

Medicinrådets anbefaling  
vedr. nivolumab plus  
relatlimab til behandling af  
fremskredent melanom hos  
PD-L1-negative patienter

Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 13. december 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 13. december 2023

**Dokumentnummer** 183508

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Nivolumab + relatlimab (opdualag)

**Indikation** Nivolumab + relatlimab er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre med PD-L1-tumorcelleekspresion < 1 %.

**Lægemiddelfirma** Bristol Myers Squibb (BMS)

**ATC-kode** L01XY03

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 1. december 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 8. september 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 17. november 2023

**Rådets anbefaling** 13. december 2023

**Sagsbehandlingstid** 96 dage (13 uger og 5 dage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende modermærkekræft og nonmelanom hudkræft



## Anbefaling

Medicinerådet **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 dag.

©Medicinerådet, 2023  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinerådet, 14. december 2023



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet nivolumab + relatlimab til behandling af voksne og unge PD-L1-negative patienter i alderen 12 år og ældre med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom og ikke-aggressiv sygdom (defineret ved lille tumorbyrde og langsom sygdomsvækst) [1].

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb (BMS)

## **Fremskreden modermærkekræft (ikke-resektabel eller metastatisk)**

I Danmark diagnosticeres der samlet set ca. 350 patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft om året (Figur 1) [2].

De fleste af disse patienter (> 90 %) har tidligere modtaget kirurgisk behandling for resektabel modermærkekræft – og evt. adjuverende medicinsk behandling – og har efterfølgende fået tilbagefald med ikke-resektabel sygdom eller udviklet metastatisk sygdom. En dansk opgørelse for patienter med ikke-resektabel stadie III- eller stadie IV-melanom diagnosticeret i 2018, hvor langt de fleste patienter havde modtaget systemisk behandling, viste en medianoverlevelse på 23 (interval 20-33) måneder.

Behandling med nivolumab + relatlimab vil potentielt kunne tilbydes patienter med fremskredent melanom, men uden aggressiv sygdom (defineret ved lille tumorbyrde og langsom sygdomsvækst), hvilket vurderes at være relevant for ca. 50 patienter årligt i Danmark.

## **Nivolumab + relatlimab**

Behandlingen er en præblandet fastdosiskombination af nivolumab – en programmeret celledød-1-hæmmer (PD-1-hæmmer) – og relatlimab – en lymfocytaktiveringsgen-3-hæmmer (anti-LAG-3) [3].

Den anbefalede dosis for voksne og unge  $\geq 12$  år, som vejer mindst 30 kg, er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab administreret intravenøst over 30 minutter hver 4. uge. Kombinationsbehandlingen anbefales at fortsætte, så længe der observeres klinisk gavnlige effekt, eller indtil behandlingen ikke længere tolereres af patienten. Eskalering eller reduktion af dosis frarådes.

## **Nuværende behandling i Danmark**

Nuværende behandling af patienter med fremskredent melanom, som ikke har modtaget tidligere systemisk behandling, er PD-L1 negative og ikke har aggressiv sygdom (defineret ved lille tumorbyrde og langsom sygdomsvækst) er monoterapi med en PD-L1 hæmmer (nivolumab eller pembrolizumab) (Figur 1, afsnit 1.2) [1].



### Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af nivolumab + relatlimab er baseret på en direkte sammenligning med nivolumab monoterapi fra RELATIVITY-047-studiet, som er et randomiseret, globalt fase 2/3-, dobbeltblindet studie med 714 patienter stratificeret i en 1:1-ratio til de to behandlingsarme [4].

Resultater for endemålene for effekt – OS og PFS - er i denne rapport baseret på den præspecificerede subgruppe af PD-L1 negative patienter, hvilket følger den patientgruppe behandlingen er godkendt til af EMA.

RELATIVITY-047-studiet inkluderer ikke nogen patienter mellem 12-18 år, men behandlingen er jf. indikationen godkendt til unge fra 12 år og derover (med en vægt  $\geq$  30 kg.) i samme dosis for voksne og unge [5].

Populationen, der i den aktuelle ansøgning vurderes egnet (*eligible*) til behandling med nivolumab + relatlimab, er defineret som patienter med ikke-aggressiv sygdom. In- og eksklusionskriterierne for RELATIVITY-047 var ikke defineret på baggrund af en opdeling i henholdsvis aggressiv og ikke-aggressiv sygdom. Det er ikke muligt at identificere subgruppen af patienter med ikke-aggressiv sygdom (lav tumorbyrde og langsom tumorvækst) i studiet, da vurderingen af lav tumorbyrde og langsom tumorvækst foretages ud fra et klinisk skøn og ikke ud fra målbare parametre. Derudover er skrøbelige patienter (med ECOG PS=2) og patienter med alvorlige komorbiditeter ikke repræsenteret i studiet, da patienter med disse karakteristika ikke vil blive vurderet klinisk egnede til at indgå i et studie som RELATIVITY-047.

Median OS var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen svarende til en absolut forskel på [redacted] HR var 0,83 (95 % CI: 0,63-1,08) til fordel for interventionsarmen dog uden at være statistisk signifikant. OS-raten ved 12 mdr. var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen, og ved 24 mdr. var de tilsvarende OS-rater [redacted] og [redacted]

Median PFS var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen svarende til en absolut forskel på [redacted] HR var 0,68 (95 % CI: 0,54-0,86) til fordel for interventionsarmen. PFS-raten ved 12 mdr. var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen, og ved 24 mdr. var de tilsvarende PFS-rater [redacted] og [redacted]. Kurverne forblev adskilte under opfølgningstiden, og den absolutte forskel over tid forblev på ca. [redacted] til fordel for nivolumab + relatlimab.

Data for livskvalitet målt via FACT-M skalaen, og EQ-VAS indikerede ikke en forskel mellem de to behandlingsarme.

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser forekom hos 84,8 % af patienterne behandlet med nivolumab + relatlimab og hos 73,0 % behandlet med nivolumab monoterapi, mens behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4 blev rapporteret hos henholdsvis [redacted] og [redacted] i interventionsarmen stoppede 17,2 % behandling pga. en behandlingsrelateret uønsket hændelse, mens det tilsvarende tal i



komparatorarmen var 8,6 %. Behandlingsrelaterede dødsfald blev registreret hos fire (1,1 %) patienter behandlet med nivolumab + relatlimab og hos to (0,6 %) patienter behandlet med nivolumab monoterapi. Infusionsreaktioner blev rapporteret hos henholdsvis [REDACTED] af patienterne i interventionsarmen og [REDACTED] af patienterne i komparatorarmen.

### Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten af nivolumab + relatlimab til behandling af voksne og unge PD-L1-negative (tumorcelleekspresion < 1%) patienter i alderen 12 år og ældre med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i PFS- og OS-data fra subpopulationen af PD-L1-negative patienter. Helbredsrelateret livskvalitet er baseret på EQ-5D-3L data indsamlet for ITT-populationen i RELATIVITY-047.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af ansøgers analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige leveårsgevinst pr. patient til 1,0 leveår og den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,85 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient estimeres til ca. [REDACTED]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED]. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel A. QALY-gevinsten er drevet af den øgede overlevelse ved behandling med nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab som monoterapi. De inkrementelle omkostninger er drevet af, at lægemiddelomkostningerne til behandling med nivolumab + relatlimab er højere end omkostningerne til nivolumab administreret som monoterapi.

Resultaterne er behæftet med usikkerhed, hvoraf den væsentligste er vedr. ekstrapolering af overlevelse. Da RELATIVITY-047-studiet kun fandt begrænset effektforskel på overlevelse mellem behandling nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi) (3,5 %-point efter 24 måneder), er der foretaget en følsomhedsanalyse, hvori der ikke antages at være nogen effektforskel på overlevelsen efter 10 år. Det resulterer i en QALY-gevinst på 0,23 og en meromkostning på ca. [REDACTED], svarende til en ICER på [REDACTED] DKK pr. QALY. Denne usikkerhed kommer også til udtryk i resultatet af den probabilistiske følsomhedsanalyse (PSA), som viser, at en andel af iterationerne er placeret i 2. kvadrant, hvor nivolumab + relatlimab estimeres til at være både dyrere og effektmæssigt dårligere sammenlignet med nivolumab (monoterapi).

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab (monoterapi)	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab (monoterapi)	Forskel
Totale QALY	XXXX	XXXX	XXXX
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 762.023 DKK Beregnet med SAIP: XXXX DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 920.009 DKK Beregnet med SAIP: XXXX DKK	

#### Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af nivolumab + relatlimab relativt til nivolumab (monoterapi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. XXXX DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 37 mio. DKK i år 5.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen .....	11
1.2	Modermærkekræft .....	11
1.3	Nivolumab + relatlimab.....	12
1.4	Nuværende behandling .....	13
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed .....</b>	<b>13</b>
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	RELATIVITY-047 .....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention .....	18
2.3.3	Komparator .....	19
2.3.4	Effektmål .....	19
2.4	Sammenligning af effekt .....	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	20
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	20
2.4.3	Samlet overlevelse (OS) .....	21
2.4.4	Progressionsfri overlevelse .....	25
2.4.5	Livskvalitet .....	29
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	31
2.5.1	Behandlingsrelaterede dødsfald .....	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	34
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse.....</b>	<b>35</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	35
3.2	Model.....	35
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	37
3.4	Omkostninger .....	40
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	40
3.4.2	Administrationsomkostninger .....	41
3.4.3	Monitoreringsomkostninger .....	42
3.4.4	Bivirkningsomkostninger .....	42
3.4.5	Efterfølgende behandlinger .....	43
3.4.6	Patientomkostninger .....	44
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	44
3.6	Resultater.....	45
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	45
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	46





<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>49</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	49
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	50
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>56</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>57</b>
9.1	Bilag – Ansøgers ekstrapolering af PFS fra baseline.....	57
9.2	Bilag – Vurdering af ekstrapolering af OS .....	58
9.2.1	Bilag - Følsomhedsanalyse af ekstrapolering af OS.....	60
9.3	Bilag – Vurdering af ekstrapolering af PFS .....	61
9.4	Bilag - Ansøgers tabel for completion rate for EQ-5D-3L spørgeskemaet, ITT .....	64
9.5	Bilag – Responsrater for FACT-M spørgeskemaet (ITT-populationen) .....	67
9.6	Bilag – Responsrater for EQ-VAS (ITT-populationen).....	69
9.7	Bilag - Efterfølgende behandling i ansøgers analyse .....	71
9.8	Bilag – Parametre der indgår i den probabilistiske følsomhedsanalyse .....	72



### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 54.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>AFT:</b>	Accelerated Failure Time
<b>DAMMED:</b>	Dansk metastatisk melanom database
<b>DMG:</b>	Dansk Melanom Gruppe
<b>ECOG:</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EQ-5D-5L:</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EQ-VAS:</b>	<i>EuroQol Visual Analog Scale</i>
<b>FACT-M:</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS:</b>	<i>Samlet overlevelse</i>
<b>PD:</b>	<i>Progredieret sygdom</i>
<b>PFS:</b>	<i>Progressionsfri overlevelse</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>QALY:</b>	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nivolumab + relatlimab til behandling af voksne og unge PD-L1-negative (tumorcelleekspresion < 1%) patienter i alderen 12 år og ældre med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom med PD-L1-tumorcelleekspresion < 1 % og ikke-aggressiv sygdom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb (BMS).

BMS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa 15. september 2022 [3].

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af BMS. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og nonmelanom hudkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Modermærkekræft

Modermærkekræft udvikles i pigmentproducerende celler (melanocytter) i modermærker på almindelig hud eller i skønhedspletter og er i Danmark den fjerde hyppigste kræftform hos kvinder og den femte hyppigste hos mænd. Ifølge årsrapporten fra Dansk Melanom Gruppe (DMG) blev der i 2022 registreret 3.256 nye tilfælde af invasiv modermærkekræft i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 80 år, mens knap 10 % af tilfældene ses hos yngre personer [6]. Modermærkekræft kan optræde andre steder end i huden, såsom på slimhinder eller i øjet, og kan udvikle sig meget forskelligt. Hos flertallet af patienter er sygdommen lokaliseret, og kirurgisk behandling med fjernelse af det kræftramte hudområde er tilstrækkelig. Dog vil en række patienter til trods for operation og evt. adjuverende behandling udvikle metastatisk sygdom.

### **Fremskreden modermærkekræft (ikke-resektabel eller metastatisk)**

Stadium III (ikke-resektabel) modermærkekræft er defineret ved, at patienterne har spredning af modermærkekræft til lymfeknuder eller nærliggende hudområder, mens patienterne ved stadium IV (metastatisk) modermærkekræft har spredning til andre organer (fjernmetastaser) eller ikke-regionale lymfeknuder.

