalon bevacizumab+interferon, illetve sunitinib és pazopanib alkalmazható. További terápiás alternatíva lehet a sorafenib+nagy dózisú interleukin. Rossz prognózis esetén elsődleges kezelési lehetőség a temsirolimus, ugyanakkor bizonyos esetekben felmerül a sunitinib és sorafenib terápia lehetősége is.

A nemzetközi irányelvek ajánlásai alapján az előrehaladott stádiumú vesesejtes carcinomában szenvedő, intermedier vagy rossz prognózisú betegek számára elsővonalon a pembrolizumab+axitinib, illetve nivolumab+ipilimumab kombinációs terápiák alkalmazása preferált. További terápiás alternatívák a cabozantinib, sunitinib, pazopanib, tivozanib, bevacizumab+interferon.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elsődleges komparátorként a sunitinib, másodlagos komparátorként a pazopanib terápiákat jelölte meg.

TéF megjegyzés:

A hatályos finanszírozási protokoll alapján a temsirolimus alkalmazható terápia a rossz prognózisú betegcsoportban, ugyanakkor a szakmai kollégium korábbi állásfoglalásában kijelentette, hogy a temsirolimust nem alkalmazzák rutinszerűen az indikációban.

A komparátorválasztás megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

A CheckMate 214 egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos (sunitinib) fázis III-as klinikai vizsgálat, melyet előzőleg nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus, világossejtes komponenssel rendelkező, vesesejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek körében végeztek. A vizsgálatba összesen 1096 főt vontak be, akiket 1:1 arányban randomizáltak a nivolumab+ipilimumab vagy sunitinib kezelési karokra. A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül vettek részt. A vizsgálat közös elsődleges hatásossági végpontjai (kompozit végpont) a független radiológiai értékelő bizottság (IRRC) által meghatározott teljes túlélés (OS), objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) voltak. Az első adatzáráskor a minimális utánkövetési idő 17,5 hónap (medián 25,2 hónap) volt, ugyanakkor elérhetőek hosszabb követési idő mellett kapott eredmények is, melyeket az 1. táblázat mutat be.

**1. táblázat: Az elsődleges hatásossági végpontok eredményei a CheckMate 214 vizsgálatban (intermedier/rossz prognózisú betegek)**

Minimum követés		OS		PFS		ORR	
		Nivo+Ipi	Sun	Nivo+Ipi	Sun	Nivo+Ipi	Sun
17,5 hónap	Medián, hónap (95% CI)	NR (28,2- NE)	NR (NE) (22,1-NE)	11,6 (8,7-15,5)	8,4 (7,0-10,8)	42%	27%
	HR	0,63 (99,8% CI, 0,44–0,89) P < 0,001		0,82 (99,1% CI, 0,64-1,05) p=0,03		P < 0,0001	
30 hónap	Medián, hónap (95% CI)	NR (35,6–NE)	26,6 (22,1–33,4)	8,2 (6,9-10)	8,3 (7,0-8,8)	42%	29%
	HR (95% CI)	0,66 (0,54–0,80) P < 0,0001		0,77 (0,65-0,90) P < 0,0001		P < 0,0001	
42 hónap	Medián, hónap (95% CI)	47,0 (35,6–NE)	26,6 (22,1–33,5)	11,6 (8,4-15,5)	8,3 (7,0-10,8)	42,1%	26,3%
	HR (95% CI)	0,66 (0,55–0,80) P < 0,0001		0,75 (0,62-0,90) P = 0,0015		P < 0,0001	

Minimális 30 hónapos utánkövetési idő mellett a mellékhatások előfordulása hasonló volt a két karon. A nivolumab+ipilimumab karon a betegek 94%-a, míg a sunitinib karon 97%-a jelentett mellékhatást.

A nivolumab+ipilimumab kombináció és a másodlagos komparátor pazopanib relatív hatásosságára vonatkozó adatok egy nem publikált metaanalízisből (NMA) származnak.

