

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Opdivo 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz 1×4 ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton:

*„Nyelőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus,  $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes carcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére, fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban.”*

A készítmény hatóanyaga, az **L01FF01** (korábban L01XC17) ATC-kódú **nivolumab**, mely jelenleg támogatott az alábbi **tételes** támogatási pontokon:

- **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 progrediáltak.
- **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.

Az Opdivo alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

*A nyelvőcső laphámsejtes carcinómája (oesophageal squamous cell carcinoma – OSCC)*

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

*A fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban adott OPDIVO a nyelvőcső 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.*

Az **Opdivo** alkalmazási előírásában szereplő további terápiás javallatok: melanoma, melanoma adjuváns kezelése, nem kissejtes tüdőcarcinoma, malignus pleuralis mesothelioma, vesesejtes carcinoma, klasszikus Hodgkin-lymphoma, fej–nyaki laphámsejtes carcinoma, urothelialis carcinoma, urothelialis carcinoma adjuváns kezelése, mismatch repair deficiens vagy magas mikroszatellita-instabilitású colorectalis carcinoma, a nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának adjuváns kezelése, a gyomor, a gastroesophagealis junkció vagy a nyelőcső adenocarcinómája. A javallatokat részletesen a „Mellékletek” fejezet tartalmazza.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

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

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Nyelőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére, fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban	Nivolumab plusz kemoterápia: 240 mg nivolumab minden 2. héten, maximum 2 évig plusz 1000 mg/m <sup>2</sup> fluorouracil 5 egymást követő nap és 75 mg/m <sup>2</sup> ciszplatin minden 4. héten (a 7929 CDDP+5FU/B kemoterápiás protokollnak megfelelően)	1000 mg/m <sup>2</sup> fluorouracil 5 egymást követő nap és 75 mg/m <sup>2</sup> ciszplatin minden 4. héten (a 7929 CDDP+5FU/B kemoterápiás protokollnak megfelelően)	OS, PFS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Kérelmezett indikációval megegyezik (CheckMate 648 vizsgálat populációja)	Nivolumab 2 hetente iv. 240 mg legfeljebb 2 évig + kemoterápia 4 hetes ciklusokban (fluorouracil iv. 800 mg/m <sup>2</sup> 1-5.nap; ciszplatin iv. 80 mg/m <sup>2</sup> 1. nap)	Kemoterápia 4 hetes ciklusokban (fluorouracil iv. 800 mg/m <sup>2</sup> 1-5.nap; ciszplatin iv. 80 mg/m <sup>2</sup> 1. nap)	OS, PFS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérelmezett indikációval megegyezik	Kérelmezett indikációval megegyezik	Kérelmezett indikációval megegyezik	OS, PFS (QALY)

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 nemzetközi irányelvek nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus nyelőcső laphámrák első vonalbeli kezelésekként kemoterápia + immunoterápia kombinációt javasolnak. PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  esetén nivolumab + fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált

kemoterápia vagy nivolumab + ipilimumab, PD-L1 CPS  $\geq 10$  esetén pembrolizumab + fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápia adható (az FDA a pembrolizumab + kemoterápia kezelést PD-L1 státusztól függetlenül, az EMA PD-L1 CPS  $\geq 10$  esetén engedélyezte). Alacsony PD-L1 expresszió esetén platina- és fluoropirimidin-tartalmú kettős kombinációs kezelés javasolható. Az immunoterápiát nem tartalmazó standard kemoterápiás kezelés nyelőcsőrákban általában a ciszplatin + fluorouracil.

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

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott immunoterápia nem érhető el.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab és nivolumab egyedi méltányosság keretében érhető el a tételes kassza terhére.

Hazánkban nyelőcsődaganat indikációban ciszplatin, carboplatin, fluorouracil, doxorubicin, bleomycin, vincristin, epirubicin, metotrexát, kalcium-folinát és dexrazoxan tartalmú kemoterápiás kezelések érhetőek el támogatottan.