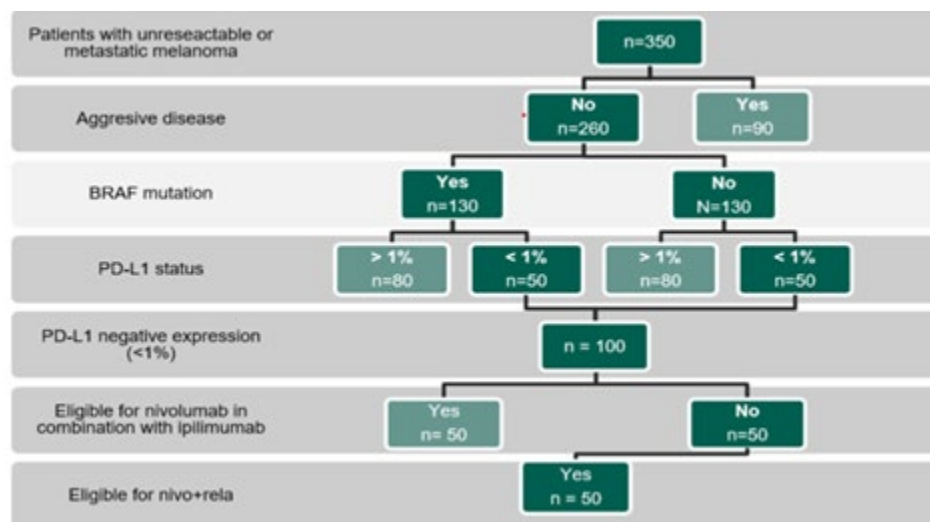
I Danmark diagnosticeres der ca. 350 patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft om året (Figur 1). De fleste af disse patienter (> 90 %) har tidligere modtaget behandling med kirurgi for resektabel modermærkekræft og evt. modtaget adjuverende behandling. Patienterne har efterfølgende fået tilbagefald med ikke-resektabel sygdom eller udviklet metastatisk sygdom. De organer, sygdommen hyppigst



metastaserer til, er lymfeknuder, lunger, lever og hjerne, men metastaser til knogler, knoglemarv, milt og andre organer, samt til muskler og bindevæv forekommer også. Forekomst af fjernmetastaser er generelt forbundet med en dårlig prognose. En dansk opgørelse for patienter med ikke-resektabel stadie III- eller stadie IV-melanom diagnosticeret i 2018, hvor langt de fleste patienter har modtaget systemisk behandling, viste en medianoverlevelse på 23 (20-33) måneder.

Dansk behandlingspraksis skelner mellem PD-L1 negativ (PD-L1 < 1%) og PD-L1 positiv (PD-L1 > 1%) sygdom. Behandlingen af patienter med PD-L1 negativ sygdom differentieres yderligere ud fra hvorvidt sygdommen optræder aggressivt eller ikke-aggressivt, hvilket vurderes ud fra et klinisk skøn [1].

Antallet af patienter, med fremskredent melanom, men uden aggressiv sygdom (se afsnit 1.4), der potentielt ville være kandidater til behandling med nivolumab + relatlimab, vurderes at være ca. 50 patienter årligt i Danmark (Figur 1).



**Figur 1. Oversigt over antal potentielle patienter til behandling med nivolumab + relatlimab i Danmark**

(BRAF-mutation har ikke betydning for behandling med nivolumab + relatlimab, men anvendes i afsnit 3.4.5 vedr. efterfølgende behandling)[2]

### 1.3 Nivolumab + relatlimab

Behandlingen er en præblandet fastdosiskombination af nivolumab, en programmeret celledød-1-hæmmer (anti-PD-1), og relatlimab, en lymfocytaktiveringsgen-3-hæmmer (anti-LAG-3) med handelsnavnet Opdualag. Kombinationsbehandlingen har ikke andre indikationer.

Den anbefalede dosis for voksne og unge i alderen 12 år og ældre er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter. Denne dosis er også gældende for unge patienter (12-18 år), som vejer mindst 30 kg. Kombinationsbehandlingen bør fortsættes, så længe der observeres klinisk gavnlig



effekt, eller indtil behandlingen ikke længere tolereres af patienten. Eskalering eller reduktion af dosis frarådes [3].

## 1.4 Nuværende behandling

Nuværende behandling af patienter med fremskredent melanom, som ikke tidligere har modtaget behandling og er PD-L1 negative, er kombinationsimmunterapi med en CTLA-4 + en PD-1 hæmmer (ipilimumab i kombination med nivolumab) [7].

I dansk klinisk praksis er der en del patienter der i stedet for kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab behandles med monoterapi med en PD-1-hæmmer (nivolumab eller pembrolizumab)[1].

Dette gælder for patienter med ikke-aggressiv sygdom (lille tumorbyrde og langsom sygdomsvækst), hvor det vurderes mest hensigtsmæssigt ikke at anvende ipilimumab plus nivolumab pga. risikoen for alvorlige bivirkninger [1]. I stedet foretrækkes en mere konservativ strategi, hvor patienten først behandles med anti-PD-1 monoterapi, og hvis der er progression, kan der efterfølgende behandles med ipilimumab monoterapi eller med en kombination af ipilimumab + nivolumab. Dette er ud fra en vurdering af, at hvis patienten har lav tumorbyrde og/eller lav væksthastighed, så vil der ved eventuel progression på anti-PD-1 monoterapi være tid nok til efterfølgende at afprøve en behandling i anden linje.

Behandling med anti-PD-1 monoterapi kan også være aktuelt for patienter, der ikke er egnede til kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab og de relaterede bivirkninger pga. komorbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand. Her foretrækkes i stedet en mere konservativ behandlingsstrategi, hvor man først prøver anti-PD-1 monoterapi, og hvis der er progression, kan der efterfølgende behandles med ipilimumab monoterapi.

Nivolumab + relatlimab er relevant til disse patientgrupper med PD-L1 < 1 % som et alternativ til anti-PD-L1-behandling som monoterapi. Begge patientgrupper er dog vanskelige at definere og baserer sig begge delvist på kliniske skøn.

# 2. Effekt og sikkerhed

## 2.1 Litteratursøgning

Denne vurdering er baseret på et direkte sammenlignende studie af nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi. I overensstemmelse med metodevejledningen er der ikke udført en systematisk litteratursøgning.



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

**Tabel 1. Studie anvendt i denne vurdering**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
RELATIVITY-047 (NCT03470922) [4]	Patienter i alderen 12 år og ældre med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monoterapi	Primært: PFS Sekundære: OS, ORR, livskvalitet (FACT-M, EQ-VAS, EQ-5D-5L), sikkerhed	PFS, OS, data vedr. sikkerhed og livskvalitet



### 2.2.1 RELATIVITY-047

RELATIVITY-047-studiet er et randomiseret, globalt, dobbeltblindet, fase 2/3-studie med 714 patienter (ITT-populationen) stratificeret i en 1:1-ratio til behandling med relatlimab + nivolumab eller til nivolumab monoterapi. Randomiseringen er stratificeret for LAG-3- og PD-L1-ekspression ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$ ), BRAF-mutationsstatus (V600 muteret vs. V600 wild type) og AJCCv8-stadie [4].

Inklusionskriterier i studiet inkluderede: Histologisk bekræftet stadie III (ikke-resektabel) eller stadie IV (metastatisk) melanom; ingen tidligere systemisk behandling for ikke-resektabel eller metastatisk melanom (tidligere adjuverende eller neoadjuverende systemisk behandling var tilladt, se Tabel 3 over patientkarakteristika); ECOG PS på 0-1) [4].

Eksklusionskriterierne inkluderede: Aktive eller ubehandlede hjerne- eller leptomeningeale metastaser; uvealt melanom; aktiv autoimmun sygdom eller anden tilstand, der krævede systemisk behandling med enten kortikosteroider eller anden immunsupprimerende behandling inden for 14 dage før studiestart; sygdomshistorie med myokarditis [4].

RELATIVITY-047-studiets primære effektmål er PFS. Sekundære endepunkter inkluderer OS, ORR, livskvalitet (FACT-M, ED-5D-5L og EQ-VAS) og sikkerhed.

Endepunkterne vedrørende effekt er til denne vurdering rapporteret for subpopulationen af patienter med negativ PD-L1-status (n=421), hvilket følger indikationsgodkendelsen fra EMA, mens livskvalitet og sikkerhed er baseret på ITT-populationen (n=714) [8].

Median opfølgningstid i denne vurdering er 25,31 mdr. (interval 0,3 - 51,5 mdr.) med datacut den 27. oktober 2022, og median behandlingstid var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen.

Livskvalitet blev målt via spørgeskemaerne EQ-5D-5L, EQ-VAS og FACT-M. Målinger blev foretaget ved baseline (før første behandling) og derefter hver 4. uge det første år og er opgjort som gennemsnitlige ændringer fra baseline.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter i alderen 12 år og ældre med fremskredet	Patientgruppen i RELATIVITY-047-studiet er heterogen og indeholder andre patienter	Der er anvendt data fra subgruppen med patienter i alderen 12 år





	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	(inoperabelt eller metastatisk) melanom med PD-L1-tumorcelleekspresion < 1 %	end dem med ikke-aggressiv sygdom, som i dansk praksis behandles med anti-PD-L1 monoterapi. Det er ikke muligt at identificere subgruppen af patienter med ikke-aggressiv sygdom.	og ældre med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom PD-L1-tumorcelleekspresion < 1 %
<b>Intervention</b>	Nivolumab + relatlimab	N/A	Samme intervention
<b>Komparator</b>	Nivolumab monoterapi	Monoterapi med enten nivolumab eller pembrolizumab svarer til dansk standardbehandling for patientgruppen med ikke-aggressiv sygdom	Nivolumab monoterapi  Pembrolizumab anvendes til omkostningerne i en følsomhedsanalyse
<b>Effekt mål</b>	PFS, OS, ORR, Livskvalitet og sikkerhed	PFS, OS, livskvalitet og sikkerhed betragtes som relevante effekt mål. ORR udelades, da de andre effekt mål vurderes tilstrækkelige for vurderingen	Subgruppe med PD-L1-negative patienter vedr. PFS og OS. Data for ITT-populationen for sikkerhed og livskvalitet

### 2.3.1 Population

ITT-populationen i RELATIVITY-047 inkluderer 714 voksne og unge patienter i alderen 12 år og ældre med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

Denne vurdering er målrettet subpopulationen patienter med PD-L1-tumorcelleekspresion < 1 % (n= 421), hvilket følger EMAs godkendelse af behandlingen med relatlimab + nivolumab. I randomiseringen blev der stratificeret for PD-L1-status. Baselinekarakteristika herunder er angivet for subpopulationen af PD-L1 negative patienter.

**Tabel 3. Baselinekarakteristika for subpopulationen af patienter med negativ PD-L1-status (n=421) i RELATIVITY-047**

Karakteristika, n (%)	Nivolumab + relatlimab (n = 209)	Nivolumab monoterapi (n = 212)
Alder, median (interval), år	62,0 (20-94)	63,0 (26-90)
Alder, gennemsnit, år	60,7	61,0
Alderskategori (%)		



Karakteristika, n (%)	Nivolumab + relatlimab (n = 209)	Nivolumab monoterapi (n = 212)
≥ 18 - 65	113 (54,1)	113 (53,3)
≥ 65 - 75	53 (25,4)	65 (30,7)
≥ 75 - 85	37 (17,7)	30 (14,2)
≥ 85	6 (2,9)	4 (1,9)
<b>Køn</b>		
Kvinder	91 (43,5)	90 (42,5)
<b>Stadie ved indgang i studiet, n (%)</b>		
Ikke-resektabel stadie III	22 (10,5)	11 (5,2)
Metastatisk stadie IV	187 (89,5)	200 (94,3)
Missing	0	1 (0,5)
<b>Tidligere systemisk behandling</b>		
Adjuverende	19 (9,1)	12 (5,7)
Neoadjuverende	1 (0,5)	1 (0,5)
Missing eller andet	0	1 (0,5)
<b>Metastasesstadie*</b>		
M0	22 (10,5)	11 (5,2)
M1a/b	94 (45,0)	108 (50,9)
M1c	90 (43,1)	84 (39,6)
M1d	1 (0,5)	3 (1,4)
<b>Melanom subtype klassifikation</b>		
Kutan acral	28 (13,4)	29 (13,7)
Kutan ikke-acral	136 (65,1)	146 (68,9)
Mucosal	18 (8,6)	20 (9,4)
Andre	27 (12,9)	17 (8,0)
<b>ECOG-performance status</b>		
0	137 (65,6)	142 (67,0)
1	72 (34,4)	70 (33,0)
<b>Tumor LAG-3 ekspresion, n (%)</b>		
≥ 1 %	134 (64,1)	129 (60,8)
< 1 %	75 (35,9)	83 (39,2)
<b>BRAF mutationsstatus, n (%)</b>		
BRAF mutationer	81 (38,8)	79 (37,3)
Ingen BRAF mutationer	128 (61,2)	133 (62,7)
<b>Baseline LDH niveau (%)</b>		



Karakteristika, n (%)	Nivolumab + relatlimab (n = 209)	Nivolumab monoterapi (n = 212)
≤ ULN	131 (62,7)	128 (60,4)
> ULN	77 (36,8)	84 (39,6)
Missing	1 (0,5)	0

\* Metastasesstadiet er defineret efter AJCC Cancer Staging Manual, 8. udgave

### Medicinerådets vurdering af population

Patientpopulationen er generelt ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baselinekarakteristika. Karakteristika er begrænset til subpopulationen af PD-L1 negative patienter. Dette forventes ikke at influere fordelingen af patientkarakteristika sammenlignet med fordelingen af patientkarakteristika i ITT-populationen, da studiet på forhånd var stratificeret efter PD-L1-status.

