

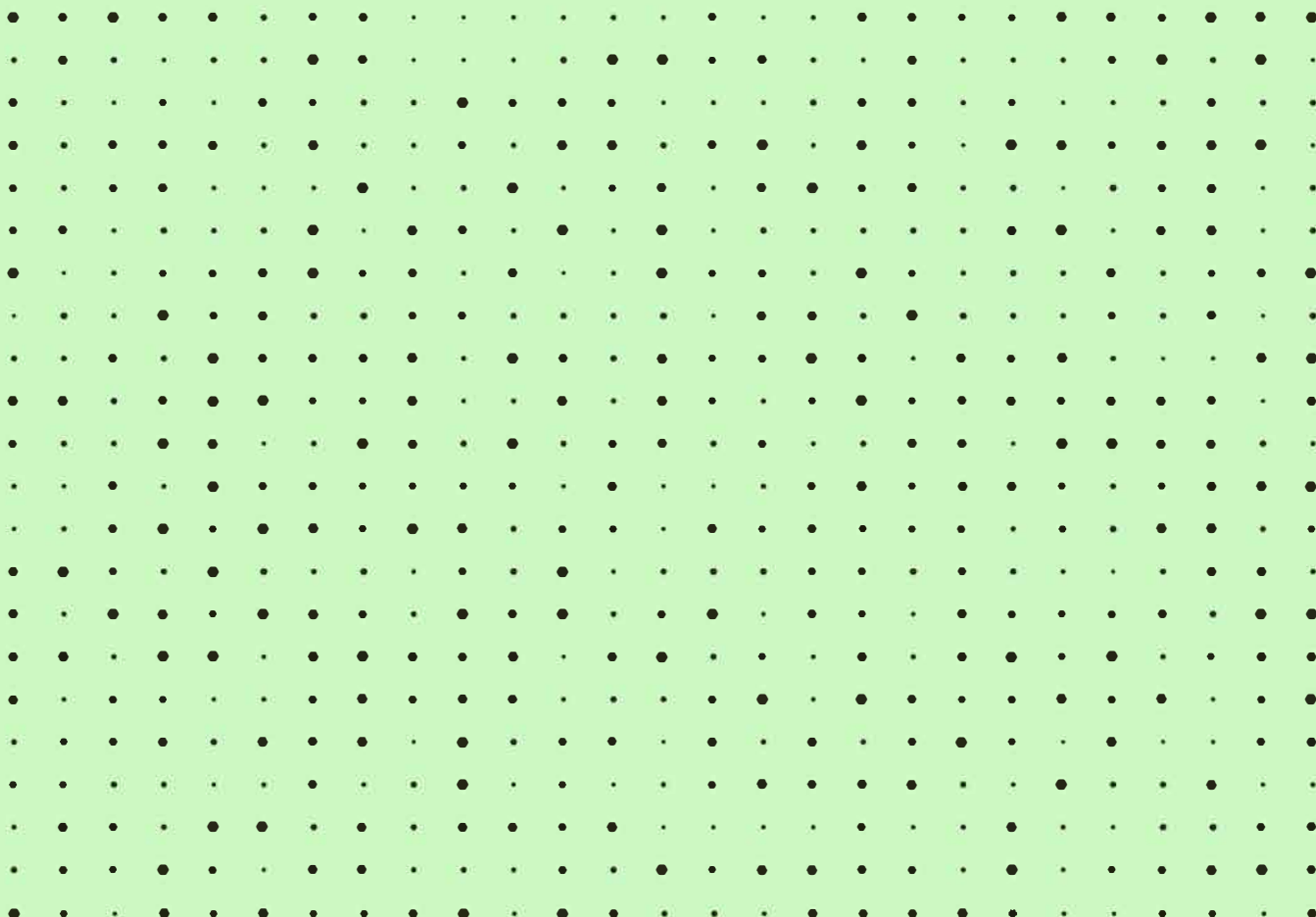
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Nivolumab (Opdivo)+ Ipilimumab (Yervoy)

Til førstelinjebehandling av voksne med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) metastatisk kolorektal kreft.

ID2024_037

17.06.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til

om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Metodevurdering av ID2024_037	6
Metode	6
Sykdom	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
Utvidet informasjon	11
1. Klinisk evidensgrunnlag	11
1.1 Oversikt over relevante studier	11
1.2 Resultater	13
1.2.1 Pasientpopulasjon	13
1.2.2 Effekt	15
1.2.3 Sikkerhet	18
2. Budsjettberegninger	19
2.1 Legemiddelkostnader	19
2.2 Legemiddelkostnad per pasient	19
2.3 Budsjettkonsekvenser	20
2.4 Konklusjon budsjettberegninger	21
Budsjettkonsekvensene viser en besparelse ved innføring av nivolumab + ipilimumab basert på maksimal AUP inkludert mva., men en merkostnad når RHF-priser legges til grunn.	21
Referanser	22
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	23
Vedlegg 2: Godjente indikasjoner og status i Nye Metoder for nivolumab + ipilimumab	24
Vedlegg 3: Kommentar fra produsent	25

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	19-12-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23-09-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	14-01-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	30-01-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	21-02-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	04-04-2025
Rapport ferdigstilt	17-06-2025
Total tid hos DMP ¹	154 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	6 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	148 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	16 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	38 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Kristine Øverås Aasebø	Helse Vest
Tor Magnus Smedman	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis (må tilpasses saken)). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Liva Eline Husebø	Utredningsleder/saksutreder	Rådgiver
Maria Almlöf	Saksutreder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksveileder/kvalitetssikrer	Rådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2024_037

Metode

Metodevurdering med overordnet helseøkonomisk analyse av legemiddelet Opdivo (nivolumab) + Yervoy (ipilimumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av nivolumab + ipilimumab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at nivolumab + ipilimumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS, der DMP på bakgrunn av en samlet vurdering har valgt å ikke validere, og derfor heller ikke bruke, firmas innsendte helseøkonomiske modell. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_037: Nivolumab (Opdivo) og Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon som førstelinjebehandling av voksne med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) metastatisk kolorektal kreft.
Legemiddelfirma	Bristol Myers Squibb
Preparat	Opdivo + Yervoy
Virkestoff	Nivolumab + ipilimumab
ATC-koder	L01FF01, L01FX04
Aktuell indikasjon	Til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) kolorektal kreft.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Nivolumab + ipilimumab er vurdert for en rekke ulike kreftindikasjoner. Se vedlegg 2 for fullstendig oversikt over indikasjoner og status i Nye Metoder. Innen kolorektal kreft gjelder følgende: ID2020_103: Behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kjemoterapi. Innført.
Virkningsmekanisme	PD-1 hemmer (nivolumab) og CTLA-4 hemmer (ipilimumab). Hemming fører til at T-celleresponsen potenseres, inkludert anti-tumorrespons.
Dosering	1 mg/kg ipilimumab i kombinasjon med 240 mg nivolumab hver 3. uke i maksimalt 4 doser, etterfulgt av 240 mg nivolumab monoterapi hver 2. uke (alternativt 480 mg hver 4. uke), til progresjon eller uakseptabel toksisitet; eller opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Overordnet vurdert.

Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF/ i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
-----------------------------	--

Sykdom

MSI-H/dMMR metastatisk kolorektal kreft	
Om sykdommen	Kolorektalkreft (tykk- og endetarmskreft) er en av de vanligste kreftformene på verdensbasis, og en av de vanligste årsakene til kreftrelatert død. dMMR/MSI-H kolorektalkreft er en liten subgruppe som karakteriseres ved feil i proteinene som korrigerer DNA i replikasjonsprosessen, det såkalte mismatch-repair (MMR) systemet. Median overlevelse ved metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal kreft kan være over seks år når behandling med immunterapi gis.
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 130 pasienter årlig anslås å være aktuelle for behandling med immunterapi.
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling med immunterapi i form av PD-L1 hemmeren pembrolizumab er anbefalt som førstelinjebehandling.
Plassering av nivolumab + ipilimumab i behandlingsalgoritmen	Det forventes bedre effekt av nivolumab + ipilimumab, og behandlingen vil derfor erstatte pembrolizumab for hovedandelen (ca. 60 %) av aktuelle pasienter (de som forventes å tåle behandlingen) dersom metoden innføres.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab til førstelinjebehandling av voksne med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) metastatisk kolorektal kreft ble undersøkt i den randomiserte, åpne 3-armede fase 3 studien CM 8HW. Studien har to koprime endepunkter: 1) Sammenligning av PFS for nivolumab + ipilimumab med utprøvers valg av kjemoterapi hos pasienter behandlet i første linje; 2) Sammenligning av PFS for nivolumab+ ipilimumab med nivolumab monoterapi hos pasienter i alle behandlingslinjer.

Pasientene ble inkludert i to sekvensielle deler. Del 1 inkluderte pasienter uavhengig av behandlingslinje, mens del 2 (relevant for foreliggende indikasjon) kun inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk sykdom, eller som hadde vært progresjonsfrie i minst 6 måneder etter adjuvant behandling med kjemoterapi. Pasienter i kjemoterapiarmen hadde mulighet for behandlingsbytte til nivolumab + ipilimumab ved progresjon.

Studien har en hierarkisk teststrategi, hvor testing av overlevelse (OS) avhenger av at PFS-sammenligningen av ipilimumab + nivolumab med nivolumab monoterapi i første linje viser statistisk signifikans. Dette var ikke tilfelle ved første interimanalyse (antall hendelser ikke nådd), og følgelig foreligger det ikke informasjon om OS fra CM 8HW. Interimanalyse 1 (IA1) fra studien har foreløpig vist en fordel i PFS for nivolumab + ipilimumab over kjemoterapi for pasienter med lokalt bekreftet dMMR/MSI-H status i første linje:

- Ved tidspunkt for datakutt IA1 (median oppfølgingstid 31,5 måneder) var median PFS ikke nådd med nivolumab + ipilimumab (95 % KI [redacted] måneder – NA), mot [redacted] (95 % KI [redacted]) måneder med kjemoterapi, HR = [redacted] (95 % KI [redacted]).
- EMA har vurdert ovennevnte resultater for PFS, og mener at gevinsten av nivolumab + ipilimumab over kjemoterapi er overbevisende og klinisk signifikant. På grunnlag av dette er det innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonen.

Kjemoterapi er en mindre relevant komparator i norsk klinisk praksis, da de aller fleste pasientene tilbys behandling med pembrolizumab. Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellom nivolumab + ipilimumab og pembrolizumab, men CM 8HW inkluderer en nivolumab monoterapi-arm. Nivolumab er en PD-1 hemmer på linje med pembrolizumab, og behandlingene er vurdert å være sammenlignbare ved en rekke indikasjoner i forbindelse med onkologianbudet. Bestillerforum ba om at firma leverte studiedata også fra nivolumab monoterapi-armen i dokumentasjonen, men resultater fra denne armen foreligger foreløpig ikke for pasienter behandlet i første linje. Det er imidlertid nylig publisert data fra interimanalyse 2 (IA2) som viser en fordel av nivolumab + ipilimumab over nivolumab monoterapi hos pasienter med lokalt bekreftet dMMR/MIS-H status i alle behandlingslinjer (1).

- Ved tidspunkt for datakutt IA2 (median oppfølgingstid 47,1 måneder) var median PFS 54,08 (95 % KI 44,02 – NA) måneder med nivolumab + ipilimumab, mot 18,43 (95 % KI 9,20 – 28,16) måneder med nivolumab monoterapi, HR = 0,64 (95 % KI 0,52 – 0,97).
- ORR var 63 % (95 % KI 58 – 68) for nivolumab + ipilimumab-armen, mot 49 % (95 % KI 44–55) for nivolumab-monoterapi. 28 % og 23 % oppnådde komplett respons med henholdsvis ipilimumab + nivolumab og nivolumab monoterapi.

Firma har gjennomført en uankret indirekte sammenligning for å anslå relativ effekt av nivolumab + ipilimumab sammenlignet med relevant komparator, som er pembrolizumab. PFS-resultater fra denne inngår i den helseøkonomiske modellen som firma har levert. Det er åpenbare svakheter ved helseøkonomiske modeller som baseres på slike uankrede sammenligninger av relativ effekt. Videre baseres firmas innsendte modell på antakelser og indirekte funn om overlevelse, siden OS-data fra CM 8HW ikke foreligger ennå. Disse momentene bidrar til at DMP vurderer modellen som kompleks og usikker. En helhetsvurdering tilsier at en fullstendig validering av firmas innsendte helseøkonomiske modell ikke er nødvendig i dette tilfellet.

De foreløpige resultatene fra CM 8HW viser en tydelig PFS-mereffekt av nivolumab + ipilimumab over kjemoterapi i første linje, og også over nivolumab monoterapi i alle behandlingslinjer. Det er, ifølge firma, ikke inntruffet tilstrekkelig med hendelser for testing av nivolumab + ipilimumab mot nivolumab monoterapi i førstelinjepopulasjonen, men basert på overbevisende PFS-mereffekt i alle behandlingslinjer, mener DMP det er sannsynlig at ipilimumab + nivolumab vil vise mereffekt på PFS over nivolumab monoterapi også i første linje. DMP vurderer at det er rimelig å ekstrapolere en antatt mereffekt på PFS av nivolumab + ipilimumab over nivolumab monoterapi i førstelinjepopulasjonen til også å gjelde over pembrolizumab.

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, bekrefter at det forventes en mereffekt av nivolumab + ipilimumab over pembrolizumab monoterapi i norsk klinisk praksis, og at kombinasjonsbehandling derfor vil foretrekkes for pasienter som forventes å tåle den antatt økte risikoen for bivirkninger. Vurderingen til fagekspertene er, at mereffekten som er vist for PFS over nivolumab monoterapi i alle behandlingslinjer, sannsynligvis også vil bety en overlevelsesfordel over pembrolizumab i første behandlingslinje. Størrelsen på denne forventede mereffekten på overlevelse er imidlertid ikke mulig å fastslå, men fagekspertene forventer at en overlevelsesfordel av kombinasjonsbehandling vil vise seg i foreliggende indikasjon etter hvert som data modnes.