**A TéF kiemeli**, hogy a támogatással bíró kemoterápiás protokollok fluorouracil, carboplatin, doxorubicin, epirubicin, metotrexát és dexrazoxan komponensei indikáción túli alkalmazásnak számítanak, OGYÉI engedélyhez kötöttek.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a kemoterápia kezelés (1000 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil 5 egymást követő nap és 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatin minden 4. héten - a 7929 CDDP+5FU/B kemoterápiás protokollnak megfelelően) a komparátor terápia.

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

**A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a CDDP+5FU/B protokollban a ciszplatin és fluorouracil dózisa eltér a pivotális klinikai vizsgálatban alkalmazottakétól.

A Kérelmező a kasszahatás elemzésben komparátorként a CDDP+5FU/B (91%), CX (5%), FOLFOX-4 (2%), XELOX (1%), pembrolizumab+CDDP+5FU/B terápiákkal számol. **A TéF kiemeli**, hogy a FOLFOX-4, CX és XELOX kemoterápiás protokollok jelenleg nem támogatottak nyelőcsődaganat indikációban, ugyanakkor OGYÉI off-label engedéllyel alkalmazásra kerültek az adott indikációban.

**A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a komparátorként megjelölt CDDP+5-FU/B protokoll fluorouracil komponense, továbbá a kasszahatás elemzésben feltüntetett XELOX és FOLFOX-4 protokollok oxaliplatin komponense, a XELOX és CX protokollok capecitabine komponense szerepel az OGYÉI a kontingens engedélyt kapott készítményeinek listáján 2022-ben.

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

### 4.1. Hatásosság

A kezelés nem kuratív, a betegség progresszióját lassítja, a betegek túlélését hosszabbítja.

A nivolumab hatásosságát és biztonságosságát nyelőcső nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus laphámsejtes karcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezeléseként, fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban a CheckMate 648 vizsgálat során elemezték, mely egy randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III. vizsgálat. A vizsgálatban  $n=970$ , korábban nem kezelt felnőtt beteg vett részt, akik 1:1:1 arányban kerültek a nivolumab + kemoterápia ( $n=321$ ), nivolumab + ipilimumab ( $n=325$ ) és kemoterápia (fluorouracil + ciszplatin;  $n=324$ ) karokra. A nivolumab kombinációs kezeléseket a betegség progressziója után is folytathatták a betegek, ha tolerálták, és a vizsgáló orvos úgy ítélte, hogy klinikai hasznuk származik belőle. Nivolumab terápiában a betegek legfeljebb 2 évig részesültek. A minimum követési idő 13 hónap volt. A primer végpontok a teljes túlélés (OS) illetve a progressziómentes túlélés (PFS) voltak, melyeket hierarchikusan teszteltek először a  $PD-L1 \geq 1\%$  csoportban, majd a teljes populációban. A vizsgálat másodlagos végpontja az objektív válaszadók aránya (ORR) volt.

*Eredmények a nivolumab + kemoterápia vs. kemoterápia kezelésekre vonatkozóan:* A median OS 15,4 vs. 9,1 hónap volt a nivo+kemo vs. kemo karokon a  $PD-L1 \geq 1\%$  csoportban (OS HR: 0,54; 99,5% CI: 0,37-0,80;  $p < 0,001$ ), amely 46%-kal alacsonyabb halálozás kockázatot jelent a nivo+kemo terápia javára. Azon betegek százalékos aránya, akik 12 hónap elteltével életben voltak 58%, illetve 37% volt. A median OS a teljes populációban 13,2 vs. 10,7 hónapnak bizonyult (HR: 0,74; 99,1% CI: 0,58-0,96;  $p = 0,002$ ). A median PFS a  $PD-L1 \geq 1\%$  csoportban 6,9 vs. 4,4 hónap volt (PFS HR: 0,65; 98,5% CI: 0,46-0,92;  $p = 0,002$ ), a teljes populációban azonban nem érte el az előre meghatározott 0,015 szignifikancia határt (5,8 vs. 5,6 hónap; HR: 0,81; 98,5% CI: 0,64-1,04;  $p = 0,04$ ). Az ORR a  $PD-L1 \geq 1\%$  csoportban 53% vs. 20% volt, a teljes populációban 47% vs. 27%. A medián válaszidőtartam (DOR) 8,4 vs. 5,7 hónap volt a  $PD-L1 \geq 1\%$  csoportban, és 8,2 vs. 7,1 hónap a teljes populációban. Teljes válasz a betegek 16% vs. 5%-ában volt megfigyelhető a  $PD-L1 \geq 1\%$  csoportban és 13% vs. 6%-ában a teljes populációban.