Ud over en begrænsning til PD-L1-negative patienter er denne vurdering også begrænset til patienter med ikke-aggressiv sygdom. In- og eksklusionskriterierne for RELATIVITY-047 var ikke defineret på baggrund af en opdeling efter kriterier for henholdsvis aggressiv og ikke-aggressiv sygdom. I RELATIVITY-047-studiet indgår sandsynligvis en del patienter med ikke-aggressiv sygdom, da patienter med aggressiv sygdom som udgangspunkt ikke opfylder de prædefinerede inklusionskriterier (ingen symptomgivende hjernemetastaser, begrænset steroid behandling) og generelt ikke vil blive vurderet klinisk egnede til at indgå i et studie som RELATIVITY-047, før behandling igangsættes. Dog er patienter med ikke-aggressiv sygdom (lav tumorbyrde og langsom tumorvækst) ikke mulige at identificere, da vurderingen af lav tumorbyrde og langsom tumorvækst er et klinisk skøn og ikke foretages ud fra målbare parametre. Derudover er skrøbelige patienter og patienter med alvorlige komorbiditet, som også kan tilbydes behandling med PD-L1 monoterapi i dansk klinisk praksis, ikke repræsenteret i studiet (ingen med ECOG PS > 1), da patienter med disse karakteristika ikke vil blive vurderet klinisk egnede til at indgå i et studie som RELATIVITY-047. Patienterne i RELATIVITY-047-studiet er samtidig generelt en raskere patientgruppe end patientgruppen i dansk klinisk praksis, hvilket er forventeligt i et fase III-studie.

Andelen af patienter med ikke-resektabel stadium III-melanom vil i dansk klinisk praksis udgøre en mindre andel end i studiet, og der vil være flere, der tidligere har modtaget adjuverende behandling.

På baggrund af ovenstående er det ikke muligt at vurdere, om populationen i studiet er overførbart til den relevante danske patientpopulation.

### 2.3.2 Intervention

Doseringen af nivolumab + relatlimab i RELATIVITY-047-studiet for voksne og unge i alderen 12 år og ældre (med en vægt på min. 30 kg.) er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uge administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter.

Tilsvarende dosering indgår den sundhedsøkonomiske analyse.



### **Medicinerådets vurdering af intervention**

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis for PD-L1 negative patienter med ikke-aggressiv sygdom (se afsnit 1.4, Figur 1).

### **2.3.3 Komparator**

Doseringen af nivolumab for komparator i studiet er 480 mg. administreret intravenøst hver 4. uge med en infusionstid på 60 minutter.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger en vægtbaseret dosering på 6 mg/kg svarende til dansk klinisk praksis.

### **Medicinerådets vurdering af komparator**

Ifølge danske kliniske guidelines for metastatisk melanom kan monoterapi med en PD-L1-hæmmer – enten nivolumab eller pembrolizumab – anvendes til førstelinjebehandling af PD-L1-negative patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom, som har ikke-aggressiv sygdom [1]. Jf. DAMMEDs årsrapport fra 2022 anvendes der aktuelt overvejende pembrolizumab. Flere studier har sammenlignet behandling med nivolumab og pembrolizumab til patienter med malignt melanom og til andre kræftsygdomme, hvoraf ingen har påvist en forskel i hverken effekt (OS og PFS) eller sikkerhed mellem de to lægemidler [9–11]. Nivolumab og pembrolizumab vurderes på den baggrund sammenlignelige ift. både effekt og sikkerhed. På den baggrund er det direkte sammenlignende RELATIVITY-047-studie at foretrække frem for indirekte sammenlignende analyser.

Nivolumab er ikke tidligere vurderet af Medicinerådet til denne indikation. Nivolumab er en effektiv behandling, som længe har været anvendt til behandling af melanom i forskellige stadier. Behandlingen kan resultere i komplet svind af metastatisk sygdom.

Medicinerådet bemærker, at nivolumab i dansk klinisk praksis gives vægtbaseret 6 mg/kg (max dosis på 480 mg) hver 4. uge, og pembrolizumab gives på 4 mg/kg (maks. dosis på 400 mg) hver 6. uge. Forskellen i dosering mellem studiet og dansk klinisk praksis er dog ikke af klinisk betydning [1].

I denne rapport er der inkluderet en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne ved nivolumab + relatlimab sammenlignes med omkostningerne til pembrolizumab på baggrund af en antagelse om, at nivolumab og pembrolizumab er effektmæssigt sammenlignelige (se afsnit 3.4.1 og 3.4.2).

### **2.3.4 Effektmål**

Virksomheden har indsendt data for PFS (primært effektmål), OS, ORR, livskvalitet og sikkerhed.

### **Medicinerådets vurdering af effektmål**

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. ORR i denne vurdering, fordi PFS og OS anses som tilstrækkelige for evalueringen af effekt.



## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers metode er baseret på en direkte sammenligning af nivolumab + relatlimab med nivolumab monoterapi.

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers indsendte datagrundlag kan bruges som grundlag for vurderingen, om end der er væsentlig uoverensstemmelse mellem studiepopulationen i RELATIVITY-047 studiet og den relevante danske patientpopulation.

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Effektestimater fra RELATIVITY-047-studiet

Effektmål	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monoterapi	Resultat
<b>OS*</b>			
Median OS (mdr.)	XXXX	XXXX	XXXX HR: 0,83 (0,63-1,08)
OS-rate ved 24 mdr.	XXXX	XXXX	XXXX XXXX
<b>PFS*</b>			
Median PFS (mdr.)	XXXX	XXXX	XXXX HR: 0,68 (0,54-0,86)
PFS-rate ved 24 mdr.	XXXX	XXXX	XXXX
<b>Livskvalitet**</b> Gennemsnitsværdier, SD			
FACT-M	134,1 (25,0)	135,5 (23,3)	Absolut forskel: 1,2 (-2,43-4,83) point
EQ-VAS	77,2 (19,5)	76,8 (20,5)	Absolut forskel: 0,4 (-2,59-3,39) point
<b>Sikkerhed**</b> Antal (%)			

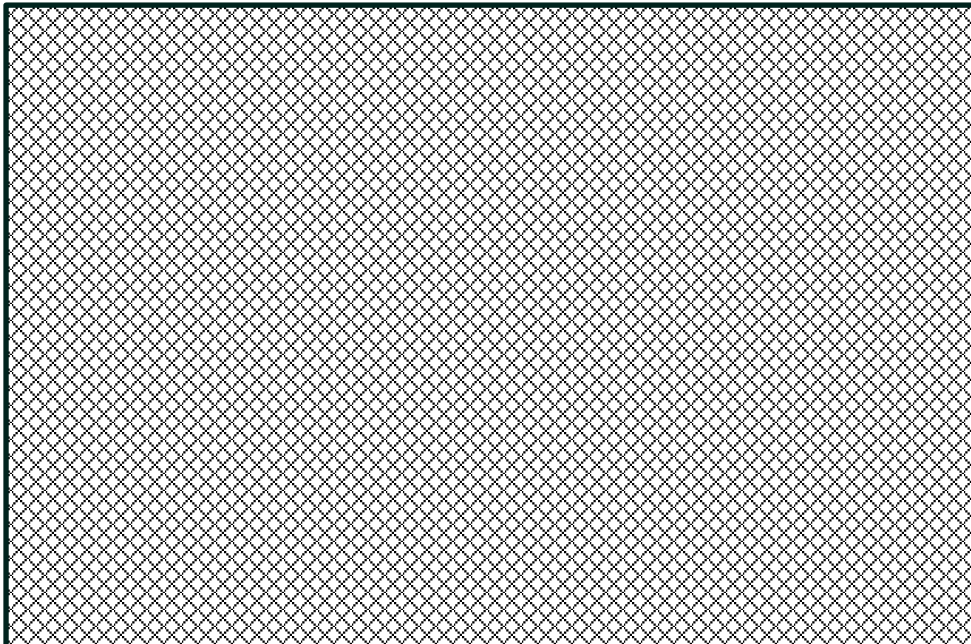


Effekt mål	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monoterapi	Resultat
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4	78 (22,0)	43 (12,0)	Absolut forskel: 10 %-point RR: Ikke testet
Behandlingsophør pga. behandlingsrelateret uønsket hændelse	61 (17,2)	31 (8,6)	Absolut forskel: 8,6 %-point RR: Ikke testet
Behandlingsrelaterede dødsfald***	4 (1,1)	2 (0,6)	Absolut forskel: 0,5 %-point RR: Ikke testet

\*PD-L1 negative patienter, n = 421. \*\* ITT-populationen, n=714. \*\*\* Defineret som: "Study drug toxicity".

### 2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Data for OS er opgjort for subgruppen af PD-L1-negative patienter. Median OS var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen svarende til en absolut forskel på 10,02 mdr. HR var 0,83 (95 % CI: 0,63-1,08), men ikke statistisk signifikant. OS-raten ved 12 mdr. var [redacted] i interventionsarmen og 67,5 % i komparatorarmen, og ved 24 mdr. var de tilsvarende rater [redacted]



Figur 2. Kaplan-Meier (KM) kurver for OS for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab monoterapi hos PD-L1-negative patienter



### Medicinerådets vurdering af OS

Data for OS er stadig ikke modne, idet der stadig er omkring 50 % af patienterne, der ikke har oplevet et event ( $n=203$  ud af 421 er stadig i live), hvilket især er udtrykt ved mange censoreringer efter ca. 20 måneder. HR er ikke signifikant og konfidensintervallet er bredt og resultaterne for OS er dermed behæftet med usikkerhed. Endelig indikerer data, at den absolutte forskel er begrænset ( [REDACTED] efter 24 mdr.). Effekten af nivolumab i komparatorarmen svarer til erfaringen med PD-L1-behandling fra nuværende dansk klinisk praksis.

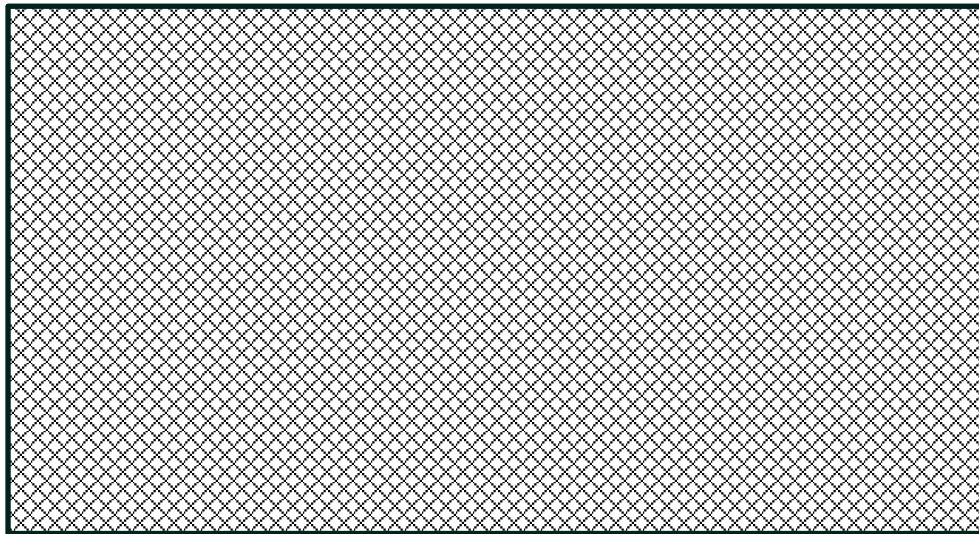
### Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende nivolumab + relatlimab er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelsedata fra RELATIVITY-047, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger vurderer på baggrund af den statistiske test for proportional hazards (Grambsch-Therneau-test,  $p$ -værdi = 0,34), at det ikke kan afvises, at der er proportionalitet mellem hazard-funktionerne for OS for nivolumab + relatlimab- og nivolumab-armen. Denne antagelse, mener ansøger, bekræftes ved visuel inspektion af armenes kumulative hazard plot og Schoenfeld-residualplottet, som fremgår af Figur 14 og Figur 15 i bilag 9.2. På denne baggrund vælger ansøger at ekstrapolere OS-data for nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi samlet vha. en Accelerated Failure Time (AFT)-model. Valget om at anvende en AFT-model underbygger ansøger ved Quantile-Quantile plottet, som kan ses i Figur 16 i bilag 9.2.