Sikkerhetsprofilen til nivolumab + ipilimumab kjennetegnes av immunrelaterte bivirkninger av typen endokrine, gastrointestinale, hepatiske, pulmonale, renale, hudbivirkninger og hypersensitivitet/infusjonsreaksjoner. Det er kjent fra tidligere at tillegg av ipilimumab til nivolumab fører til økt forekomst av denne type bivirkninger sammenlignet med nivolumab monoterapi, og det gjaldt også i studien CM 8 HW, hvor spesielt immunmedierte endokrine bivirkninger forekom

hyppigere med kombinasjonsbehandling sammenlignet med nivolumab monoterapi. Bivirkninger av grad 3-4 forekom hos 22 % med kombinasjonsbehandling, mot 14 % med nivolumab monoterapi. Bivirkninger førte til at 14 % måtte avslutte kombinasjonsbehandling, mot 6 % som måtte avslutte nivolumab monoterapi. Basert på grad ≥ 3 hendelser og hendelser som fører til at behandling avsluttes, hadde nivolumab + ipilimumab en bedre sikkerhetsprofil enn kjemoterapi i CM 8HW, og det var mindre hematologisk toksisitet, spesielt neutropeni.

De medisinske fagekspertene bekrefter at det forventes større risiko for mer uttalte bivirkninger med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Derfor ser man for seg at man vil forbeholde behandling med nivolumab og ipilimumab til pasienter som kan forventes å tåle bivirkningene bedre, mens pasienter som er aktuelle for immunterapi hvor det er bekymring rundt toksisitet fortsatt vil tilbys pembrolizumab monoterapi.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for et gjennomsnittlig behandlingsløp med nivolumab + ipilimumab (■) doser med nivolumab + ipilimumab som induksjonsbehandling, og (■) doser med nivolumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling) er lavere sammenlignet med legemiddelkostnadene for pembrolizumab, forutsatt et behandlingsløp på 16,09 doser for pembrolizumab, basert på maksimal AUP uten mva. Behandlingsløpet på 16,09 doser, som er den gjennomsnittlige behandlingens lengde i studien for pembrolizumab, anslås av kliniske eksperter rekruttert til oppdraget, til å være omtrent den samme som i norsk klinisk praksis.

Dersom man legger til grunn en maksimal behandlingsvarighet på 2 år, som er maksimal behandlingens lengde i studien CM 8 HW, (4 doser med nivolumab og ipilimumab som induksjonsbehandling, og 23 doser med nivolumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling), blir totale legemiddelkostnader for et maksimalt behandlingsløp med nivolumab og ipilimumab lavere per pasient sammenlignet med kostnadene estimert for maksimal behandlingens lengde for pembrolizumab, basert på maksimal AUP uten mva. 2 års maksimal behandlingens lengde er vurdert til å være i tråd med maksimal behandlingens lengde i norsk klinisk praksis basert på innspill fra de medisinske fagekspertene.

DMP har vurdert den nødvendige gjennomsnittlige helsegevinsten for at nivolumab + ipilimumab skal anses som kostnadseffektiv ved konfidensielle priser. Basert på foreløpige studieresultater vurderer DMP det som sannsynlig at denne helsegevinsten vil oppnås på gruppenivå. Resultatene er ikke inkludert i offentlig rapport for å unngå mulig tilbakeberegning av konfidensielle legemiddelpriser, men vil fremgå av konfidensielt vedlegg som oversendes til aktører med tjenstlig behov for informasjonen. Reelle legemiddelpriser er unndratt offentligheten etter ønske fra leverandørene.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av tidligere ubehandlet dMMR/MSI-H metastatisk kolorektal kreft for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

I en tidligere metodevurdering av pembrolizumab som monoterapi til førstelinjebehandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft, beregnet DMP et absolutt prognosetap på om lag 6 QALYs for pasienter behandlet med kjemoterapi. Metodevurderingen la grunn en mereffekt av pembrolizumab over kjemoterapi på 1,1 QALY, hvilket tilsier et noe lavere absolutt prognosetap med dagens standardbehandling.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk nivolumab + ipilimumab ved behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) kolorektal kreft vil medføre en budsjettmessig besparelse. Det er lagt til grunn at 76 pasienter vil behandles med nivolumab + ipilimumab i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Usikkerhet

Overlevelsesdata mangler

Det foreligger foreløpig ikke data fra studien som dokumenterer overlevelsesfordelen av nivolumab + ipilimumab i foreliggende indikasjon. Selv om CM 8HW viser en tydelig mereffekt av kombinasjonsbehandling over nivolumab monoterapi på PFS (alle behandlingslinjer), så er det usikkert hvorvidt, og i hvor stor grad, det er en overlevelsesfordel av kombinasjonsbehandling fremfor å behandle med PD-(L)1-inhibitor som monoterapi. Dersom overlevelsesgevinsten av metoden viser seg å være minimal, er det ikke åpenbart at metoden er kostnadseffektiv. De medisinske fagekspertene mener en overlevelsesfordel av nivolumab + ipilimumab over pembrolizumab er sannsynlig.

Firmaets helseøkonomiske modell er ikke validert

Etter en helhetsvurdering har DMP ikke validert firmaets innsendte helseøkonomiske modell. Det er ikke regnet nøyaktig på kostnader og størrelsen av en sannsynlig helsegevinst for metoden, og dette introduserer en viss usikkerhet i vurderingen. Selv om nivolumab + ipilimumab har lavere legemiddelkostnad per pasient med maksimal AUP, foreligger det konfidensielle priser som vektlegges ved beslutning.

Data på mereffekt av kombinasjonsbehandling over monoterapi i første linje mangler

Foreløpig mangler studiedata for sammenligningen av nivolumab + ipilimumab mot nivolumab monoterapi spesifikt for pasienter i første behandlingslinje. Pasienter i første behandlingslinje utgjør 57 % av pasientgrunnet for analyser foretatt i alle behandlingslinjer. Det er noe usikkert hvorvidt resultater av analyser i alle behandlingslinjer er overførbare til første behandlingslinje, men såkalte *landmarkanalyser* tyder ikke på forskjellige PFS-rater mellom behandlingslinjene ved 2 år og 3 år (1). De medisinske fagekspertene mener det er sannsynlig at resultater fra alle behandlingslinjer er overførbare til første behandlingslinje.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevante studier

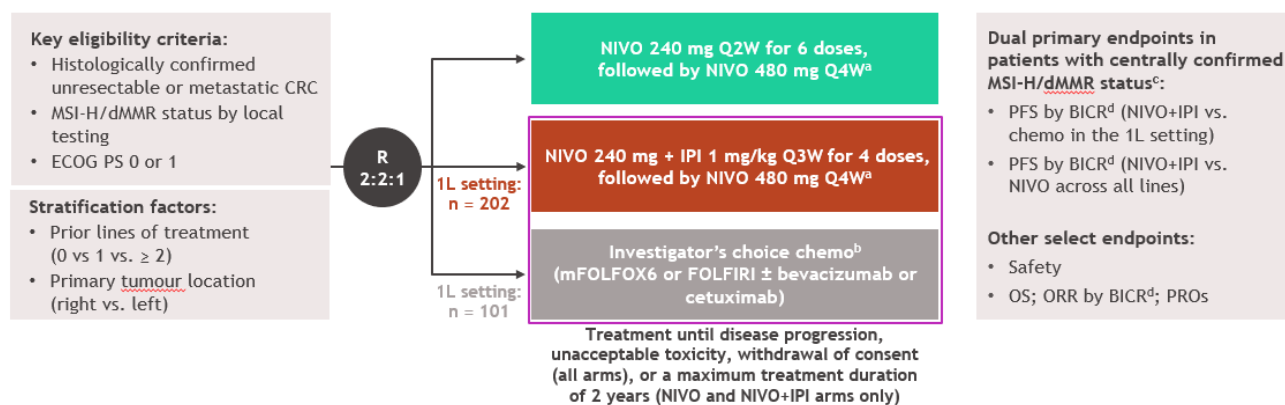
EMA har vurdert at nivolumab + ipilimumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) kolorektal kreft.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er CM 8HW. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