A kezelés medián időtartama 5,7 hónap volt a nivo+kemo karon, valamint 3,4 hónap az önmagában adott kemoterápia esetén. A kezeléssel összefüggő súlyos fokozatú mellékhatások előfordulása (grade 3-4) 47% volt nivolumab + kemoterápia mellett és 36% csak kemoterápia esetén. Kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény 24% vs. 16%-ban fordult elő. A legtöbb kezeléssel összefüggő immunológiai nemkívánatos esemény 1. vagy 2. fokozatú volt; 3. vagy 4. fokozat a betegek legfeljebb 6%-ában fordult. Az életminőség megtartottnak minősíthető a kezelések során.

#### 4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a CheckMate 648 pivotális vizsgálatból származnak.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám 6-7 beteg a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 49 beteget figyelembe véve a negyedik év végére 7,37 haláleset elkerülésével járhat a komparátor technológiához viszonyítva.

#### 4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A hatásossági, hasznossági adatok a komparátorral közvetlenül összehasonlító, CheckMate 648 klinikai vizsgálatból származnak. A követő terápiák, valamint azok megoszlása a beadványhoz készült hazai szakmai kérdőív alapján került meghatározásra.

## 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

### 2. táblázat: A nivolumab gyógyszerkészítményeinek modellben szereplő költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Heti terápiás költség
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×4 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×10 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

### 3. táblázat: A nivolumab gyógyszerkészítményeinek költségei a publikus gyógyszertervezés alapján

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Heti terápiás költség
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×4 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×10 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	
Opdivo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 1×24 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	

Forrás: TÉF saját szerkesztés (PUPHA 2022. október)

### 4. táblázat: Kemoterápia költségei

Terápia	Protokoll időtartama	Gyakoriság	Dózisköltség	Heti terápiás költség
Kemoterápia, CDDP+5FU/B protokoll szerint	5 nap	28	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

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

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban adott nivolumab terápia alapesetben fluoropirimidin- és platinaalapú kemoterápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 20 éves időtávval számol, mely a betegkör életkorát (65 év) is figyelembe véve meghaladja az élethosszig tartó időtávot.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, CheckMate 648 pivotális vizsgálat mintáját alapul véve készítették el azon betegek alcsoportjára, akiknél a tumorsejt PD-L1 expressziója 1% vagy több, valamint a vizsgálat teljes populációjára külön-külön.

### 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a CheckMate 648 pivotális vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból, 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 fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban adott nivolumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a nivolumab+kemoterápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A nivolumab+kemoterápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotban eltöltött idő, valamint a teljes túlélés; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a nivolumab gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke 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+kemoterápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére (figyelembe véve az évente XXX %, XXX %, XXX % és XXX %-os várható piaci részesedést) 24, 32, 41 és 49 főre tehető.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a nivolumab XXX Ft; XXX Ft és XXX Ft -os listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft; XXX Ft és XXX Ft, heti kúra költsége az összes ciklusban XXX Ft. A kemoterápia heti költsége XXX Ft. A CheckMate 648 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor kemoterápia esetén XXX Ft az első évben várható terápiás költség. A pembrolizumab+kemoterápia esetén a pembrolizumab kezelési költsége az első évben XXX Ft. A nivolumab+ kemoterápia gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

### 6.3. Költségvetési hatás

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

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátornak választott, hazai gyakorlatban alkalmazott és támogatott CDDP+5FU/B protokollban a ciszplatin és fluorouracil dózisa eltér a klinikai vizsgálatban alkalmazottakétól.