4.1. Orvosszakmai evidenciák értékelése

A nivolumab+ipilimumab kombináció hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos (sunitinib), fázis III-as klinikai vizsgálatban értékelték.

Az ESMO 2020. február 27-én publikálta a vesesejtes carcinoma kezelésére vonatkozó frissített ajánlásait. A CheckMate 214 vizsgálat alapján a szervezet első választandó kezelésként javasolja a nivolumab+ipilimumab kombinációt intermedier vagy rossz prognózisú betegek számára. [I/A]

Az NCCN legfrissebb irányelvében (v1.2021 – 2020. július 15.) a rendelkezésre álló evidenciák alapján 1-es kategóriájú ajánlással, elsővonalban preferált terápiaként javasolja a nivolumab+ipilimumab kombináció alkalmazását intermedier vagy rossz prognózisú betegek számára.

Az EAU 2020-ban frissített irányelvében „erős” ajánlással javasolj a nivolumab+ipilimumab kombináció alkalmazását intermedier vagy rossz prognózisú betegek számára.

4.2. Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

Direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó eredmények kizárólag sunitinib-kezeléssel szemben állnak rendelkezésre.

A CheckMate 214 vizsgálat teljes túlélési adatai éretlenek.

A bemutatott hálózatos metaanalízis limitációi:

- az elemzésbe bevont, pazopanibot sunitinibbel összehasonlító COMPARZ vizsgálatba (Motzer et al, 2013) jó és intermedier prognózisú betegeket vontak be, ebből kifolyólag a PFS-re vonatkozó információk limitáltak az elemzés szempontjából releváns betegkörben,
- az intermedier és rossz prognózisú betegcsoportok definiálása eltérő volt, mivel a CheckMate 214 vizsgálatban IMDC, míg a többi bevont vizsgálatban az MSKCC értékelő skálát alkalmazták.

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 az ipilimumabbal kombinált nivolumabot alapesetben a sunitinib monoterápiával, kiegészítő elemzésben a pazopanib komparátorral hasonlítja össze a Kérelmező. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés heti ciklusokban 40 éves időtávval számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab, valamint a sunitinib monoterápia hatásosságára, mellékhatásokra és a kezelés időtartamára vonatkozó adatok a CheckMate 214 klinikai vizsgálatból származnak, melyen a megfigyelési időn túli kimenetek extrapolációja is alapul. A pazopanib komparátor hatásossági paramétereit közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában a COMPARZ klinikai vizsgálat adatainak felhasználásával, hálózatos metaanalízis (NMA) elvégzésével határozták meg. Az általános populáció túlélési statisztikai szekunder adatforrásból, a hasznossági adatok alapesetben a CheckMate 214 vizsgálatból származnak, a pazopanib komparátor esetén a NICE pazopanibra vonatkozó technológia-értékeléséből.

Az egységköltségeket és erőforrás-felhasználást hazai, finanszírozói adatforrásokból, illetve hazai gyakorlat alapján becsülték.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében 40 éves időtávon 1,34 QALY többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a sunitinib terápiával szemben, illetve 1,68 QALY többlet-egészségnyereséget és XXX Ft többletköltséget a pazopanib terápiával szemben. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab inkrementális költség-hatékonysági rátája alapesetben XXX Ft/QALY, mely valamivel az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt van. Az ICER értéke a pazopanib terápiával összehasonlítva XXX Ft/QALY, a rendelkezésre álló adatok alapján az ipilimumabbal kombinált nivolumab költséghatékony terápiának tekinthető a pazopanib kezeléssel összehasonlítva. Mindkét elemzés esetén az ipilimumabbal kombinált nivolumab által elért többlet-egészségnyereség forrása a progressziómentes állapotban eltöltött idő, a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A CheckMate 214 klinikai vizsgálatban az utánkövetési idő legalább 30 hónap volt, a medián PFS 1 évnél rövidebb (ipilimumabbal kombinált nivolumab esetén 8,2 hónap, sunitinib esetén 8,3 hónap), ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 40 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