CM 8HW															
Studie ID	NCT04008030														
Design	Fase 3, randomisert (2:2:1), åpen 3-armet studie: - Nivolumab monoterapi - Nivolumab + ipilimumab - Utprøvers valg av kjemoterapi Studien er designet med hierarkisk teststrategi og to koprime endepunkter. Studien inkluderte pasienter i to deler, hvor del 1 inkluderte pasienter i alle behandlingslinjer, mens del 2 kun inkluderte pasienter i første behandlingslinje. Randomisering var stratifisert for tumorlokasjon (høyre vs. venstre). I del 1 av studien var det i tillegg stratifisering for behandlingslinje (0 vs. 1 vs. ≥ 2).														
Studielokasjon	Global														
Populasjon	Voksne pasienter med dMMR/MSI-H tilbakevendende eller metastatisk inoperabel kolorektal kreft (tidligere ubehandlet for metastatisk sykdom, eller eventuelt ikke progrediert innen 6 måneder etter avsluttet adjuvant behandling, var et kriterium for inklusjon i studiens del 2). Pasienter med aktive hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom, tidligere interstitiell lungesykdom/pneumonitt, ECOG funksjonsstatus >1 kunne ikke delta. Tidligere behandling med immunsjekkpunktshemmere var ikke tillatt. Total n = 839: <table><tr><th></th><th>Nivolumab+ipilimumab</th><th>Nivolumab monoterapi</th><th>Kjemoterapi</th></tr><tr><td>Første linje</td><td>202</td><td>201</td><td>101</td></tr><tr><td>Alle behandlingslinjer</td><td>354</td><td>353</td><td>132</td></tr></table>				Nivolumab+ipilimumab	Nivolumab monoterapi	Kjemoterapi	Første linje	202	201	101	Alle behandlingslinjer	354	353	132
	Nivolumab+ipilimumab	Nivolumab monoterapi	Kjemoterapi												
Første linje	202	201	101												
Alle behandlingslinjer	354	353	132												
Intervensjon	Nivolumab 240 mg + ipilimumab 1 mg/kg Q3W maksimalt 4 doser, etterfulgt av nivolumab 480 mg Q4W. Behandling ble gitt inntil uakseptabel toksisitet, progresjon, eller maksimalt 2 år. Pasienter med sene responser (i løpet av andre behandlingsår) kunne behandles i ytterligere 12 måneder etter responsstart.														

	Behandling kunne fortsette etter progresjon dersom utprøver vurderte at det var klinisk nytte av behandlingen.
Komparator	- Utprøvers valg av FOLFOX eller FOLFIRI⁴, eventuelt i kombinasjon med bevacizumab eller cetuximab. Behandling ble gitt inntil uakseptabel toksisitet eller progresjon. - Nivolumab monoterapi 240 mg Q2W i 12 uker, etterfulgt av 480 mg Q4W inntil uakseptabel toksisitet, progresjon eller maksimalt 2 år. Pasienter med sene responser på nivolumab (i løpet av andre behandlingsår) kunne behandles i ytterligere 12 månededer etter responsstart. Behandling kunne fortsette etter progresjon dersom utprøver vurderte at det var klinisk nytte av behandlingen.
Koprimære endepunkter	- Uavhengig vurdert (BICR) PFS per RECIST 1.1 for nivolumab + ipilimumab vs. kjemoterapi i dMMR/MSI-H mCRC i første behandlingslinje. - PFS per BICR (RECIST 1.1) for nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab monoterapi i alle behandlingslinjer.
Viktige sekundære endepunkter	Responstrate, ORR Totaloverlevelse, OS HRQoL: EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-CR29; EQ-5D-3L VAS. Sikkerhet
Observasjonstid	Interimanalyse 1: median 31,51 måneder Interimanalyse 2: median 47,0 måneder
Datakutt	Interimanalyse 1: 12.10.2023 Interimanalyse 2: 28.08.2024



⁴ -mFOLFOX6: oksaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² bolus etterfulgt av fluorouracil 2400 mg/m² som infusjon gitt over 46 timer IV på dag 1, dag 15 og dag 29 i syklus 1 og 2 (6 ukers sykluser). Fra syklus 3 gis legemidlene på dag 1 og dag 15 i hver syklus.

-mFOLFOX6 + bevacizumab: Bevacizumab 5 mg/kg som iv infusjon, etterfulgt av mFOLFOX6.

-mFOLFOX6 + cetuximab: Cetuximab 500 mg/m² som iv infusjon, etterfulgt av mFOLFOX6.

-FOLFIRI: irinotekan 180 mg/m², leukovorin 400 mg/m², fluorouracil bolus 400 mg/m² og fluorouracil 2400 mg/m² som infusjon gitt over 46 timer IV på dag 1, dag 15 and dag 29 i de 2 første 6 ukers syklusene. Fra syklus 3 gis legemidlene på dag 1 og dag 15 i hver syklus.

-FOLFIRI + bevacizumab: Bevacizumab 5 mg/kg som iv infusjon, etterfulgt av FOLFIRI.

-FOLFIRI + cetuximab: Cetuximab 500 mg/m² som iv infusjon, etterfulgt av FOLFIRI.

1.2 Resultater

1.2.1 Pasientpopulasjon

En oversikt over pasientkarakteristika for pasienter i CM 8HW randomisert til nivolumab + ipilimumab eller nivolumab monoterapi (alle behandlingslinjer, lokalt bekreftet dMMR/MSI-H status), er vist i tabellen under. Karakteristika vurderes å være balansert mellom behandlingsgruppene. De rekrutterte medisinske fagekspertene påpeker at pasientene i studien er friskere (lavere ECOG funksjonsscore) enn hva man forventer i norsk klinisk praksis, og at dette sannsynligvis vil påvirke effekten av behandlingene i klinisk praksis. Andre faktorer som vurderes å være uten betydning for forventet effekt, er vesentlig høyere alder og større andel BRAF-muterte i norsk klinisk praksis sammenlignet med studien.