Ansøger har testet de seks standardparametriske modeller samt spline-modeller til ekstrapolering af OS, men ekskluderer alle spline-modeller, da det ikke vurderes, at disse øger nøjagtigheden af OS-estimerne. De standard parametriske modeller er vist for nivolumab+ relatlimab og nivolumab monoterapi i hhv. Figur 17 og Figur 18 i bilag 9.2. På baggrund af test for statistisk fit vurderer ansøger, at generaliseret gamma repræsenterer fordelingen med det bedste statistiske fit på det observerede data. Ved visuel inspektion af KM-kurver, smoothed hazard-kurver og de ekstrapolerede kurver vurderer ansøger, at såvel den generaliserede gamma- som Gompertz-fordeling følger det observerede KM-data og de smoothed hazards godt. Til eksternt at validere kurvernes forløb for nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi anvender ansøger Checkmate-067-studiet. Checkmate-067-studiet er et fase 3-studie, der undersøger effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med ipilimumab monoterapi i patienter med tidligere ubehandlet stadie II-I eller IV-melanom [12]. På baggrund af denne validering anvender ansøger den generaliserede gamma-fordeling i sin hovedanalyse og udfører en følsomhedsanalyse med Gompertz-fordeling. En oversigt over ansøgers OS-estimer baseret på de observerede og modellerede data er præsenteret i Tabel 5

Af Figur 3 fremgår de observerede OS KM-data for subpopulationen med PD-L1 < 1 % i RELATIVITY-047-studiet, samt de ekstrapolerede kurver, som ansøger vurderer at være klinisk plausible.



**Figur 3. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse for nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi)\***

\* De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet

#### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS**

I valideringen af det ekstrapolerede data, der anvendes i den sundhedsøkonomiske model (OS og PFS), anvender Medicinrådet data fra DAMMEDs årsrapport fra 2022. Her tages der udgangspunkt i patientpopulationen med metastatisk melanom, der har modtaget førstelinjebehandling med checkpoint-hæmmeren pembrolizumab. Medicinrådet er opmærksomme på, at data fra DAMMEDs årsrapport også inkluderer PD-L1-positive patienter, som generelt har en bedre prognose end patientpopulationen i denne vurdering med negativ PD-L1-status [5].

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelser vedr. proportional hazards samt ekstrapolering af OS-data for både nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi) er rimelige.

Medicinrådet vurderer, at ekstrapolering af OS med hhv. generaliseret gamma og Gompertz er rimelig. Ekstrapolering med generaliseret gamma resulterer i en 5-års OS-rate på ■■■ for interventionsarmen og ■■■ for komparatorarmen samt en median OS på hhv. 40 og 28 måneder. Ekstrapolering med Gompertz resulterer i en 5-års OS-rate på ■■■ for interventionsarmen og ■■■ for komparatorarmen samt en median OS på hhv. 40 og 28 måneder.

Jf. DAMMEDs årsrapport fra 2022 [5] er 5-års OS-raten for patienter med metastatisk melanom, som har modtaget førstelinjebehandling med pembrolizumab, 40,5 % med en median OS på 34,5 måneder (95 % CI: 29,9 - 43,1), se Tabel 5. Dermed er både 5-års overlevelsen og median OS lidt højere for populationen i DAMMEDs årsrapport sammenlignet med OS-kurven for komparatoren, uanset om der er anvendt Gompertz eller generaliseret gamma til ekstrapoleringen. De ekstrapolerede OS-kurver synes derfor rimelige, og risikoen for overestimering af kurverne vurderes at være begrænset.





Grundet usikkerhed i ekstrapoleringen af OS kan Medicinrådet ikke definitivt udelukke en af de to kurver. Medicinrådet anvender den mest optimistiske kurve, Gompertz, i hovedanalysen, mens ekstrapolering af OS med generaliseret gamma undersøges i en følsomhedsanalyse.

Ydermere bemærkes det, at hazard ratioen rapporteret i RELATIVITY-047 ikke er statistisk signifikant (HR 0,83 (95 % CI: 0,63-1,08)), se afsnit 2.4.3. På baggrund af dette udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor OS-kurverne for intervention og komparator modelleres uafhængigt. I følsomhedsanalysen fastholdes den parametriske model (Gompertz) for komparatorarmen, idet denne fortsat vurderes klinisk plausibel, når den sammenlignes med data fra DAMMEDs årsrapport. For interventionsarmen vælges den lidt mindre optimistiske model, generaliseret gamma, der har det bedste statistiske fit, jf. AIC og BIC, se Tabel 19. Kurverne for følsomhedsanalysen er præsenteret i bilag 9.2.1. Her ses det, at kurverne konvergerer omkring år 10.

En oversigt over OS-estimater baseret på de observerede og modellerede data er præsenteret i Tabel 5 samt OS-estimater fra DAMMEDs årsrapport fra 2022.

**Tabel 5. Medicinrådets estimater for OS baseret på ekstrapolerede kurver samt OS-estimater fra DAMMEDs årsrapport fra 2022**

Kilde	1 år	3 år	5 år	10 år	20 år	Median OS i måneder (år)	Gennemsnit OS i måneder (år)
<b>Nivolumab + relatlimab</b>							
RELATIVITY-047 KM	■	■	■	■	■	■	■
Modelleret afhængigt, generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
Modelleret uafhængigt, generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■
<b>Nivolumab (monoterapi)</b>							
RELATIVITY-047 KM, Subgruppe PD-L1 <1 %	■	■	■	■	■	■	■



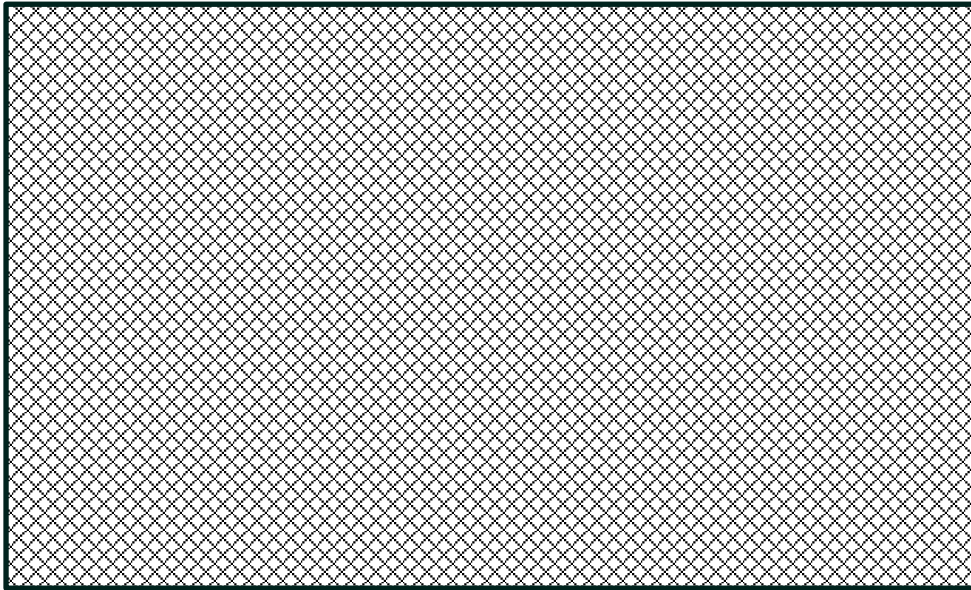
Kilde	1 år	3 år	5 år	10 år	20 år	Median OS i måneder (år)	Gennemsnit OS i måneder (år)
Modelleret afhængigt, generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■
Modelleret afhængigt, Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
Modelleret uafhængigt, Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
DAMMED, pembrolizumab**	■	■	■	■	■	■	■

\* Aflæst fra graf, figur S3(D)

\*\*Aflæst fra graf, figur 5.2 og tabel 5.4 i DAMMED [4,5]

#### 2.4.4 Progressionsfri overlevelse

Data for PFS er opgjort for subgruppen af patienter med negativ PD-L1. Median PFS var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen svarende til en absolut forskel på [redacted] HR var 0,68 (95 % CI: 0,54-0,86). PFS-raten ved 12 mdr. var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen, og ved 24 mdr. var de tilsvarende rater [redacted]



**Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for PFS for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab monoterapi hos PD-L1-negative patienter**

#### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS**

Forskellen i median PFS mellem de to behandlingsarme er 3,7 mdr. KM-kurverne adskiller sig efter ca. 12 uger og forbliver adskilte under opfølgningstiden med en absolut forskel på ca. 12 %-point også ved henholdsvis 36 og 4 måneders opfølgning, dog med meget få patienter under risiko ved de seneste opfølgninger. HR er 0,68 (95 % CI: 0,54-0,86).

Effekten af nivolumab i komparatorarmen svarer til erfaringen med PD-L1-behandling fra nuværende dansk klinisk praksis [5].

Det vurderes samlet set, at behandling med nivolumab +relatlimab forlænger tiden til progression sammenlignet med nivolumab monoterapi.

#### **Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

På samme måde som for OS-data ekstrapoleres PFS-data fra RELATIVITY-047, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse.

Alle modeller fitter de indledende tre måneder af KM-kurven for PFS dårligt, se Figur 13 bilag 9.1. Ansøger vurderer, at det skyldes, at den første opfølgning først sker 12 uger efter randomisering. For at få et bedre fit til data anvender ansøger en *piecewise* model med et skæringspunkt ved 3 måneder. Modellen anvender herved KM-data i de første tre måneder efterfulgt af en standard parametrisk model.

Ansøger vurderer, på baggrund af den statistiske test for proportional hazards (Grambsch-Therneau testen, p-værdi = 0,86) efter 3-måneders skæringspunktet, at det ikke kan afvises, at der er proportionalitet mellem hazard-funktionerne for PFS for nivolumab + relatlimab- og nivolumab-armen. Denne antagelse mener ansøger delvis

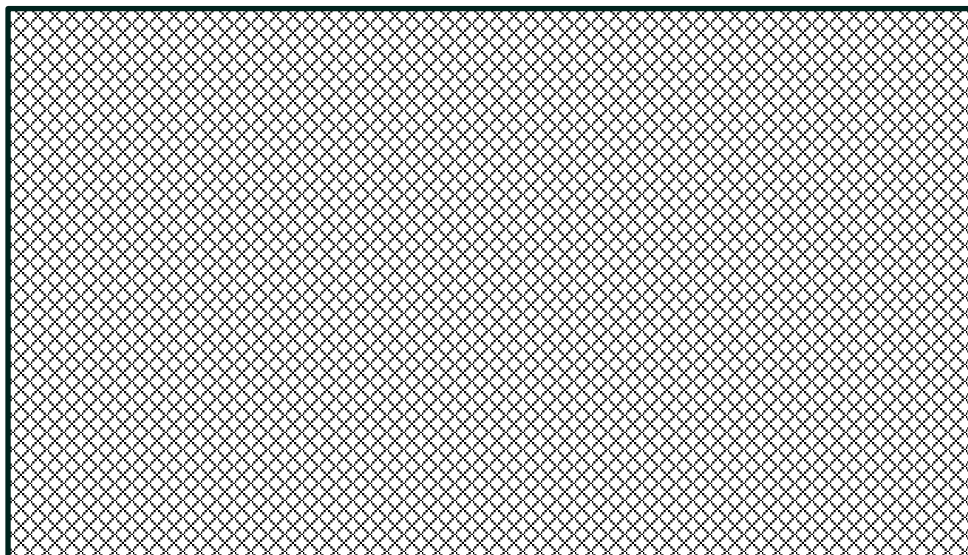


bekræftes ved visuel inspektion af armenes kumulative hazard plot og Schoenfeld-residual plottet, som fremgår af Figur 20 og Figur 21 i bilag 9.3 Figur 16 og Figur 17. Dog bemærker ansøger, at log-kumulativ hazards krydser indledningsvist, hvilket tyder på, at der ikke kan antages proportional hazards.

Ansøger har derfor gjort det muligt at ekstrapolere PFS-data for nivolumab + relatlimab og nivolumab både baseret på en samlet model og på separate modeller. Ansøger vælger dog at anvende den samlede model, da ansøger mener, at den bedst reflekterer ligheden mellem de to behandlingsarme.

