

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	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 09. november 2023

ID2023_005: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 16.10.2023, hvor Legemiddelverket har vurdert kombinasjonen Opdivo og Yervoy sammen med to doser kjemoterapi mot dagens førstelinjebehandling, pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi ved aktuell indikasjon.

Statens legemiddelverk leverte i 2021 en metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner (ID2020_056). Beslutningsforum vedtok 21.06.2021 å ikke innføre metoden med begrunnelse i at det ikke var vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen var høyere. Foreliggende metode er basert på et forslag fra BMS om å vurdere subgruppen av pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft, som har PD L1-negativt plateepitelkarsinom.

Kombinasjonsbehandling med Opdivo og Yervoy er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjoner:

- Avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje (ID2015_053/ID2021_113)
- Tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (ID2018_006).

Kombinasjonen er i tillegg besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner:

- Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom (ID2020_112)
- I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon (ID2020_056)
- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde (ID2018_104)



Kombinasjonen er under vurdering til behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi (ID2020_103)

Pristilbud

Bristol Myers Squibb (BMS) har 24.10.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Opdivo	40 mg, 1 hetteglass	5 607,50 NOK	
Opdivo	100 mg, 1 hetteglass	13 957,40 NOK	
Opdivo	120 mg, 1 hetteglass	16 741,70 NOK	
Opdivo	240 mg, 1 hetteglass	33 447,10 NOK	
Yervoy	50 mg, 1 hetteglass	44 626,60 NOK	
Yervoy	200 mg, 1 hetteglass	178 397,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 647 981,95 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for (Opdivo og Yervoy) er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Årskostnaden er beregnet med dosering nivolumab 360mg iv. hver 3. uke og ipilimumab 1mg/kg iv. hver 6. uke i henhold til SPC. Prisene er beregnet for en standard pasient på 75kg og uten 'vial sharing'. Kostnader til kjemoterapi er ikke tatt med.

Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Kostnadssammenligning:

Legemiddelverket har sammenlignet behandlingen med den nåværende første behandlingslinje, Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi, for metastatisk PD-L1 negativ plateepitel NSCLC.

Keytruda har en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 347 538,29 NOK med maks AUP. Månedskostnaden er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering pembrolizumab 200mg iv. hver 3. uke i henhold til SPC. Kostnader til kjemoterapi er ikke tatt med.

Basert på tilgjengelig informasjon og utfordringer med å sammenligne på tvers av undergrupper i studier har det ikke vært mulig for legemiddelverket å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenliknet med dagens standardbehandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi hos pasienter med metastatisk PD-L1 negativ plateepitelkarsinom NSCLC.

Legemiddelverket skriver at de har mottatt innspill fra det medisinske fagmiljøet om at kombinasjonen nivolumab og ipilimumab er en behandling de ønsker at pasienter skal ha tilgang til og de mener at tilgjengelige effektdata er lovende sett i sammenheng med at pasienter i den aktuelle subgruppen responderer dårlig på dagens standardbehandling. Basert på studiedata og erfaring med kombinasjonen nivolumab/ipilimumab fra andre terapiområder er det ifølge fagekspertene forventet en langtidsoverlevelsesevinst for en andel av pasientene i aktuell subgruppe sammenliknet med behandling med pembrolizumab.



Budsjettkonsekvenser

Det er flere tilgjengelige innspill på antall pasienter som er aktuelle for metoden i norsk klinisk praksis, og disse varierer en del i sine estimater. I budsjettberegningene bruker Legemiddelverket 50 nye pasienter årlig, men understreker at dette er et svært usikkert anslag. Legemiddelverket legger gjennomsnittlig behandlingstid på 10 måneder til grunn. Dette resulterer i årlige budsjettvirkninger på [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandlingen innføres til bruk i spesialisthelsetjeneste av Beslutningsforum 11.12.2023 kan behandlingen tas i bruk umiddelbart.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i andre land

Sverige: Hele indikasjonen er innført 12.02.2021, dvs uavhengig av PD-L1 status og histologi¹.

Danmark: Innført til PD-L1-negative pasienter 16.06.2022².

«Medisinrådet anbefaler nivolumab i kombination med ipilimumab og begrenset kemoterapi som førstelinjehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til patienter med planocellulær lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %. (...) Medisinrådet vurderer, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med nuværende standardbehandling med platinbaseret kemoterapi (...) Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrenset kemoterapi er betydeligt dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medisinrådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.»

Skottland (SMC): Hele indikasjonen besluttet ikke innført 17.01.2022, dvs. uavhengig av PD-L1 status og histologi³.

«Nivolumab plus ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy significantly improved overall survival compared with platinum-based chemotherapy in patients with previously untreated stage IV or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.»

England (NICE/NHS): Hele indikasjonen besluttet ikke innført 08.09.2022, dvs. uavhengig av PD-L1 status og histologi⁴.

«The cost-effectiveness estimates for nivolumab combination compared with platinum-doublet chemotherapy, atezolizumab combination and pembrolizumab monotherapy are higher than what NICE considers an acceptable use of NHS resources. The cost-effectiveness estimates compared with pembrolizumab plus pemetrexed and platinum chemotherapy are uncertain because of problems with the analysis.»

¹ <https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3a702e2/1625118438067/Tecentriq-Keytruda-och-Opdivo-forsta-linjen-NSCLC-210212-INAKTUELL.pdf>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-og-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-nsclc>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2397/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta724/chapter/1-Recommendations>



Oppsummering

Hvis metoden innføres, vil nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi være et alternativ til dagens kombinasjonsbehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje metastatisk NSCLC for pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk < 1 %.

Basert på tilgjengelig informasjon er det ikke mulig for legemiddelverket å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenliknet med dagens standard behandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi for den aktuelle indikasjon.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennem Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	17.10.2023	Endelig rapport mottatt 31.10.23
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.10.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	24.10.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.11.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 8 dager i påvente av endelig metodevurdering. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	