	Nivolumab plus ipilimumab group (n=354)	Nivolumab group (n=353)
Age, years		
Median (IQR)	62 (52–70)	63 (51–70)
<65	199 (56%)	193 (55%)
≥65	155 (44%)	160 (45%)
Sex		
Male	162 (46%)	190 (54%)
Female	192 (54%)	163 (46%)
Race		
White	311 (88%)	305 (86%)
Asian	27 (8%)	36 (10%)
Black or African American	4 (1%)	7 (2%)
Other	12 (3%)	5 (1%)
Geographical region		
USA, Canada, or Europe	251 (71%)	246 (70%)
Asia	26 (7%)	33 (9%)
Rest of world	77 (22%)	74 (21%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	192 (54%)	183 (52%)
1	162 (46%)	170 (48%)
Disease stage at initial diagnosis*		
Stage I	2 (1%)	4 (1%)
Stage II	65 (18%)	61 (17%)
Stage III	133 (38%)	129 (37%)
Stage IV	152 (43%)	158 (45%)
Not reported	2 (1%)	1 (<1%)
Disease stage at study entry		
Stage IVA	129 (36%)	132 (37%)
Stage IVB	110 (31%)	98 (28%)
Stage IVC	114 (32%)	122 (35%)
Not reported	1 (<1%)	1 (<1%)
Number of previous lines of therapy†		
0	202 (57%)	201 (57%)
1	67 (19%)	67 (19%)
≥2	85 (24%)	85 (24%)
Tumour sidedness‡		
Right	241 (68%)	240 (68%)
Left	113 (32%)	113 (32%)
Sites of metastases by blinded independent central review§		
Liver	140 (40%)	149 (42%)
Lung	85 (24%)	99 (28%)
Peritoneum	143 (40%)	126 (36%)
Centrally confirmed microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient status		
Yes	296 (84%)	286 (81%)
No	58 (16%)	67 (19%)
MSS and pMMR	41 (12%)	40 (11%)
MSS or pMMR¶	8 (2%)	10 (3%)
Other	9 (3%)	17 (5%)

(Table 1 continues in next column)

	Nivolumab plus ipilimumab group (n=354)	Nivolumab group (n=353)
(Continued from previous column)		
PD-L1 expression**		
<1%	255 (72%)	264 (75%)
≥1%	74 (21%)	63 (18%)
BRAF, KRAS, and NRAS mutation status		
BRAF, KRAS, and NRAS all wild type	83 (23%)	103 (29%)
BRAF mutant	106 (30%)	85 (24%)
KRAS or NRAS mutant	83 (23%)	89 (25%)
BRAF and KRAS or NRAS mutant	9 (3%)	2 (1%)
Unknown	73 (21%)	74 (21%)
Clinical history of Lynch syndrome		
Yes	48 (14%)	49 (14%)
No	217 (61%)	207 (59%)
Unknown	86 (24%)	91 (26%)
Not reported	3 (1%)	6 (2%)
Previous systemic therapies		
Any previous systemic therapy	218 (62%)	213 (60%)
Previous systemic therapy setting		
Neoadjuvant	18/218 (8%)	16/213 (8%)
Adjuvant	116/218 (53%)	94/213 (44%)
Metastatic	124/218 (57%)	137/213 (64%)

Data are n (%) or n/N (%), unless otherwise indicated. CRF=case report form. IRT=interactive response technology. MSS=microsatellite stable. pMMR=mismatch repair proficient. *Disease stage not reported in two patients in the nivolumab plus ipilimumab group and one patient in the nivolumab group. †Numbers here are using IRT criteria—numbers from the CRF were 193 (55%) untreated at metastatic stage, 82 (23%) one line, and 78 (22%) two or more lines in the nivolumab plus ipilimumab group, and 184 (52%) untreated at metastatic stage, 86 (24%) one line, and 83 (24%) two or more lines in the nivolumab group. ‡Numbers here are using IRT criteria—numbers of patients from the CRF were 244 (69%) patients with right tumour sidedness and 110 (31%) with left tumour sidedness in the nivolumab plus ipilimumab group, and 244 (69%) patients with right tumour sidedness and 109 (31%) with left tumour sidedness in the nivolumab group. §Metastatic sites not reported in three patients in the nivolumab plus ipilimumab group and two patients in the nivolumab group; patients could have more than one site of metastasis. ¶In the nivolumab plus ipilimumab group, six patients had pMMR tumours and were not tested for microsatellite instability; two patients had MSS tumours and could not be evaluated for mismatch repair status. In the nivolumab group, seven patients had pMMR tumours and were not tested for microsatellite instability; three patients had MSS tumours and could not be evaluated for mismatch-repair status. ||26 patients were not evaluable or not tested for both microsatellite instability and mismatch repair status (nine patients in the nivolumab plus ipilimumab group and 17 patients in the nivolumab group). ** Tumour cell PD-L1 expression indeterminate, not evaluable, or not available for 25 patients in the nivolumab plus ipilimumab group and 26 patients in the nivolumab group.

Table 1: Patient demographics and disease characteristics at baseline in all randomly assigned patients

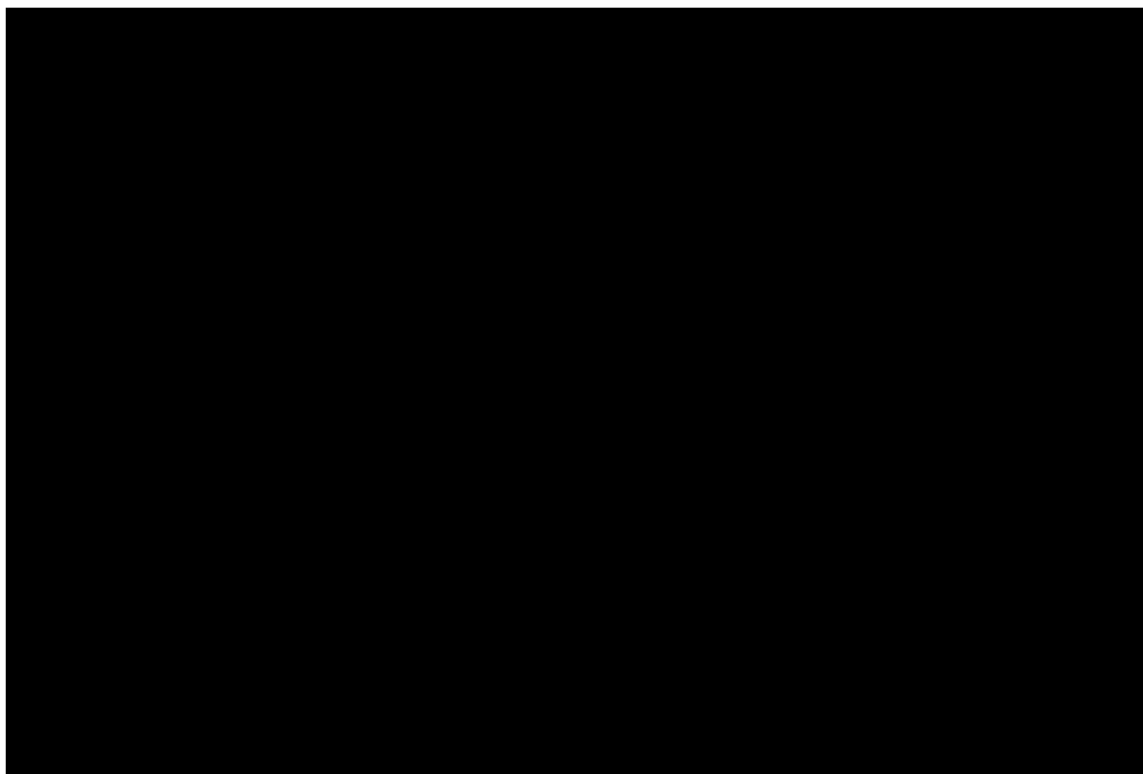
Tabell med pasientkaraktistika ved grunnlinje i CM 8HW for nivolumab + ipilimumab og nivolumab monoterapi, alle behandlingslinjer, lokalt bekreftet dMMR/MSI-H status (1).