További bizonytalanságot jelent, hogy a kiegészítő elemzésben közvetlen összehasonlító vizsgálatok hiányában az elemzésbe bevont, illetve a modellben választható további kezelések hatásossági paraméterei indirekt összehasonlításból (hálózatos metaanalízisből) származnak. Továbbá a felhasznált vizsgálatokba különböző prognózisú betegcsoportokat vontak be, illetve a vizsgálatokban a közepes és rossz prognózisú betegek klasszifikációja eltérő módszerrel történt.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1.Becsült betegszám

A Kérelmező a várható betegszámot a Nemzeti Rákregiszter, a CheckMate 214 vizsgálat és az EMMI szakmai irányelvében megjelent adatokat alapul véve epidemiológiai megközelítést alkalmaz, mely alapján az ipilimumabbal kombinált nivolumab kezelésbe vonható betegszám a befogadást követő 3 évre 146, 160, 170 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésében az alkalmazási előírásban meghatározott dózist figyelembe véve a havi terápiás költség az ipilimumabbal kombinált nivolumab kezelés esetén XXX Ft, a sunitinib komparátor esetén XXX Ft, míg a pazopanib komparátor esetén XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a bruttó költségvetési hatás számítása során két scenáriót mutatott be. Az első scenárió az ipilimumabbal kombinált nivolumab kezelésbe vonható betegszámmal (146, 160 és 170 fő) számszerűsíti a terápia bruttó költségvetési hatását, mely a támogató döntést követő három évben XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft körül alakul. A második scenárió az elsővonalas terápiára alkalmas, teljes betegpopulációra (444, 470 és 498 fő) vonatkozó támogatás-kiáramlást számszerűsíti, mely az ipilimumabbal kombinált nivolumab befogadása esetén a döntést követő években várhatóan XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

A Kérelmező a támogató döntés nettó költségvetési hatását az elsővonalas terápiára alkalmas, teljes betegpopulációra vonatkozóan becsülte, mely közel XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE javasolja a gyógyszerkészítmény támogatását a Cancer Drugs Fund keretein belül, amennyiben a managed access megállapodás feltételei teljesülnek. Az SMC a „Patient Access Scheme” feltételeivel javasolja az ipilimumabbal kombinált nivolumab támogatását. A CADTH és az NCPE a költséghatékonyság javítása esetén támogatják a kombinációs terápiát. A G-BA szerint a kombinációs terápia magas hozzáadott értékkel bír, az IQWiG és az LBI-HTA értékelték az ipilimumabbal kombinált nivolumab kezelést. A HAS megkezdte a kombinációs terápia értékelését.

8. Konklúzió

Az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumab terápia hatásosságát és biztonságosságát értékelő, randomizált, kettős-vak, fázis III-as, direkt összehasonlító klinikai vizsgálat eredményei alapján a kombináció sunitinibbel szemben többletelőnnyel rendelkezik, amely a közelmúltban publikált, frissített eredmények alapján 42 hónapos utánkövetési idő mellett is fenntartott maradt. A másodlagos komparátor pazopanibbal szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredmények egy nem publikált metaanalízisből származnak, mely jelentős limitációkat hordoz.

A Kérelmező az ipilimumabbal kombinált nivolumab kezelés költséghatékonyságát alapesetben a sunitinib terápiával szemben vizsgálta, kiegészítő elemzésben a pazopanib kezelést tekintette komparátornak.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;
teiadmin@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A Kérelmező elemzése alapján az ipilimumabbal kombinált nivolumab terápia a sunitinib és a pazopanib komparátorokkal szemben a rendelkezésre álló adatok alapján költséghatékonyak tekinthető. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab befogadása esetén jelentős költségvetési kiáramlás várható.

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

- a komparátor terápiákra vonatkozóan támogatásvolumen-szerződések vannak érvényben, a ténylegesen előálló árszintek a finanszírozó számára ismertek,
- a kiegészítő elemzésbe bevont komparátorral végzett direkt összehasonlító vizsgálatok hiánya, valamint az indirekt elemzésbe bevont vizsgálatok közötti eltérések.