Ansøger har testet de 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS efter tre måneder, se Figur 22 og Figur 23 i bilag 9.3.

Ved visuel inspektion af KM-kurver, *smoothed hazard*-kurver og de ekstrapolerede kurver vurderer ansøger, at Gompertz-fordelingen giver det bedste fit. Gompertz-fordelingen estimerer et plateau med en hazard, der nærmer sig baggrunds dødeligheden efter 5,6 år for nivolumab + relatlimab og efter 6 år for nivolumab monoterapi. Ansøger vurderer, at et plateau efter 5 år for immunterapier ikke er urealistisk og tidligere er demonstreret i data fra CheckMate-067-studiet, der har længere opfølgningstid. Det er ansøgers vurdering, at log-normal-fordelingen ligeledes demonstrerer et klinisk plausibelt forløb sammenlignet med CheckMate-067 data. Ansøger anvender log-normal i base-case analysen og tester Gompertz-fordelingen i en følsomhedsanalyse, se Tabel 6. Af Figur 5 fremgår de observerede PFS KM-data fra subpopulationen med negativ PD-L1-status i RELATIVITY-047-studiet, samt de ekstrapolerede kurver, som ansøger vurderer at være klinisk plausible.



**Figur 5. De observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse for nivolumab + relatlimab (monoterapi)**

#### **Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS**

Som beskrevet i afsnit 2.4.3 anvender Medicinerådet DAMMEDs årsrapport 2022 som ekstern kilde til validering af PFS-kurverne. Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser vedr. proportional hazards samt ekstrapolering af PFS-data for både



nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi er rimelige. Som ansøger bemærker, krydser de log-kumulative hazarder indledningsvist, hvilket tyder på, at der ikke kan antages proportional hazards. På baggrund af dette laver Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvori PFS-kurverne modelleres uafhængigt af hinanden, mens valget af parametriske model fastholdes.

Ligesom ansøger vurderer Medicinrådet, at ekstrapolering af PFS med hhv. Log-normal og Gompertz demonstrer klinisk plausible forløb. Ekstrapolering med log-normal resulterer i en 5-års PFS-rate på [redacted] for interventionsarmen og [redacted] for komparatorarmen samt en median PFS på hhv. 6 og 3 måneder. Ekstrapolering med Gompertz resulterer i en 5-års PFS-rate på [redacted] for interventionsarmen og [redacted] for komparatorarmen samt en median PFS på hhv. 7 og 3 måneder.

Jf. DAMMEDs årsrapport fra 2022 [5] ligger 5-års PFS-raten for patienter med metastatisk melanom, som er behandlet med pembrolizumab i førstelinje på 27 % og med en median PFS på 11 måneder (95 % CI: 9,8 - 13,9), se Tabel 6. Dermed ligger både 5-års PFS-raten og medianen for PFS højere for populationen i DAMMEDs årsrapport sammenlignet med PFS-kurven for komparatoren, uanset om der er anvendt log-normal eller Gompertz til ekstrapoleringen [4,5].

Medicinrådet vurderer, at ekstrapolering af PFS med log-normal eller Gompertz begge resulterer i en underestimering af PFS-kurverne, når der sammenlignes med data fra DAMMED, også selvom populationen i DAMMED inkluderer patienter, der er PD-L1 positive, og som derfor har en bedre prognose end PD-L1-negative patienter. På baggrund af dette vælger Medicinrådet Gompertz til ekstrapolering af PFS-kurverne, idet Gompertz udgør den mest optimistiske ekstrapolering af PFS.

En oversigt over PFS-estimer baseret på de observerede og modellerede data samt PFS-estimer fra DAMMEDs årsrapport fra 2022 er præsenteret i Tabel 6.

**Tabel 6. Medicinrådets estimer for PFS baseret på ekstrapolerede kurver samt PFS-estimer fra DAMMEDs årsrapport fra 2022**

Kilde	1 år	3 år	5 år	10 år	20 år	Median PFS i måneder	Gennemsnit PFS i måneder (år)
<b>Nivolumab + relatlimab</b>							
RELATIVITY-047 KM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Modelleret (log-normal)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Modelleret (Gompertz)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Kilde	1 år	3 år	5 år	10 år	20 år	Median PFS i måneder	Gennemsnit PFS i måneder (år)
<b>Nivolumab (monoterapi)</b>							
RELATIVITY-047 KM	■	■	■	■	■	■	■
Modelleret (log-normal)	■	■	■	■	■	■	■
Modelleret (Gompertz)	■	■	■	■	■	■	■
Modelleret uafhængigt (Gompertz)	■	■	■	■	■	■	■
DAMMED, pembrolizumab*	■	■	■	■	■	■	■

\*Aflæst fra graf, Figur 5.2 og Tabel 5.4 i DAMMED [4,5]

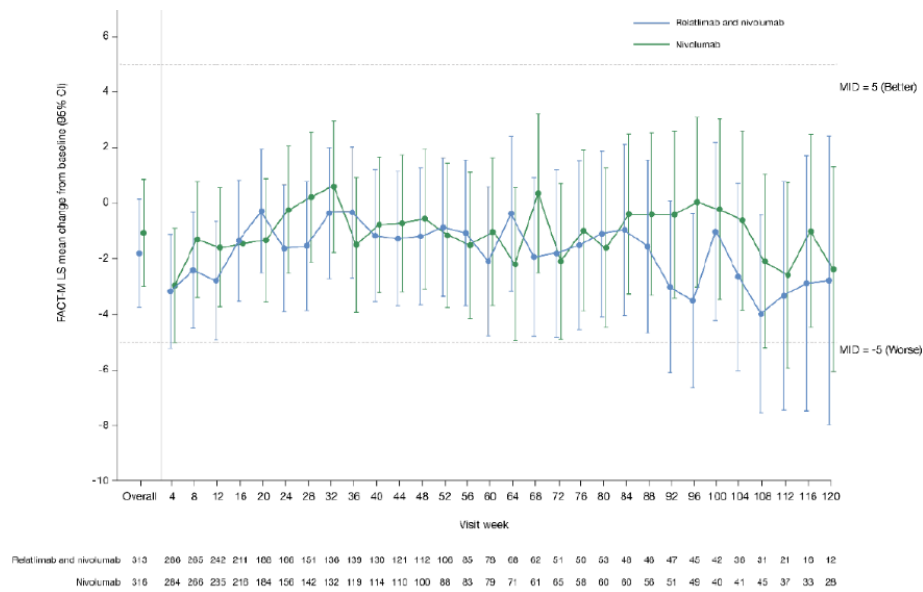
#### 2.4.5 Livskvalitet

Livskvalitet er rapporteret for ITT-populationen og målt via Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma- (FACT-M-) skalaen og EuroQol visual analogue-skalaen (EQ-VAS).

##### FACT-M

FACT-M- skalaen (Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma) er et sygdomsspecifikt, standardiseret spørgeskema til måling af selvrapporteret helbredsrelateret livskvalitet hos melanom patienter. FACT-M består af 43 punkter, som er opdelt i fem subskalaer, der belyser henholdsvis fysiske, sociale, funktionelle, følelsesmæssige, sociale og melanomspecifikke aspekter af at være melanom patient.

Spørgeskemamålinger er foretaget hver 4. uge. Den mindste relevante forskel mellem grupperne blev sat til 5 point. Forskellen mellem de to behandlingsarme er opgivet som gennemsnitlige ændringer i score fra baseline.

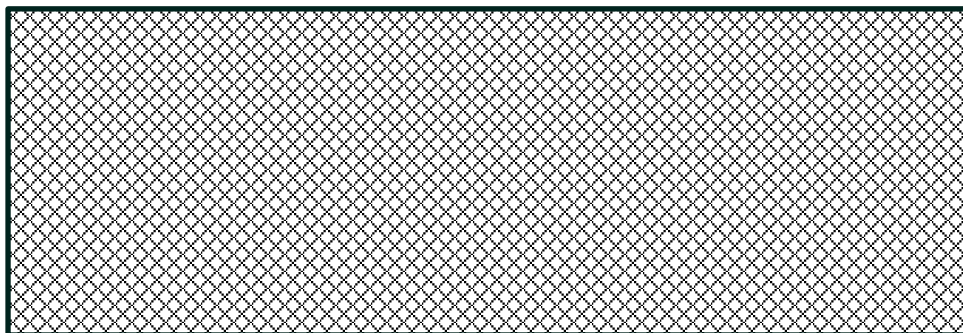


**Figur 6. Ændring i gennemsnitlig score fra baseline på FACT-M-skalaen for ITT-populationen.**

Den gennemsnitlige forskel i ændring i livskvalitet fra baseline var 1,2 (-2,43-4,83) point og dermed mindre end den prædefinerede forskel på 5 point [13].

### EQ-VAS

EQ-VAS står for EuroQol Visual Analog Scale, som er et standardiseret måleredskab til måling af selvrapporeret livskvalitet. Patienter bliver bedt om at vurdere deres helbredsstatus på en skala fra 0-100, hvor 0 repræsenterer den værste helbredstilstand og 100 den bedst mulige helbredstilstand. Det betyder, at resultatet er et enkelt opsummerende mål (summary score), som kan sammenlignes på tværs af sygdomme og populationer.



**Figur 7. Ændring i gennemsnitlig score fra baseline i selvrapporeret helbred på EQ-VAS for ITT-populationen**

Den gennemsnitlige forskel i ændring i livskvalitet fra baseline til behandlingsophør på EQ-VAS-skalaen var 0,4 (-2,59-3,39) point og dermed mindre end den prædefinerede forskel på 7 point.

Efter behandlingsophør startede en opfølgende fase (FU og SFU i Figur 7). I denne fase ses et fald i livskvalitet for begge behandlingsarme, hvilket sandsynligvis skyldes



årsagerne til behandlingsophør, hvilket i begge arme var sygdomsprogression eller toksicitet (se afsnit 2.5).

Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet baseret på præferencevægte præsenteres i afsnit 3.3.

#### Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Compliance rater er generelt høje i begge arme i behandlingsforløbet (se bilag 9.5 og 9.6), og resultaterne er konsistente på tværs af de to måleinstrumenter.

Data for livskvalitet målt via FACT-M skalaen og EQ-VAS indikerede samlet set ikke en forskel mellem de to behandlingsarme.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser er rapporteret for patienter, som har modtaget minimum én dosis af nivolumab + relatlimab eller nivolumab monoterapi. Opgørelsen af uønskede hændelser er baseret på ITT-populationen (n=714) efter en median opfølgningstid på 25,31 måneder (0,3-51,5) og en median behandlingstid på [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen.

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser sås hos 84,8 % af patienterne behandlet med nivolumab + relatlimab og hos 73,0 % behandlet med nivolumab monoterapi, mens behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4 blev rapporteret hos henholdsvis 22,0 % og 12,0 %. De hyppigste behandlingsrelaterede uønskede hændelser i begge behandlingsarme var kløe, fatigue, udslæt og hypothyroidisme Tabel 7.

Infusionsreaktioner sås hos henholdsvis 6,5 % af patienterne i interventionsarmen og 3,6 % af patienterne i komparatorarmen (Tabel 7).

I interventionsarmen stoppede 17,2 % behandling pga. en behandlingsrelateret uønsket hændelse, mens det tilsvarende tal i placeboarmen var 8,6 %.

**Tabel 7. Sikkerhed i RELATIVITY-047-studiet, ITT-populationen (n=721)**

	Nivo+rela (n=355)		Nivolumab monotherapy (n=359)	
	Enhver grad, n (%)	Grad 3/4, n (%)	Enhver grad, n (%)	Grad 3/4, n (%)
Enhver uønsket hændelse (any AE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]





	Nivo+rela (n=355)		Nivolumab monotherapy (n=359)	
TRAE førende til behandlingsophør	■	■	■	■
<b>TRAEs &gt; 5 %</b>				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

\* Inkluderer hændelser rapporteret mellem første dosis af behandling og indtil 30 dage efter sidste behandling.

Efter 48 måneder var 58 patienter i hver behandlingsarm stadig i behandling (nivolumab + relatlimab 16,3 % og nivolumab monoterapi 16,2 %). Den hyppigste årsag til behandlingsophør i begge arme var sygdomsprogression efterfulgt af bivirkninger (Tabel 8).

**Tabel 8. Status over årsager til behandlingsophør i ITT-populationen 48 måneder efter studiestart i RELATIVITY-04**

	Nivolumab + relatlimab (n=355)	Nivolumab monoterapi (n=359)
■	■	■



	Nivolumab + relatlimab (n=355)	Nivolumab monoterapi (n=359)
■	■	■
<b>Årsager til behandlingsophør</b>		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

### 2.5.1 Behandlingsrelaterede dødsfald

Efter en median opfølgningstid på 25,31 mdr. (interval 0,3-51,5) var

■
■
■

■ Behandlingsrelaterede dødsfald blev registreret hos henholdsvis 4 (2,4 %) og 2 (1,1 %) patienter (Tabel 9). Årsagerne til behandlingsrelaterede dødsfald i interventionsarmen var hemophagocytic lymphohistiocytosis, akut pulmonary edema, pneumonitis og multi-organ-svigt og i komparatorarmen henholdsvis sepsis og myocarditis for den ene patient og forværret pneumonia for den anden.