1.2.2 Effekt

1.2.2.1 PFS mot kjemoterapi

CM 8HW hadde to koprime endepunkter, hvor det ene var å sammenligne PFS mellom nivolumab + ipilimumab og kjemoterapi i *førstelinjepopulasjonen*. Resultatet fra denne analysen viste signifikante forskjeller ved første interimanalyse, HR = [redacted] (95% KI [redacted]). Median PFS ble ikke nådd for nivolumab + ipilimumab (95 % KI [redacted] måneder – NA), mot [redacted] (95 % KI [redacted]) måneder med kjemoterapi. Kaplan-Meier kurver vises i

Figur 1.

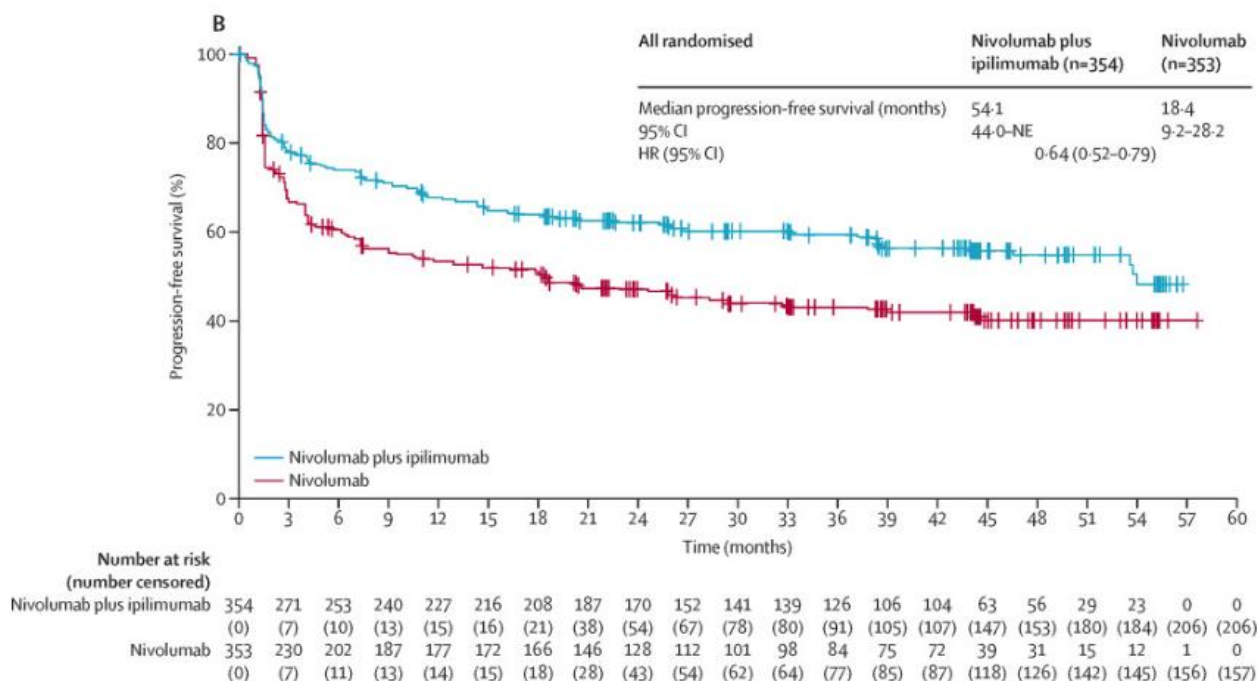


Figur 1. Kaplan-Meier kurver over sentralt vurdert (BICR) PFS i nivolumab + ipilimumab-armen og kjemoterapi-armen hos alle randomiserte pasienter i første behandlingslinje i CM 8HW. Kilde: BMS

1.2.2.2 PFS mot nivolumab monoterapi

Det andre planlagte primærendepunktet var å sammenligne PFS mellom ipilimumab + nivolumab med nivolumab monoterapi i *alle behandlingslinjer*. Resultatet fra denne analysen viste statistisk signifikante forskjeller ved andre interimanalyse, HR = 0,64 (95 % KI 0,52 – 0,97). Median PFS med nivolumab + ipilimumab var 54,1 (95 % KI 44,0 – NE) måneder, mot 18,4 (95 % KI 9,2 – 28,2) måneder med nivolumab monoterapi. Kaplan-Meier kurver vises i Figur 2.

De rekrutterte medisinske fageksperter vurderer PFS-fordelen å være klinisk relevant. Videre påpeker de at tendensen til uflatning i Kaplan-Meierkurvene kan indikere at en andel av pasientene blir kurert. Pasienter som blir kurert forventes å ha vesentlig lengre overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke er kurert.



Figur 2. Kaplan-Meier kurver over sentralt vurdert (BICR) PFS i nivolumab + ipilimumab-armen og nivolumab-armen hos alle randomiserte pasienter (alle behandlingslinjer) i CM 8HW Kilde: (1).

1.2.2.3 ORR mot nivolumab monoterapi

Objektive responser ved behandling med nivolumab + ipilimumab og nivolumab monoterapi i alle behandlingslinjer, var et sekundært endepunkt i CM 8HW. Nivolumab + ipilimumab viste bedre responsrater sammenlignet med nivolumab monoterapi ved andre interimanalyse: 63 % (95 % KI 58 – 68) mot 49 (95 % KI 44 – 55) %. Andelen med komplett respons var 28 % med nivolumab + ipilimumab og 23 % med nivolumab monoterapi. Data er foreløpig umodne for å vurdere varigheten av responser.

De medisinske fageksperterne rekruttert til oppdraget påpeker at forskjellen i objektive responsrater mellom behandlingene muligens kan indikere forventet overlevelsesfordel. Spesielt de med komplette responser har en høyere sannsynlighet for å bli langtidsoverlevende.

Characteristic	Nivolumab plus ipilimumab (n=354)	Nivolumab (n=353)
Objective response rate [95% CI]	224 (63%) [58-68]	174 (49%) [44-55]
Best overall response		
Complete response	98 (28%)	82 (23%)
Partial response	126 (36%)	93 (26%)
Stable disease	52 (15%)	70 (20%)
Progressive disease	56 (16%)	84 (24%)
Unevaluable	22 (6%)	25 (7%)
Median time to response, months (IQR)	2.8 (1.4 – 4.2)	2.8 (1.5 – 4.2)
Median duration of response, months (95% CI)	NR (NE)	NR (NE)

Data are n (%), unless otherwise noted. BICR=blinded independent central review. NE=not estimable. NR=not reached.