Az OGYÉI/2464-2/2023 iktatószámú NEAK adatkérés alapján C15\* (Nyelőcső rosszindulatú daganata) indikációban első vonali kezelésként több beteg részesült CDDP+5FU kezelési protokollban (2019-től 2022-ig évente 59-44-48-35 beteg), mint a komparátorként választott CDDP+5FU/B protokollban (évente kevesebb, mint 10 beteg), ugyanakkor a hisztológiai típus szerint megoszlásról (adenokarcinóma vs. laphámrák) nem rendelkezünk információval.

A támogatással bíró kemoterápiás protokollok fluorouracil, carboplatin, doxorubicin, epirubicin, metotrexát és dexrazoxan komponensei indikáción túli alkalmazásnak számítanak, OGYÉI engedélyhez kötöttek.

A CDDP+5-FU/B protokoll fluorouracil komponense, továbbá a kasszahatás elemzésben feltüntetett XELOX és FOLFOX-4 protokollok oxaliplatin komponense, a XELOX és CX protokollok capecitabine komponense szerepel az OGYÉI a kontingens engedélyt kapott készítményeinek listáján 2022-ben.

A CheckMate 648 klinikai vizsgálatban a nivolumabot ciszplatin+fluorouracil kemoterápiákkal kombinációban alkalmazták, ugyanakkor az alkalmazási előírás a kemoterápiákra vonatkozóan tágabb körű indikációt tartalmaz (fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban).

A klinikai vizsgálatban a nivolumab alkalmazása a betegség progresszióját követően is megengedett volt (összesen legfeljebb 24 hónapig), ugyanakkor az alkalmazási előirat alapján a nivolumab kombinációs kezelés progresszióig, toxicitásig vagy legfeljebb 24 hónapig megengedett, így fennáll a lehetősége, hogy amennyiben a hazai gyakorlatnak megfelelően csak progresszióig vagy tűrhetetlen toxicitásig történik a kezelés, a terápia tényleges OS előnye a terápiás gyakorlatban kisebb lehet, mint ami a klinikai vizsgálatban volt megfigyelhető, a poszt-progressziós kezelés hatása nem becsülhető.

A CheckMate 648 klinikai vizsgálat nyílt elrendezése az életminőségi adatokat korlátozottan teszi felhasználhatóvá, továbbá a vizsgálati karokon a kezelés medián időtartamaiból adódó különbségek miatt az obszervációs periódusok sem egyeznek a két vizsgálati csoportban.

A klinikai vizsgálatban részt vevő betegek 70%-a ázsiai etnikumú volt, kérdéses, hogy a klinikai előny milyen mértékben általánosítható a magyar betegekre. Kezdetben a vizsgálat régió szerinti rétegzése volt tervezett, azonban az alacsony esetszám miatt ez végül nem történt meg.

A nivolumab a nyelőcsőrák kezelési algoritmusában elfoglalt helye nem kiforrott, az alkalmazási előírás alapján a készítmény korábbi fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápia után történő alkalmazása is engedélyezett monoterápiában (jelenleg nem támogatott), engedélyezett továbbá első vonalbeli kezelésként ipilimumabbal kombinációban (jelenleg szintén nem támogatott), és klinikai vizsgálatok folynak reszekábilis nyelőcsőrák esetén a neoadjuváns és adjuváns alkalmazással is.