Tabel 9. Dødsfald i RELATIVITY-047, ITT-populationen

	Nivolumab + relatlimab (n=355)	Nivolumab monoterapi (n=359)
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



	Nivolumab + relatlimab (n=355)	Nivolumab monoterapi (n=359)
	■	■

#### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandlingsrelaterede bivirkninger forekommer hyppigere i behandlingsarmen med nivolumab + relatlimab sammenlignet med komparatorarmen med nivolumab. Forskellen i alvorlige bivirkninger (grad 3-4) er begrænset. En bekymring for kardiell toksicitet med forhøjede troponinværdier er adresseret i EPAR og ikke fundet at være af klinisk betydning [8]. RELATIVITY-047-studiet har ikke afdækket nye relevante sikkerhedsproblemer. De bivirkninger, der opstår, vurderes at kunne behandles inden for de gældende retningslinjer for håndtering.

Medicinrådet bemærker, at infusionsreaktioner sjældent ses ifm. behandling med pembrolizumab, som primært anvendes til patientgruppen i dansk klinisk praksis. Forekomsten af infusionsreaktioner i RELATIVITY-047-studiet er lavere end forventet ved behandling med nivolumab.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studiepopulationen, der i den aktuelle ansøgning vurderes egnet (eligible) til behandling med nivolumab + relatlimab, er defineret som PD-L1-negative patienter med ikke-aggressiv sygdom. In- og eksklusionskriterierne for RELATIVITY-047 var ikke defineret på baggrund af en opdeling efter kriterier for henholdsvis aggressiv og ikke-aggressiv sygdom. Der er dermed væsentlig indirekthed til den relevante danske patientpopulation, hvilket udgør en betydelig usikkerhed i vurderingen.

Data for OS er stadig ikke modne, idet der stadig er omkring 50 % af patienterne, der ikke har oplevet et event, hvilket især er udtrykt ved mange censoreringer efter ca. 20 måneder. Det bidrager med yderligere usikkerhed i vurderingen.



## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab (monoterapi).

Analysen er baseret på data fra RELATIVITY-047-studiet og subpopulationen med PD-L1 ekspression < 1 % (ca. 60 % af ITT-populationen) [4]. Der anvendes således data for OS og PFS, som beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4. Som beskrevet i afsnit 2.3.1 er det ikke muligt at vurdere, om populationen i studiet er overførbart til den relevante danske patientpopulation. Dette har dog ikke givet anledning til ændringer i den sundhedsøkonomiske analyse.

Som beskrevet i afsnit 2.3.3 udgøres komparator i dansk klinisk praksis af monoterapi med enten nivolumab eller pembrolizumab. I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse anvendes effekten af nivolumab fra RELATIVITY-047-studiet også som proxy for effekten af pembrolizumab.

### 3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en livslang tidshorisont på 40 år, da patienterne i gennemsnit var ca. 62 år ved studiestart i RELATIVITY-047 [4].

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, diskonteres med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % i år 36 og frem.

#### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv som ansøger. Diskonteringsraten justeres, således at der diskonteres med en rate på 3,5 % i alle år jf. Medicinrådets ansøgningsskema til vurdering af nye lægemidler version 2.1.

### 3.2 Model

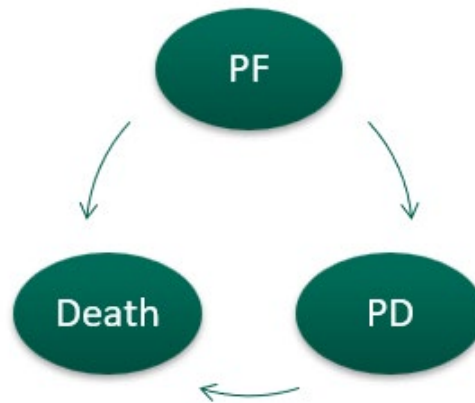
Ansøger har benyttet en partitioned survival-model til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi.

Ansøgers model består af tre helbredsstadier: progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død. Af Figur 8 fremgår de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet PF, hvorfra deres bevægelser bestemmes på baggrund af ekstrapolerede PFS-data fra RELATIVITY-047-studiet. Fra PF-stadiet kan patienten bevæge sig videre til PD-stadiet eller til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra PFS- og OS-data, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadiet eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen



af patienter i stadiet død bestemmes ud fra ekstrapolerede OS-data fra RELATIVITY-047-studiet.

Modellen har en cykluslængde på én uge de første 28 uger, og herefter anvendes en cykluslængde på 4 uger. Ansøger benytter *half-cycle correction*.

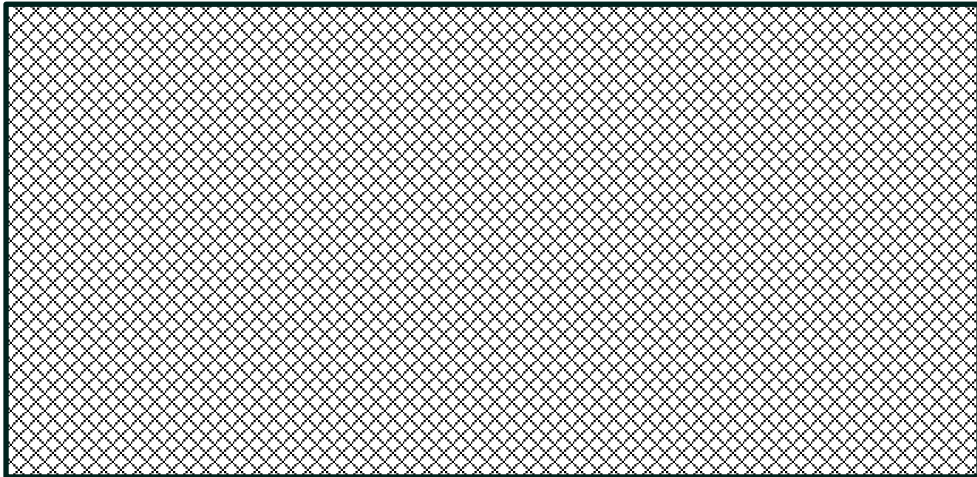


**Figur 8. Modelstrukturen i ansøgers model**

Note: PD, progression; PF, progressionsfri

Idet opfølgningen i RELATIVITY-047-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Udover effektmålene, OS og PFS, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for nivolumab + relatlimab og nivolumab som monoterapi på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør (TTD). I RELATIVITY-047-studiet er TTD KM-data tilgængelig for begge arme, og disse data anvendes i modellen, se Figur 9. I modellen antager ansøger, på baggrund af dansk praksis, at behandlingen med immunterapi stoppes efter 2 år. Herved estimeres en gennemsnitlig behandlingsvarighed med nivolumab + relatlimab og nivolumab som monoterapi på hhv. ca. [REDACTED] måneder.



**Figur 9. KM-data for tid til behandlingsophør for nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi)**

#### Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers modelstruktur og behandlingsvarigheder, da TTD-data er moden, og det er dansk klinisk praksis at stoppe behandlingen med immunterapi efter maks. 2 år. Tabel 10 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS, der anvendes i Medicinerådets hovedanalyse. Den gennemsnitlige tid i PFS er baseret på PFS kurverne ekstrapoleret med Gompertz, og den gennemsnitlige tid til død er baseret på OS-kurverne ekstrapoleret med Gompertz. Medicinerådets valg af parametriske kurver til ekstrapolering af PFS og OS er beskrevet af hhv. afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

**Tabel 10. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne behandling, PFS og OS, ikke diskonterede tal**

Behandling	Behandlingsvarighed i måneder	PFS i måneder (år)	OS i måneder (år)
Nivolumab + relatlimab	■	■	■
Nivolumab monoterapi	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I RELATIVITY-047-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet for ITT-populationen vha. EQ-5D-3L-spørgeskemaet. Til at estimere de nytteværdier, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, har ansøger konverteret den indsamlet EQ-5D-3L-data til EQ-5D-5L-skalaen via den validerede algoritme præsenteret af van Hout og Shawn [14]. Herudover har ansøger anvendt danske præferencevægte baseret på den generelle danske befolkning [15].



EQ-5D-3L-spørgeskemaet blev udleveret ved baseline (inden første dosisadministration) og efterfølgende på dag 1 i hver 4-ugers cyklus fra uge 4 til uge 176 ( $\approx$  40 måneder / 3,4 år). Follow-up fasen begyndte på det tidspunkt, det blev besluttet, at en patient skulle stoppe behandlingen. Der blev herefter indsamlet EQ-5D-3L-data ved follow-up besøgene, som lå omkring dag 30, 100 og herefter hver 3 måned, indtil der var indsamlet overlevelsesdata for alle patienterne.

Ansøger har anvendt en linear mixed-effects model til at undersøge effekten af sygdomsprogression og tid til død (TD) på helbredsrelateret livskvalitet. Baseret på least squares means har ansøger vurderet, at begge modeller har et godt fit. I modellen har ansøger valgt at estimere nytteværdierne på baggrund af patienternes tid til død, uanset hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i og uafhængigt af behandlingsarm. Ansøger har defineret fire tidsintervaller for tiden til død, hvor nytteværdier estimeres for hvert enkelte interval, se Tabel 11. Ansøger argumenterer for, at tiden til død bedre afspejler de faktiske fald i livskvalitet for patientpopulationen, end hvis der f.eks. anvendes stadiespecifikke nytteværdier for, hvorvidt patienterne er progredieret eller ej. Ansøger har i modellen også inkluderet muligheden for at vælge stadiespecifikke nytteværdier uafhængigt af behandlingsarm.

Til estimering af gennemsnitlige nytteværdier anvendes en mixed effects model for repeated measures, som tager højde for gentagne målinger på hver patient. Missing data eller ikke valide besvarelser blev ekskluderet fra analysen, herunder også observationer, uden dato for patientens død, hvor patienten ikke har været fulgt  $>$  52 uger efter observationen.

Der blev i alt indsamlet 11.510 EQ-5D-3L-besvarelser fra 714 patienter. Ved baseline besvarede 96,9 % og 97,8 % af patienterne i hhv. nivolumab + relatlimab og nivolumab-armen spørgeskemaet. Andelen af patienter, som stadig er med i studiet og som besvarer spørgeskemaet (completion rate), ligger mellem 80-95 % indtil follow-up fasen, se bilag 9.4. I follow-up fasen er der generelt færre besvarelser og completion raten, falder til omkring 25-45 %. Af Tabel 11 fremgår antallet af besvarelser i hvert enkelt tidsinterval.

For at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder, har ansøger jf. Medicinrådets metodevejledning aldersjusteret de estimerede nytteværdier med den generelle danske befolkning [16].

Ansøgers indsendte nytteværdier er præsenteret i Tabel 11.

**Tabel 11. Ansøgers estimerede gennemsnitlige nytteværdier for de forskellige tidsintervaller til død**

Tid til død	Nytteværdi (95 % CI)	SE	Antal besvarelser	Instrument	Præferencevægte
> 52 uger	XXXX	■	8.069	EQ-5D-3L konverteret til EQ-5D-5L	Danske vægte [15]



Tid til død	Nytteværdi (95 % CI)	SE	Antal besvarelser	Instrument	Præferencevægte
27-52 uger	XXXX	XXXX	684	EQ-5D-3L konverteret til EQ-5D-5L	
5-26 uger	XXXX	XXXX	584	EQ-5D-3L konverteret til EQ-5D-5L	
≤ 4 uger	XXXX	XXXX	49	EQ-5D-3L konverteret til EQ-5D-5L	

Ansøger inkluderer fald i patientens livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser. Ansøger anvender værdier fra Nafees 2017 [17] til at estimere, hvor stort fald hver enkelt uønsket hændelse resulterer i. Nafees et al. (2017) undersøger fald i HRQoL i forbindelse med bivirkninger af grad 3+ målt via beskrivelser af forskellige sundhedstilstande med ikke-småcellet lungekræft i 23 lande, som efterfølgende er analyseret vha. *Generalized Estimating Equations model*.

Fald i helbredsrelateret livskvalitet regnes som en funktion af bivirkningsrater i behandlingsarmene i RELATIVITY-047-studiet og estimeret gennemsnitlige fald i nytteværdi fra Nafees 2017 [17]. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad 3 eller 4, der havde en samlet incidens på  $\geq 5\%$  uanset grad i mindst én af behandlingsarmene, se afsnit Tabel 7.