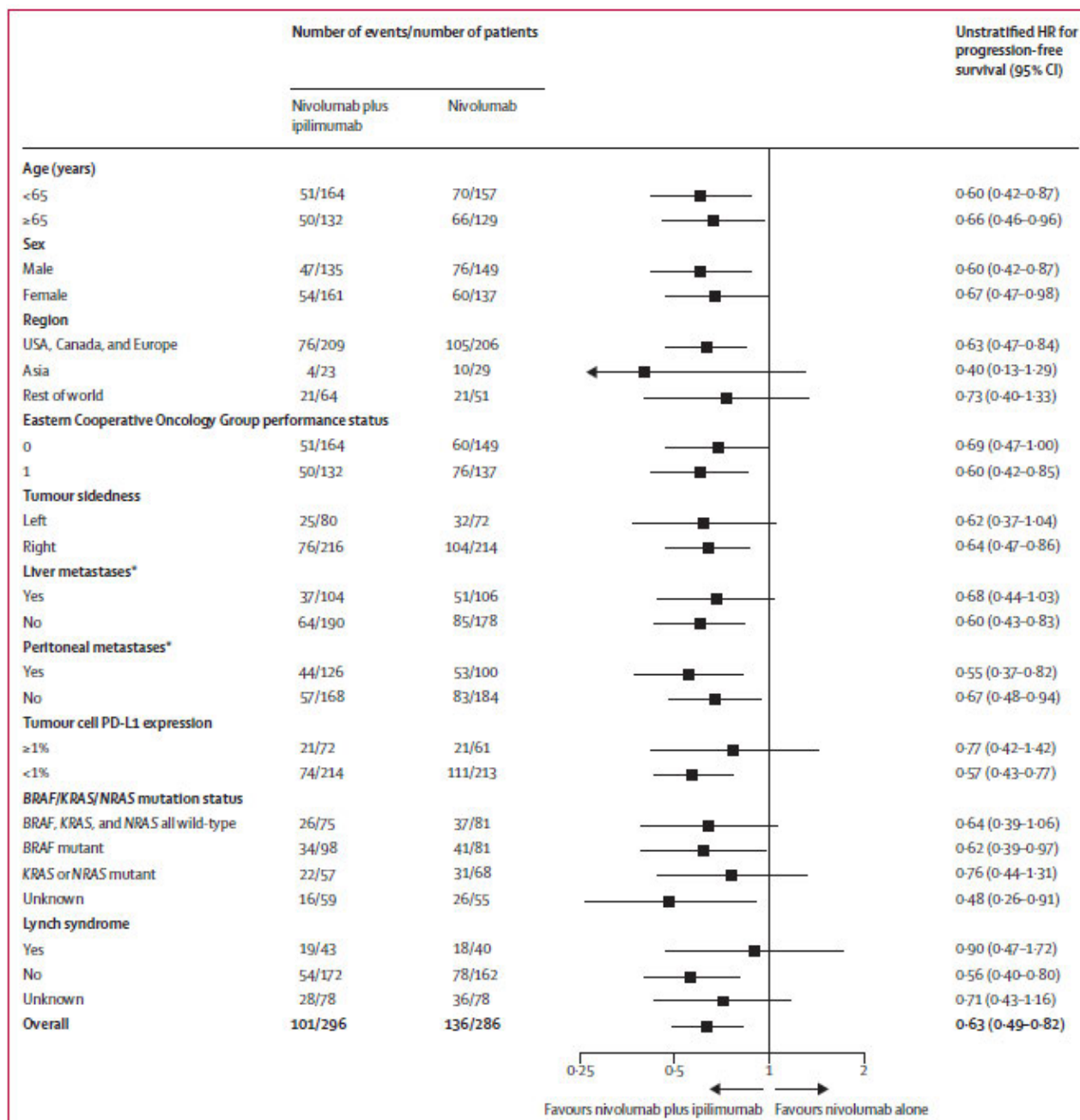
Figur 3. Objektive responser per sentral vurdering (BICR) i alle behandlingslinjer, alle randomiserte pasienter. (1).

1.2.2.4 Totaloverlevelse, OS

OS er et sekundært endepunkt i CM 8HW. På grunn av den hierarkiske teststrategien, er OS-analyser avhengige av at det forutgående endepunktet i testplanen oppnår statistisk signifikans, noe som foreløpig ikke er tilfelle. Disse dataene foreligger derfor ikke for noen av sammenligningsgruppene.

1.2.2.5 Subgrupper

Subgruppeanalyser av hasardratioer for PFS for kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab mot nivolumab monoterapi i CM 8HW er vist i Figur 4 (sentralt bekreftet dMMR/MSI-H status, alle behandlingslinjer). Analysene viser relativt konsistente resultater i de ulike subgruppene.



Figur 4. Uavhengig vurdert (BICR) PFS HR i subgrupper med sentralt bekreftet dMMR/MSI-H status i CM 8HW for nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab monoterapi i alle behandlingslinjer ved interimanalyse 2 (datakutt 28.04.2024). Kilde:(1)

1.2.3 Sikkerhet

En oversikt over bivirkninger i CM 8HW for pasienter behandlet med nivolumab + ipilimumab eller nivolumab monoterapi (alle behandlingslinjer, lokalt bekreftet dMMR/MSI-H status), vises i

Figur 5.

	Nivolumab plus ipilimumab group (n=352)		Nivolumab group (n=351)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Any treatment-related adverse event	285 (81%)	78 (22%)	249 (71%)	50 (14%)
Treatment-related serious adverse event	65 (18%)	55 (16%)	29 (8%)	24 (7%)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation of any drug in the regimen	48 (14%)	33 (9%)	21 (6%)	14 (4%)
Treatment-related deaths*	2 (1%)	..	1 (<1%)	..
Treatment-related adverse events reported in ≥5% of patients in either group				
Pruritus	91 (26%)	0	63 (18%)	0
Diarrhoea	71 (20%)	3 (1%)	59 (17%)	2 (1%)
Hypothyroidism	61 (17%)	2 (1%)	31 (9%)	0
Asthenia	58 (16%)	2 (1%)	44 (13%)	2 (1%)
Fatigue	42 (12%)	1 (<1%)	35 (10%)	1 (<1%)
Hyperthyroidism	40 (11%)	0	16 (5%)	0
Arthralgia	38 (11%)	1 (<1%)	23 (7%)	0
Adrenal insufficiency	34 (10%)	8 (2%)	12 (3%)	3 (1%)
Rash	34 (10%)	3 (1%)	29 (8%)	1 (<1%)
Increased alanine aminotransferase	31 (9%)	6 (2%)	21 (6%)	3 (1%)
Increased aspartate aminotransferase	27 (8%)	3 (1%)	17 (5%)	3 (1%)
Hypophysitis	20 (6%)	10 (3%)	3 (1%)	3 (1%)
Increased lipase	18 (5%)	6 (2%)	14 (4%)	7 (2%)
Nausea	18 (5%)	0	18 (5%)	0

Data are n (%). All events between the first dose of treatment and 30 days after the last dose of treatment were reported. *Treatment-related adverse events leading to death were reported regardless of timeframe.

Figur 5. Bivirkninger i CM 8HW for pasienter som mottok minst 1 dose nivolumab + ipilimumab eller nivolumab monoterapi. Kilde: (1).

2. Budsjettberegninger

2.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader per pasient for ett behandlingsløp som behandles med nivolumab + ipilimumab (Induksjonsbehandlingen er på 4 doser og vedlikeholdsbehandlingen med nivolumab er på 4 doser, totalt 8 doser) anslås å være lavere enn kostnadene for ett behandlingsløp med pembrolizumab (16,09 doser). I beregningene benyttes maksimal AUP uten mva., og 70,9 kg kroppsvekt. Parameterne som ligger til grunn for beregningene er vist i Tabell 3. Nivolumab + ipilimumab viser dermed en lavere kostnad per pasient sammenlignet med pembrolizumab med maksimal AUP, men det foreligger konfidensielle priser som vil tas i betraktning ved beslutning. DMP har vurdert størrelsesordenen på helsegevinst som vil være nødvendig for å kunne anse nivolumab + ipilimumab som kostnadseffektiv ved reelle priser. Grunnen til at resultatene for nødvendig helsegevinst ikke inkluderes i rapporten, er at dette potensielt vil kunne muliggjøre en tilbakeberegning av legemiddelprisene, som er underlagt konfidensialitet etter leverandørens ønske. Basert på foreløpige studieresultater vurderer DMP at den forventede helsegevinsten av metoden vil ligge innenfor kostnadseffektivt område.