A pembrolizumab+kemoterápia és a nivolumab+kemoterápiás kezelések korlátozottan összehasonlíthatók: a pembrolizumab esetben a teljes szövettani mintában nézik a PD-L1 expressziót (CPS, Combined Positive Score), míg a nivolumab esetében csak a tumorsejteken (TPS, Tumor Proportion Score), így a két pontszám alapján kiválasztott betegpopulációk nem összevethetők. Amennyiben hazánkban mindkét módszerrel mérésre kerül a PD-L1 expresszió, az orvosszakmai evidenciák alapján nem feltétlenül meghatározható, hogy a beteg melyik kezelésből profitál jobban.

### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Figyelembe véve a Magyarországon várható élettartamot, illetve a betegség rossz prognózisát, a 20 éves időtáv feltételezhetően túlbecsült.

Számszerűsíthető, azonban nem jelentős limitáció, hogy a kasszahatás elemzésben a pembrolizumabot is figyelembe vette a komparátorok, illetve a követő terápiák esetében, míg az egészség-gazdaságtani elemzésben ezt nem tette meg.

További számszerűsíthető, de nem jelentős limitáció, hogy a kemoterápiák esetében más dózisos kemoterápiás protokollt alkalmaz, mint a klinikai vizsgálatban, illetve, hogy nem ugyanazt a kemoterápiát/kemoterápiás csoportot alkalmazza az aktív, illetve a komparátor karokon.

További limitációként merül fel, a Kérelmező 2023. februárjában kérelmet nyújtott be, mely az OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz 1x4ml injekciós üvegben készítmény **áremelésére** irányul, melyben arról nyilatkozik a Kérelmező, hogy a korábban benyújtott, folyamatban lévő kérelmeket az áremelés nem érinti.

A modell nem veszi figyelembe a követő terápiák alkalmazásának életminőségre gyakorolt hatását. Azt feltételezték, hogy a későbbi kezelések csak a költségeket befolyásolják, de a szubszekvens terápiában részesülők hasznossági értéke eltérő lehet azoktól, akik nem részesültek utólagos kezelésben, különösen azért, mert a két karon különböző követő terápiákat alkalmaztak. Továbbá nem vették figyelembe, hogy a későbbi kezeléseknél milyen hatása lehet a teljes túlélésre. A limitáció hatása nem számszerűsíthető.

További limitáció, hogy azt feltételezték, hogy minden mellékhatás csak egyszer fordulhat elő a 20 éves időtávon.

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy** a nivolumab és az pembrolizumab esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek eredményeképp a nivolumab hatóanyag esetén előállt árszint megegyezik a PUPHA-ban szereplő publikus listaárral. A pembrolizumab esetében mind a bruttó mind pedig a nettó nagykereskedelmi árat figyelembe véve a keretmegállapodásban szereplő mg ár magasabb mint a 2022. októberi PUPHA-ban szereplő listaár alapján számított mg ár.



## 8. Nemzetközi kitekintés

A **HAS** javasolta a készítmény támogatását a kérelmezett indikációban, a kemoterápiákhoz viszonyított hozzáadott értékét mérsékeltnak (ASMR III, *modéré*) értékelték. Az **IQWiG** a kérelmezett indikációban az Opdivo hozzáadott értékének mértékét nem meghatározhatónak, majd az utólag benyújtott életminőségi adatok birtokában jelentősnek véleményezte. Az **NCPE** gyorsított eljárás keretében teljeskörű értékelés elvégzését javasolta. A **NICE**, **SMC**, **CADTH**, **ICER** irodák honlapján a kérelmezett indikációban értékelés nem volt azonosítható.

## 9. Konklúzió

A rendelkezésre álló klinikai evidenciák alapján a nivolumab ciszplatin + fluorouracil kemoterápiákkal kombinációban hatásosan alkalmazható a nyelőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus,  $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes karcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **nivolumab + kemoterápia közepes mértékű** (ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt a **kemoterápia komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **teljes túlélés végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a nivolumab+kemoterápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített kemoterápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a kemoterápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább **XXX** %-os árcsökkenés lehet szükséges a nivolumab+kemoterápia költséghatékonyának igazolásához. A nivolumab+kemoterápia társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.