For kløe, udslæt og Infusionsrelateret reaktion tilskrives et fald i nytteværdien på -0,146 pr. event, for træthed, muskel- og ledsmerter anvendes er fald på -0,288 pr. event og for diarré anvendes et fald på -0,216 pr. event. Herved estimeres et behandlingsspecifikt engangsfald i nytteværdierne på -0,012 og -0,006 for hhv. nivolumab + relatlimab-armen og nivolumab-armen, som tilskrives i modellens første cyklus.

Fald i helbredsrelateret livskvalitet tilskriver ansøger kun i modellens første cyklus. Ansøger vurderer, at dette resulterer i en overestimering af konsekvenserne af de uønskede hændelser, idet der i den første cyklus er det maksimale antal af patienter på behandling.

#### **Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinerådet vurderer, at konvertering til danske præferencevægte i ansøgers hovedanalyse, beregning af nytteværdier samt aldersjustering er i overensstemmelse med Medicinerådets metodehåndbog.





EQ-5D-5L indekset viser, at patienterne behandlet med nivolumab + relatlimab er sammenlignelig med patienterne i nivolumab-armen, hvilket også er i overensstemmelse med de øvrige livskvalitetsmål (FACT-M, EQ-VAS) præsenteret i afsnit 2.4.5. Det er derfor ikke relevant at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet bemærker, at helbredsrelateret livskvalitet i den sundhedsøkonomiske model er baseret på ITT-populationen, der også inkluderer PD-L1-positive patienter, som generelt har en bedre prognose end PD-L1-negative patienter. Der er derfor en risiko for, at livskvaliteten er overestimeret for den relevante population i denne vurdering med negativ PD-L1-status. Medicinerådet har efterspurgt livskvalitetsdata for subpopulationen hos ansøger, som ikke har kunne efterleve dette. Medicinerådet vurderer, at denne usikkerhed har mindre betydning for analysens resultat, idet evt. overestimeringen vil være gældende for begge behandlingsarme.

Medicinerådet anvender tid til død nytteværdierne i hovedanalysen, men undersøger nytteværdierne baseret på helbredsstadier i en følsomhedsanalyse, da den også har et godt fit, og dermed ikke kan udelukkes.

Medicinerådet er opmærksom på, at ansøger, for komparator, baserer fald i helbredsrelateret livskvalitet på bivirkningsprofilen for nivolumab (monoterapi), selvom komparator jf. dansk klinisk praksis også inkluderer pembrolizumab. Dette vurderes at være af mindre betydning, idet nivolumab og pembrolizumab vurderes at være sammenlignelig på effekt og sikkerhed.

Medicinerådet anvender ansøgers estimat af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med bivirkninger. Det vurderes, at der er usikkerhed om, hvorvidt denne justering er tilstrækkelig til at indfange størrelsesorden og forskelle i bivirkningsprofilerne for de to behandlinger, idet fald i helbredsrelateret livskvalitet ikke vægtes ift. varigheden af de uønskede hændelser, og at faldet kun tilskrives i modellens første cyklus.

## 3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinerådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Det er særligt omkostninger relateret til lægemidlerne, der har betydning for analysens resultat.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinerådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Ansøger har anvendt doser for nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi) som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3.

Ansøger anvender gennemsnitsvægten på 79,7 kg fra RELATIVITY-047-studiet til at estimere den gennemsnitlige dosis ved behandling med nivolumab monoterapi.



Herudover antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 % for begge behandlingsarme.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med behandling med nivolumab + relatlimab eller nivolumab (monoterapi), da nivolumab + relatlimab administreres i fast dosering, og ansøger antager, at det er muligt at dele hætteglas mellem patienterne ved behandling med nivolumab (monoterapi).

### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af lægemiddelomkostninger, herunder vægt.

Som beskrevet i afsnit 2.3.3, er pembrolizumab også en relevante komparator jf. dansk klinisk praksis. Medicinerådet vælger derfor at præsentere en følsomhedsanalyse, hvori lægemiddel og administrationsomkostninger for komparatorarmen justeres, således at de afspejler behandling med pembrolizumab (vægtbaseret dosering hver 3 uge).

Medicinerådet anvender ansøgers antagelse vedr. deling af hætteglas, og der er derfor ikke inkluderet spild i Medicinerådets analyse. Desuden udskiftes AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12.

**Tabel 12. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse, SAIP (immunterapi: oktober 2023, resterende lægemidler: juli 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Nivolumab + relatlimab	240 mg / 80 mg	1 stk.	XXXX	
Nivolumab	40 mg / 4 ml	1 stk.	XXXX	
	100 mg / 10 ml	1 stk.	XXXX	Amgros
	120 mg / 12 ml	1 stk.	XXXX	
	240 mg / 24 ml	1 stk.	XXXX	
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	XXXX	

\*Priser gyldige fra januar 2024

### 3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger forbundet med administration af nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi), da behandlingerne administreres intravenøst på hospitalet. Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger én gang pr. behandlingsserie på 28 dage (4. uge). Ansøger værdisætter omkostninger forbundet



med en administration med en 2023 DRG-takst på 1.634 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).

#### **Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger**

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

I følsomhedsanalysen, hvori omkostningerne for komparator udskiftes med omkostningerne forbundet med behandling med pembrolizumab, inkluderes der administrationsomkostninger 1,33 gang pr. behandlingsserie på 28 dage (6. uge)

#### **3.4.3 Monitoreringsomkostninger**

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig monitorering af forskellig karakter. Ansøger anvender 2023 DRG-takster og Rigshospitalets Labportal [18] til at estimere enhedsomkostningerne for de forskellige monitoreringsaktiviteter, som omfatter onkologisk konsultation hver 4. uge (1.634 DKK, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år), én PET-CT-scanning ved diagnosetidspunktet (2.440 DKK, 30PR06 CT-scanning, kompliceret) og blodprøver hver 4. uge (116 DKK, Labpotalen). Ansøger antager, at disse omkostninger er ens, uanset behandlingsarm og hvilket sygdomsstadie, patienten befinder sig i.

#### **Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger**

Medicinrådet bemærker, at ansøger både anvender DRG-takser og priser fra Rigshospitalets Labportal, hvilket kan resultere i dobbelttælling. Medicinrådet vælger dog at anvende ansøgers tilgang og antagelser, da disse antagelser har minimal indflydelse på analysens resultat.

#### **3.4.4 Bivirkningsomkostninger**

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af bivirkninger ved behandling med henholdsvis nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi). Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 fra RELATIVITY-047-studiet med en samlet incidens på  $\geq 5\%$  uanset grad i mindst én af behandlingsarmene, se afsnit 2.5. Ansøger anvender 2023 DRG-taksten på 1.634 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år) til at estimere ressourceforbruget forbundet med håndtering af bivirkninger. Bivirkningsomkostningerne er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse, som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

#### **Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger**

Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke har inkluderet omkostninger til behandling af kendte og almindelige immunrelateret bivirkninger, som ofte ses ifm. behandling med PD-L1 hæmmere. Dette skyldes, at ansøger kun inkluderer de grad 3-4 bivirkninger, som samlet havde en incidens på  $\geq 5\%$  uanset grad i mindst én af behandlingsarmene. Medicinrådet vurderer, at det ville have været mere retvisende at inkludere omkostninger til behandling af alle grad 3+ bivirkninger med en incidens på  $\geq 1\%$ . Dette vurderes dog at være af mindre betydning for analysens samlede resultat, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers estimat.



### 3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Efter progression tilbydes patienter en efterfølgende behandlingslinje. På baggrund af data fra RELATIVITY-047-studiet estimerer ansøger, at hhv. 31,0 % vs. 42,6 % af patienterne i nivolumab + relatlimab-armen i nivolumab-armen vil modtage en 2. linje behandling.

Den efterfølgende behandling baserer ansøger på RELATIVITY-047. En oversigt over de forskellige behandlingsmuligheder, doseringsregimer, andelen, der antages at modtage de forskellige behandlinger og behandlingstlængder, fremgår af bilag 9.7.

Ansøger antager en RDI på 100 % og anvender den gennemsnitlige behandlingsvarighed i CheckMate-067 som kilde til behandlingstlængden for ipilimumab[12], samt et studie af Zimmer et al. [19] til at estimere behandlingsvarighed for de øvrige efterfølgende behandlinger. Zimmer et al. er et multicenter retrospektivt studie på patienter med avanceret melanom behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab eller ipilimumab (monoterapi) efter behandlingssvigt ved anti-PD-1 behandling [19]. For at estimere gennemsnitlig PFS benytter ansøger den rapporterede median på 3 måneder fra Zimmer et al. [19] kombineret med en eksponentiel fordeling. Estimeringen er udført med 1-måneders intervaller opgjort over 40 måneder for at estimere en realistisk gennemsnitlig PFS.

For lægemidler doseret efter vægt eller BSA antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 79,7 kg eller BSA på 1,82 m<sup>2</sup> baseret på RELATIVITY-047-studiet.

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling på baggrund af AIP. Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Her antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst, kræver et administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en administration med en 2023 DRG-takst på 1.634 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).

#### Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet bemærker, at behandlingen i 2. linje af patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom, som er PD-L1-negative, vil afhænge af, om de er BRAF-muterede eller BRAF-wildtype. Jf. Figur 1, så fordeler patienterne sig ligeligt mellem BRAF-muterede og BRAF-wildtype. Af de BRAF-muterede får 75 % dabrafenib + trametinib, og 25 % får ipilimumab. For BRAF-wildtype får 100 % ipilimumab. Det bemærkes dog, at hvis der er tilgængelige kliniske studier, vil patienterne blive tilbudt dette. For den samlede population kommer fordelingen på efterfølgende behandling til at se ud som følgende: 62,5 % ipilimumab og 37,5 % dabrafenib + trametinib [5].

Medicinrådet ændrer den efterfølgende behandling, således at den afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådet anvender samme antagelser som ansøger vedr. behandlingsvarighed på 2,4 måneder for ipilimumab og 4,9 måneder med dabrafenib + trametinib, bilag 9.7. Desuden udskiftes AIP med SAIP, se Tabel 13.



**Tabel 13. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse, SAIP (immunoterapi: oktober 2023, resterende lægemidler: juli 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Ipilimumab	10 mg	1 stk.	XXXX	
Ipilimumab	40 mg	1 stk.	XXXX	XXXX
Dabrafenib	75 mg	120 stk.	XXXX	
Trametinib	2 mg	30 stk.	XXXX	

\*Priser gyldige fra januar 2024

Ansøger har ikke inkluderet  $\geq 3$ . linjebehandlinger i analysen. Medicinrådet vurderer, at en betydelig del af patienterne, der modtager 2. linje, også vil modtage 3. linjebehandling med f.eks. t-celler, temozolomid, ipilimumab eller dabrafenib + trametinib [5]. Medicinrådet vurderer, at ansøgers eksklusion af disse behandlingslinjer har mindre betydning for analysens resultat.

### 3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens og pårørendes effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at de samlet tidsforbruget pr. besøg er 4 timer for én patient og én pårørende.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patient/pårørende-tid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger 2022.

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

Ansøgers enhedsomkostninger for patient/pårørende-tid stemmer ikke overens med Medicinrådets katalog for værdisætning af enhedsomkostninger 2023, hvor taksten er sat til 203 DKK pr. time [20]. Herudover vurderer Medicinrådet ikke, at der altid vil en pårørende med ved et hospitalsbesøg. Medicinrådet ændrer enhedsomkostningerne til 2023 omkostninger og justerer ansøgers analyse, således at der ikke medregnes pårørendes tid.

## 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 14.



**Tabel 14. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskonteringsrate, år 35+	2,5 %	3,5 %	Afsnit 3.1
Parametriske funktioner for OS	Generalisere t gamma	Gompertz	Afsnit 2.4.3
Parametriske funktioner for PFS	Log-normal	Gompertz	Afsnit 2.4.4
Efterfølgende behandling	Se 3.4.5	Dabrafenib + trametinib: 37,5 %  Ipilimumab: 62,5 %	Afsnit 3.4.5
Patientomkostninger	Pårørendes tid inkluderet	Pårørendes tid ekskluderet	Afsnit 3.4.6
Patientomkostninger	181 DKK pr. time	203 DKK pr. time	Afsnit 3.4.6

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,85 QALY (1,0 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 762.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 920.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15.

**Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Forskel
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	18.110	17.846	264
Monitoreringsomkostninger	209.297	180.981	28.316
Bivirkningsomkostninger	127	64	64
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Forskel
Patientomkostninger	119.756	114.279	5.477
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
Totale leveår	7,5	6,5	1,0
<b>Totale QALY</b>	<b>6,2</b>	<b>5,4</b>	<b>0,85</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 762.023 DKK
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 920.009 DKK
	Beregnet med SAIP: ■

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor betydningen af variation i forskellige parametre undersøges. I Tabel 16 fremgår Medicinrådets følsomhedsanalyser, som vurderes relevante for vurderingen.



