

**Til:** Helse Nord RHF                      Fagdirektør   Geir Tollåli  
Helse Vest RHF                        Fagdirektør   Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF                    Fagdirektør   Jan Christian Frich  
Helse Midt-Norge RHF                Fagdirektør   Björn Gustafsson  
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

**Dato:** 12. mai 2021

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

### **ID2020\_056 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon**

#### **Bakgrunn**

Vi viser til rapport av Legemiddelverket datert 23.03.21. Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet av legemiddelet nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og platinabasert kjemoterapi i første linje til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.

- Pembrolizumab er innført for tilsvarende indikasjon for tre ulike pasientpopulasjoner, og benyttes som sammenligningsgrunnlag i metodevurderingen: pembrolizumab + platinum + pemetreksed for pasienter med ikke-plateepitel histologi og PD-L1 uttrykk < 50 %
- pembrolizumab + platinum + (nab-) paklitaxel for pasienter med plateepitel histologi og PD-L1 uttrykk < 50 %
- pembrolizumab monoterapi for pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 50 % uavhengig av histologi

Legemiddelverket har vurdert resultatene fra 3 indirekte sammenligninger. Resultatene fra disse sammenlikningene betegnes som heterogene og usikre.:

- For ikke-plateepitel histologi tyder sammenligningen på at pembrolizumab + platinumdublett gir signifikant bedre progresjonsfri overlevelse. Det er også en trend mot at pembrolizumab + platinumdublett gir bedret overlevelse for ikke-plateepitel histologi sammenlignet med nivolumab, ipilimumab og 2 sykler platinumdublett.
- For sammenligningen med pembrolizumab monoterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk over 50 % og med pembrolizumab og platinumdublett for pasienter med plateepitelkarsinom er det ingen åpenbare tegn på at det er klinisk relevante forskjeller i effekt.
- Sikkerhetsprofilen er relativt lik, med unntak av for pembrolizumab monoterapi der nivolumab + ipilimumab + 2 sykler platinumdublett kommer signifikant dårligere ut

Legemiddelverket oppsummerer dette: «Basert på resultatene fra de indirekte sammenlikningene kan ikke Legemiddelverket konkludere med likeverdighet med hensyn på effekt».



Legemiddelverket har, i samråd med norske klinikere anslått et mulig pasientgrunnlag på 0-50 pasienter årlig som kan være aktuelle for behandlingen, dersom den blir innført. På bakgrunn av en mer alvorlig bivirkningsprofil enn sammenligningsgrunnlaget vil det i hovedsak gjelde pasienter som er i god form, men med stor sykdomsbyrde. Sannsynligvis vil ikke pasienter over 75 være aktuelle, og kun til pasienter med ECOG 0-1.

### Pristilbud

BMS har 10.04.21 bekreftet at følgende priser ligger til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
479954	Opdivo hetteglass 10mg/ml (24ml)	32 145,80	
539385	Opdivo hetteglass 10mg/ml (4ml)	5 390,40	
579240	Opdivo hetteglass 10mg/ml (10 ml)	13 415,20	
199940	Yervoy hetteglass 5 mg/ml (40ml)	178 397,80	
597433	Yervoy hetteglass 5 mg/ml (10ml)	44626,60	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering av henholdsvis Opdivo+Yervoy hver tredje og sjette uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Opdivo+Yervoy er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Kostnader til to sykluser med kjemoterapi er ikke inkludert.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har kun vurdert relativ effekt, og det foreligger derfor verken IKER sammenlignet med behandling med pembrolizumab (som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi) eller ny beregning av alvorlighetsgrad.

Sykehusinnkjøp har oppsummert kostnadene til behandling under.

Kombinasjonsbehandlingen Opdivo+Yervoy+2 sykluser kjemoterapi [REDACTED] med pembrolizumab som monoterapi og/eller i kombinasjon med kjemoterapi. Kostnadene forbundet med kjemoterapi er ikke inkludert i denne sammenligningen ettersom dette er svært rimelig og kun i bruk i noen sykluser.

	Kostnad pr måned Kun legemiddelkostnader (LIS-AUP inkl mva)	Kostnad per måned m/infusjonskostnader
Opdivo+Yervoy	[REDACTED]	[REDACTED]
Keytruda som monoterapi	[REDACTED]	[REDACTED]
Keytruda som kombinasjonsterapi	[REDACTED]	[REDACTED]

I tabellen over er det tatt utgangspunkt i at restinnhold av anbrutte hetteglass av både nivolumab og ipilimumab kan administreres til andre pasienter. Dersom en regner med svinn, blir de månedlige legemiddelkostnadene for Opdivo + Yervoy [REDACTED] med LIS AUP inkl mva. Det er ikke aktuelt å beregne kostnader som inkluderer svinn for pembrolizumab.

Under forutsetning at kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab og platinabasert kjemoterapi har tilsvarende effekt som pembrolizumab og relevante kombinasjoner, vil nivolumab og ipilimumab være et kostnadseffektivt alternativ dersom behandlingens kostnader ikke er høyere enn behandling med pembrolizumab. Legemiddelverket har ikke kunnet konkludere med likeverdighet mht. effekt og sikkerhet. [REDACTED]



### Budsjettkonsekvenser

Dersom nivolumab + ipilimumab tas i bruk til aktuell indikasjon, vil dette medføre en merkostnad sammenlignet med pembrolizumab. Differansen er på om lag [redacted] pr måned (LIS AUP inkl mva). Klinikerne har estimert et mulig pasientanslag på mellom 0 og 50 pasienter hvilket vil bety en grovt beregnet budsjettkonsekvens på mellom [redacted] NOK i året (LIS AUP).

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab + ipilimumab i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi besluttes innført til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC uten EGFR eller ALK-mutasjon på møte i Beslutningsforum 21.06.2021, vil behandlingen kunne tas i bruk umiddelbart etter beslutning.

### Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi i andre land

Sverige: Metodevurdering planlagt hos [TLV](#).

NT-rådet har kommet med følgende [anbefaling](#): «NT-rådet bedömer, utifrån den nationella vårdprogramgruppens bedömning av behandlingseffekt och det nationellt upphandlade priset, att Opdivo i kombination med Yervoy är kostnadseffektiv vid första linjens behandling av NSCLC».

Danmark: Metodevurdering pågår. <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-og-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-nsclc>

Skottland: Ingen informasjon tilgjengelig

England (NICE): Metodevurdering pågår. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10472>

### Oppsummering

Basert på de indirekte sammenligningene har Legemiddelverket ikke kunnet konkludere at nivolumab + ipilimumab i kombinasjon med platinaholdig kjemoterapi har likeverdig effekt som pembrolizumab for de pasientpopulasjonene der pembrolizumab er innført. Sikkerhetsprofilen er relativt lik, med unntak av for pembrolizumab monoterapi der nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett kommer signifikant dårligere ut. Legemiddelverket bemerker at de indirekte sammenligningene er usikre. Sykehusinnkjøp har oppsummert legemiddelkostnadene ved de ulike behandlingalternativene. [redacted]

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	23.03.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.03.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	10.04.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.05.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	51 dager hvorav 17 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 34 dager.	



Fagsjef

Fagrådgiver