

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 18. oktober 2024

ID2022_054: Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 03.07.2024 samt godkjent SPC for Opdualag. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

Opdualag, som er en fast dosekombinasjon av relatlimab og nivolumab, forventes å erstatte behandling med monoterapi PD-1 hemmer for de fleste pasienter (med PD-L1 uttrykk under 1 %) som i dag mottar dette. Norske medisinske fagekspertene forventer en mildere bivirkningsprofil med nivolumab/relatlimab sammenlignet med kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab, og nivolumab/relatlimab forventes derfor å erstatte eller forskyve nivolumab + ipilimumab for den andelen av pasientene som har PD-L1 ekspresjon under 1% og hvor man er i tvil om tolerabiliteten av kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab.

Effektdataene er i hovedsak basert på RELATIVITY-047, en fase II/III studie hvor nivolumab/relatlimab er sammenlignet med nivolumab monoterapi, og metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med relatlimab/nivolumab sammenlignes med nivolumab i monoterapi.

Godkjent indikasjon:

Opdualag er indisert til førstelinjebehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

Anbefalt dose for voksne og ungdom fra 12 års alder er:

480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Denne dosen er fastsatt for unge pasienter som veier minst 30 kg.



Behandling med Opdualag bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Metodevurderingen anslår at om lag 105 pasienter årlig er aktuelle for denne behandlingen.

Medisinske fagekspertene har gitt innspill om at i Norge vil de fleste pasienter behandles i maksimalt 2 år. Det er imidlertid ikke konsensus i det norske fagmiljøet om hva maksimal behandlingsvarighet med immunterapi bør være ved avansert melanom. Behandlingsstopp eller ikke etter 2 år har stor betydning for analyseresultatet. Behandling utover 2 år øker IKER i modellen mye. DMP har ikke tatt med behandlingsstopp i sin hovedanalyse. Usikkerheten som er tilknyttet behandlingsvarighet med behandlingsstopp etter maksimalt to år er belyst i scenarioanalyser.

Alvorlighetsgraden er beregnet til 9 QALYS, forutsatt startalder 67 år, og 12 QALYs dersom startalder er 61 år.

Innføring av metoden vil nødvendiggjøre rutinemessig testing av PD-L1 uttrykk for denne pasientgruppen, da dette er nødvendig for å selekttere pasienter som kan få behandling med nivolumab/relatlimab.

Pristilbud

BMS har 14.10.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
176657	Opdualag inf. kons. oppløsning 240mg/80 mg	100 209,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 2 612 594 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 480 mg/160 mg hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Opdualag er [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for nivolumab/relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi som vist i tabellen under. I hovedanalysen er startalder 61 år, og analysen inkluderer ikke behandlingsstopp etter to år. Ytterligere forutsetninger er beskrevet i metodevurderingsrapporten.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 773 922 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 14.10.2024 uten mva.	[redacted]

[redacted]

I scenarioanalyse 4, som iflg DMP bør tillegges vekt, er antatt norsk klinisk praksis i større grad hensyntatt (men uten at det relative effektestimater har latt seg justere). I dette scenarioet er maksimal behandlingsvarighet satt til to år, pasientenes utgangsalder er endret til 67 år, og påfølgende behandling er justert til en fordeling som er i tråd med antatt norsk klinisk praksis. I dette scenarioet er IKER hhv. 1 936 841 NOK/QALY med maksimalpriser og [redacted] med tilbudspriser. Endringen i IKER kommer hovedsakelig som følge av behandlingsstopp etter 2 år i dette



scenarioet. [REDACTED]

DMP har vurdert at nivolumab + ipilimumab også er en relevant komparator i tillegg til nivolumab monoterapi. Kapittel 5 i metodevurderingsrapporten belyser denne sammenligningen.

Årskostnaden for behandling med nivolumab + ipilimumab med gjeldende tilbudspriser er [REDACTED] første år og [REDACTED] påfølgende år med tilbudt RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 3 mg/kg ipilimumab og 1 mg/kg nivolumab hver 3. uke for de første fire dosene med påfølgende nivolumab monoterapi i henhold til SPC.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Tabellen under oppgir totale budsjettpåvirkninger i det femte budsjettåret. For detaljer og forutsetninger, se metodevurderingsrapporten:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	240 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 14.10.2024 inkl. mva.	[REDACTED]

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab/relatlimab blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.11.2024, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av nivolumab/relatlimab (Opdualag) i andre land

Sverige: TLV har nylig fullført metodevurdering, publisert 4. oktober 2024. «Den hälsoekonomiska bedömningen lämnas till NT-rådet för att användas som underlag för rekommendation till regionerna»¹.

Danmark: 13.12.2023: Medicinrådet anbefaler ikke nivolumab i kombination med relatlimab til behandling af voksne og unge PD-L1-negative patienter i alderen 12 år og ældre med fremskreden (non-resektabel eller metastatisk) modermærkekræft og ikke-aggressiv sygdom (defineret ved lav tumorbyrde og langsom sygdomsvækst). Populationen i studiet er ikke repræsentativ for den relevante patientpopulation, da det ikke er muligt at identificere subgruppen af patienter med ikke-aggressiv sygdom i studiet. Dette skyldes, at vurderingen af lav tumorbyrde og langsom tumorvækst er et klinisk skøn, og dermed ikke foretages ud fra målbare parametre. Det er ikke dokumenteret, at nivolumab i kombination med relatlimab øger overlevelsen sammenlignet med nivolumab som monoterapi, som er den behandling, disse patienter modtager i dag².

¹ <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2024-10-04-halsoekonomisk-bedomning-av-opdualag-vid-avancerat-melanom.html>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/nivolumab-plus-relatlimab-opdualag-modermaerkekraeft>



Skottland (SMC) 08.07.2024: Nivolumab, relatlimab (Opdualag®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents 12 years of age and older.³

England (NICE/NHS) 07.02.2024: Nivolumab–relatlimab is recommended as an option for untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma in people 12 years and over, only if⁴:

- nivolumab–relatlimab is stopped after 2 years of treatment, or earlier if the cancer progresses, and
- the company provides it according to the commercial arrangement

Oppsummering

Opdualag er en fast dosekombinasjon av relatlimab og nivolumab til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %. DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Med tilbudt pris er årskostnaden for Opdualag [REDACTED] RHF-AUP. IKER er beregnet til [REDACTED] og [REDACTED] i hhv. hovedanalysen og scenario 4. [REDACTED]. Budsjettkonsekvensene det femte året etter en evt. innføring er om lag [REDACTED] med tilbudt pris.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	19.06.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.10.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	126 dager hvorav 117 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-relatlimab-opdualag-full-smc2645/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta950/chapter/1-Recommendations>