2.2 Legemiddelkostnad per pasient

Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for legemidlene. Legemiddelkostnadene basert på rabatterte priser presenteres i et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler.

DMPs budsjettanalyse er basert på legemiddelkostnader for nivolumab, ipilimumab og pembrolizumab. Pakningene som inngår i budsjettanalysen, er presentert i Tabell 3. DMP legger til grunn en relativ doseintensitet på 100 % for alle legemidler. Nivolumab, pembrolizumab og ipilimumab administreres intravenøst, der ipilimumab gis som hetteglass med en dose på 1mg/kg. Det antas at en gjennomsnittlig pasient veier 70,9 kg, hvilket innebærer at ipilimumab krever to hetteglass per pasient, ettersom DMP forutsetter at hetteglass ikke deles. Administrasjonskostnader er ikke inkludert i beregningene ettersom administrasjonsmetoden og behandlingsvarigheten er tilnærmet like, og dermed medfører omtrent samme kostnader.

Tabell 2. Legemiddelutgifter per pasient per år inkl. mva.

Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab (induksjonsbehandling)	kr 120 744	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Nivolumab (vedlikeholdsbehandling)	kr 688 509	kr 107 532	kr 0	kr 0	kr 0
Ipilimumab (induksjonsbehandling)	kr 322 204	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Pembrolizumab	kr 1 337 201	Kr 0	kr 0	kr 0	kr 0

Tabell 3. Legemiddelkostnader for Nivolumab, Ipilimumab og Pembrolizumab

Behandling	Dose per pakke	Antall hetteglass/pakke pr dose	Kostnad per admin, maksimal AUP inkludert mva.	RDI	Frekvens
Nivolumab (induksjonsbehandling)	240 mg	1	kr 33 447	100%	Hver tredje uke (Q3W) i fire behandlingssykluser
Nivolumab (vedlikeholdsbehandling)	240 mg	2	kr 66 894	100%	Hver fjerde uke (Q4W) etter fire behandlingssykluser
Ipilimumab (induksjonsbehandling)	50 mg (1mg/kg)	2	kr 89 253	100%	Hver tredje uke (Q3W) i fire behandlingssykluser
Pembrolizumab	100 mg	2	kr 83 108	100%	Hver tredje uke (Q3W)

2.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og er inkludert merverdiavgift for nivolumab, ipilimumab og pembrolizumab. DMP har lagt til grunn et totalt pasientantall på 126 pasienter basert på tall oppgitt i årsrapporten fra Kreftkregisteret for 2024 (2). Antall pasienter støttes av innspill fra de medisinske fagekspertene. Videre har DMP lagt til grunn en fordeling av pasienter som vist i Tabell 6, basert på medisinske fageksperters konsultert av DMP om at omtrentlig 60 % av pasientene mottar nivolumab + ipilimumab og 40% mottar pembrolizumab dersom nivolumab + ipilimumab blir innført.

Tabell 4. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab + ipilimumab og Pembrolizumab over den neste femårs-perioden.

Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + Ipilimumab (om intervensjon blir innført)	76	76	76	76	76

Pembrolizumab (om intervensjon blir innført)	50	50	50	50	50
Pembrolizumab (om intervensjon IKKE blir innført)	126	126	126	126	126

2.4 Konklusjon budsjettberegninger

Budsjettkonsekvensene viser en besparelse ved innføring av nivolumab + ipilimumab basert på maksimal AUP inkludert mva., men en merkostnad når RHF-priser legges til grunn.

Referanser

1. André T, Elez E, Lenz H-J, Jensen LH, Touchefeu Y, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2025;405(10476):383-95.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):23-34.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Godjente indikasjoner og status i Nye Metoder for nivolumab + ipilimumab

Innført. ID2015_053 / ID2016_092 / ID2021_113: HUDKREFT - Førstelinjebehandling av avansert inoperabelt malignt melanom uavhengig av behandlingslinje.

Innført. ID2018_006: KREFT I NYRER OG URINVEIER - Behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.

Innført. ID2020_103: MAGE- OG TARMKREFT - Behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kjemoterapi.

Ikke innført (markedsføringstillatelse trukket). ID2018_104: LUNGEKREFT - Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).

Ikke innført. ID2021_137: MAGE- OG TARMKREFT - I kombinasjon som førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.

Ikke innført. ID2020_112: LUNGEKREFT – Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektabelt malignt pleuralt mesoteliom.

Ikke innført. ID2020_056: LUNGEKREFT - I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.

Ikke innført. ID2022_015/ ID2023_005: LUNGEKREFT - I kombinasjon med to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.

Vedlegg 3: Kommentar fra produsent

BMS vil takke for et konstruktivt og godt samarbeid i prosessen om hurtig metodevurdering av ID2024_037, Nivolumab (Opdivo) og Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon som førstelinjebehandling av voksne med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) metastatisk kolorektal kreft. Vi takker og for rapport til gjennomlesning. Vi har i dokumentet markert konfidensiell informasjon med oransje. Årsakene til dette er upubliserte data.

Vi ønsker også å adressere et punkt i analysen. Dette er alder ved beregnelse av alvorlighetsgrad. DMP har tatt utgangspunkt i et prognosetap på 6 QALY fra metodevurderingen til Pembrolizumab som behandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft. Alvorlighetsberegningene er basert på en alder ved diagnosetidspunkt på 75 år. Median alder ved diagnosetidspunkt for CRC for menn og kvinner i Norge er rapportert å være 74 og 70 år¹, med et aldersspenn fra 20 til 95 + år. Det er de siste årene blitt observert en økt forekomst blant unge voksne (20-49 år)

Det er ikke data tilgjengelige med gjennomsnittsalder for relevant populasjon, pasienter med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) metastatisk kolorektal kreft. Men det er grunn til å tro at pasienter som er kandidater for behandling med Nivolumab i kombinasjon med Ipilimumab vil ha en lavere gjennomsnittsalder enn gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt. Kliniske eksperter rådført antar at de vil være mer forsiktige med å gi O+Y til de eldste pasientene, ettersom de kan være for skrøpelige for den aktuelle behandlingen, og at majoriteten av pasientene som vil motta O+Y vil være under 70 år. Alvorligheten vil dermed være høyere enn den antatte i rapporten fra DMP.

DMP har valgt å ikke benytte BMS sin innsendte helseøkonomiske modell og vi merker oss at det skyldes følgende «En helhetsvurdering tilsier at en fullstendig validering av firmas innsendte helseøkonomiske modell ikke er nødvendig i dette tilfellet». Vi håper beslutningstakere vil stille seg bak helhetsvurderingen til DMP og merke seg DMP sin beskrivelse av kostnadseffektivitet «DMP har vurdert den nødvendige gjennomsnittlige helsegevinsten for at nivolumab + ipilimumab skal anses som kostnadseffektiv ved konfidensielle priser. Basert på foreløpige studieresultater vurderer DMP det som sannsynlig at denne helsegevinsten vil oppnås på gruppenivå.».