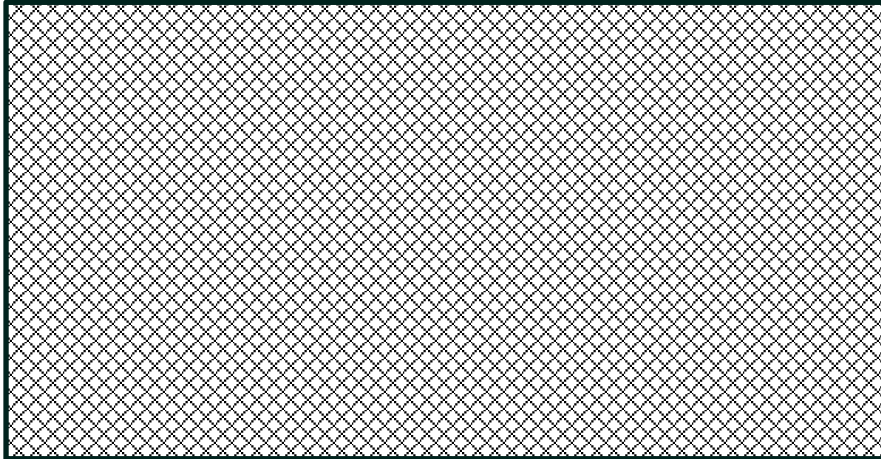
Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>					
Komparator	Pembrolizumab	Se afsnit 2.3.3	0,85	XXXX	XXXX
Ekstrapolering - OS	Uafhængigt				
	Intervention: Generaliseret gamma	Se afsnit 2.4.3	0,23	XXXX	XXXX
	Komparator: Gompertz				
Ekstrapolering - OS	Afhængigt	Se afsnit 2.4.3	0,74	XXXX	XXXX
	Generaliseret gamma				
Ekstrapolering - PFS	Afhængigt	Se afsnit 2.4.4	0,85	XXXX	XXXX
	Log-normal				
Ekstrapolering PFS	Uafhængigt	Se afsnit 2.4.4	0,85	XXXX	XXXX
	Intervention: Gompertz				
	Komparator: Gompertz				
Livskvalitet	Stadiespecifik	Se afsnit 2.4.5	0,84	XXXX	XXXX





Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for nivolumab + relatlimab beregnet ved forskellige rabatter ift. den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning. Medicinrådet præsenterer analysen baseret på SAIP, se Figur 10.



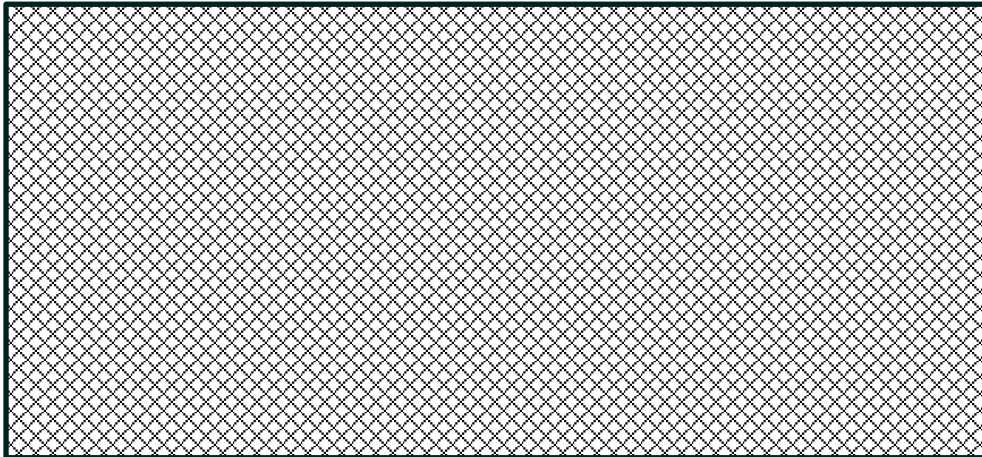
**Figur 10. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for nivolumab + relatlimab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse**

#### **Probabilistisk følsomhedsanalyse**

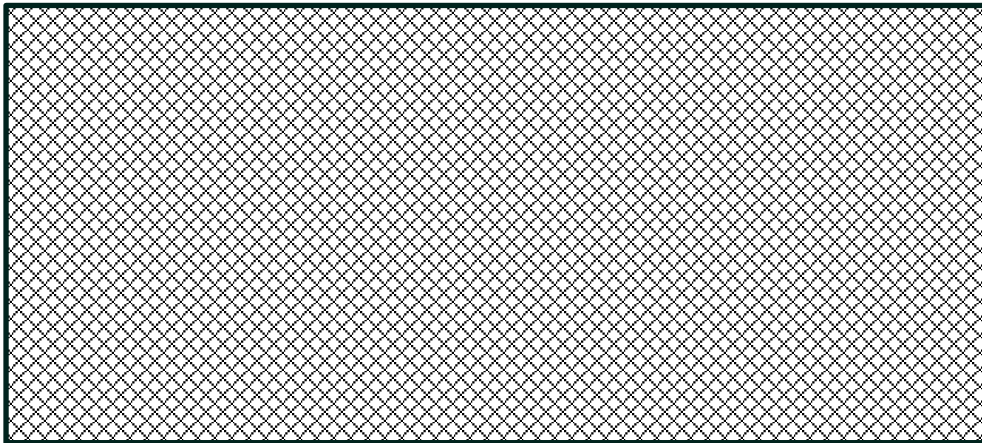
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og omkostning. Medicinrådet har ekskluderet alle enhedsomkostninger, idet disse ikke bør varieres. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.8.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 11. Figur 12 præsenterer sandsynligheden for, at nivolumab + relatlimab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 11. Som beskrevet i afsnit 2.4.3 fandt RELATIVITY-047-studiet kun begrænset effektforskel på overlevelse mellem behandling nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi) [redacted] efter 24 måneder). Denne usikkerhed kommer også til udtryk i resultatet af PSA'en, se Figur 11, som viser, at en andel af iterationerne er placeret i 2. kvadrant, hvor nivolumab + relatlimab estimeres til at være både dyrere og effektmæssigt dårligere sammenlignet med nivolumab (monoterapi).

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 11. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi)



Figur 12. Cost-effectiveness acceptability curve – Medicinrådets hovedanalyse

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 50 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med nivolumab + relatlimab. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at nivolumab + relatlimab vil have et markedsoptag på 0 % i år 1, 80 % i år 2 og herefter 100 %.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse**

Medicinrådet estimerer, at 50 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med nivolumab + relatlimab til den pågældende indikation.



**Tabel 17. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Nivolumab + relatlimab	0	40	50	50	50
Nivolumab	50	10	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Nivolumab + relatlimab	0	0	0	0	0
Nivolumab	50	50	50	50	50

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af nivolumab + relatlimab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 18.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 37,0 mio. DKK i år 5.

**Tabel 18. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 5. Diskussion

Usikkerhed omkring populationen og ekstrapolering af overlevelsesdata er de væsentlige usikkerheder i vurderingen.

Patienter med ikke-aggressiv sygdom er ikke mulige at identificere, da vurderingen af lav tumorbyrde og langsom tumorvækst er et klinisk skøn og ikke foretages ud fra målbare parametre. Det kan derfor ikke konkluderes, at RELATIVITY-studiet er repræsentativt for patientgruppen med ikke-aggressiv sygdom. Derudover er skrøbelige patienter og patienter alvorlige med komorbiditeter, som også kan tilbydes behandling med PD-L1 monoterapi i dansk klinisk praksis, ikke repræsenteret i studiet (ECOG PS = 2). På denne baggrund er det ikke muligt at vurdere, om populationen i studiet er overførbart til den relevante danske patientpopulation.

Medicinerådet bemærker, at en sammenligning med kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab vil være relevant for den del af patientpopulationen i RELATIVITY-047-studiet, som svarer til de PD-L1 negative patienter som i dansk klinisk praksis i dag behandles med nivolumab + ipilimumab (se afsnit 1.4 og 2.1.3). Studiepopulationerne i RELATIVITY-047 og CHECKMATE-067, som sammenligner nivolumab + ipilimumab med nivolumab monoterapi, er sammenlignelige og tillader derfor en indirekte sammenligning mellem de to dobbelt-immunterapier.

RELATIVITY-047 fandt en ikke signifikant effektforskel på overlevelse mellem nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi (HR=0,83 (95 % CI: 0,63-1,08)). Den absolutte forskel i OS-rate ved 24 måneder var på [REDACTED]. Derfor præsenteres en følsomhedsanalyse, der undersøger betydningen af at ekstrapolere OS-kurverne for intervention og komparator uafhængigt. Her ekstrapoleres OS-kurven for interventionsarmen med generaliseret gamma, der resulterer i en mindre optimistisk kurve, mens ekstrapoleringen med Gompertz fastholdes for komparatorarmen. Denne analyse belyser et scenarie, hvor der i gennemsnit akkumuleres 0,3 inkrementelle leveår og 0,23 inkrementelle QALY ved behandling med nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi. Denne følsomhedsanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.



## 6. Referencer

1. Dansk Melanom Gruppe (DMCG). Klinisk Retningslinje | Kraeft Dansk Melanom Gruppe [internet]. Tilgængelig fra: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
2. Medicinrådet. Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modermaerkekraeft. 2020.
3. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report, Opdualag [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
4. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(1):24–34.
5. Ellebaek E, Bastholt L, Svane IM, Schmidt H, Køhler UH, Madsen K. DAMMED Danish Metastatic Melanoma Database Report on the Medical Treatment of Danish Patients with Melanoma 2022.
6. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Dansk Melanom Database · National årsrapport 2021 Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram · [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk) Dansk Melanom Database (DMD) Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [www.melanoma.dk](http://www.melanoma.dk)
7. Klinisk Retningslinje | Kraeft Dansk Melanom Gruppe [internet]. Tilgængelig fra: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
8. EMA. EPAR Opdualag [internet]. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
9. Cui P, Li R, Huang Z, Wu Z, Tao H, Zhang S, et al. Comparative effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab in patients with recurrent or advanced NSCLC. *Scientific Reports* 2020 10:1 [internet]. 2020 [citeret 30. oktober 2023];10(1):1–7. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70207-7>
10. Chen YH, Tsai CH, Chen YY, Wang CC, Wang JH, Hung CH, et al. Real-world comparison of pembrolizumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* [internet]. 2023 [citeret 27. oktober 2023];23(1):1–10. Tilgængelig fra: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-11298-z>
11. Cybulska-Stopa B, Piejko K, Ostaszewski K, Dziura R, Galus Ł, Ziótkowska B, et al. Long-term clinical evidence of comparable efficacy and toxicity of nivolumab and pembrolizumab in advanced melanoma treatment. *Melanoma Res* [internet]. 2023 [citeret 27. oktober 2023];33(3):208–17. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37015054/>
12. Baker T, Johnson H, Kotapati S, Moshyk A, Hamilton M, Kurt M, et al. Cost-Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in



- the United States: An Analysis Using Long-Term Overall Survival Data from Checkmate 067 Key Points for Decision Makers. 2022 [citeret 24. oktober 2023];6:697–710. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s41669-022-00348-0>
13. Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, Stephen Hodi F, Rutkowski P, Gogas H, et al. Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. *Eur J Cancer*. 2023;187:164–73.
  14. Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health [internet]*. 2012 [citeret 27. oktober 2023];15(5):708–15. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22867780/>
  15. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy [internet]*. 2021;19(4):579–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33527304>
  16. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. 2021.
  17. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol [internet]*. 2017 [citeret 27. oktober 2023];13(5):e195–203. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajco.12477>
  18. RH Laboratorieundersøgelse [internet]. [citeret 27. oktober 2023]. Tilgængelig fra: <https://labportal.rh.dk/Labportal.asp?ShowStart=Y>
  19. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2017;75:47–55.
  20. Medicinrådet. Vaerdisætning af enhedsomkostninger. 2023 [citeret 27. oktober 2023];1.7. Tilgængelig fra: [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)



## 7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekæft og non-melanom hudkræft	
Formand	Indstillet af
Marco Donia <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Schmidt <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Lars Bastholt <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
Sidsel Marcussen* <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jakob Henriksen* <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Nina Løth Mårtensson <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lisbet Rosenkrantz Hölmich <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen* <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Bente Skøtt Rasmussen <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Henriette Tind Hasse* <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Merete Schmiegelow <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



**Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekæft og non-melanom hudkræft**

Sanne Wiingreen\*

Danske Patienter

*Patient/patientrepræsentant*

---

\*Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.





## 8. Versionslog

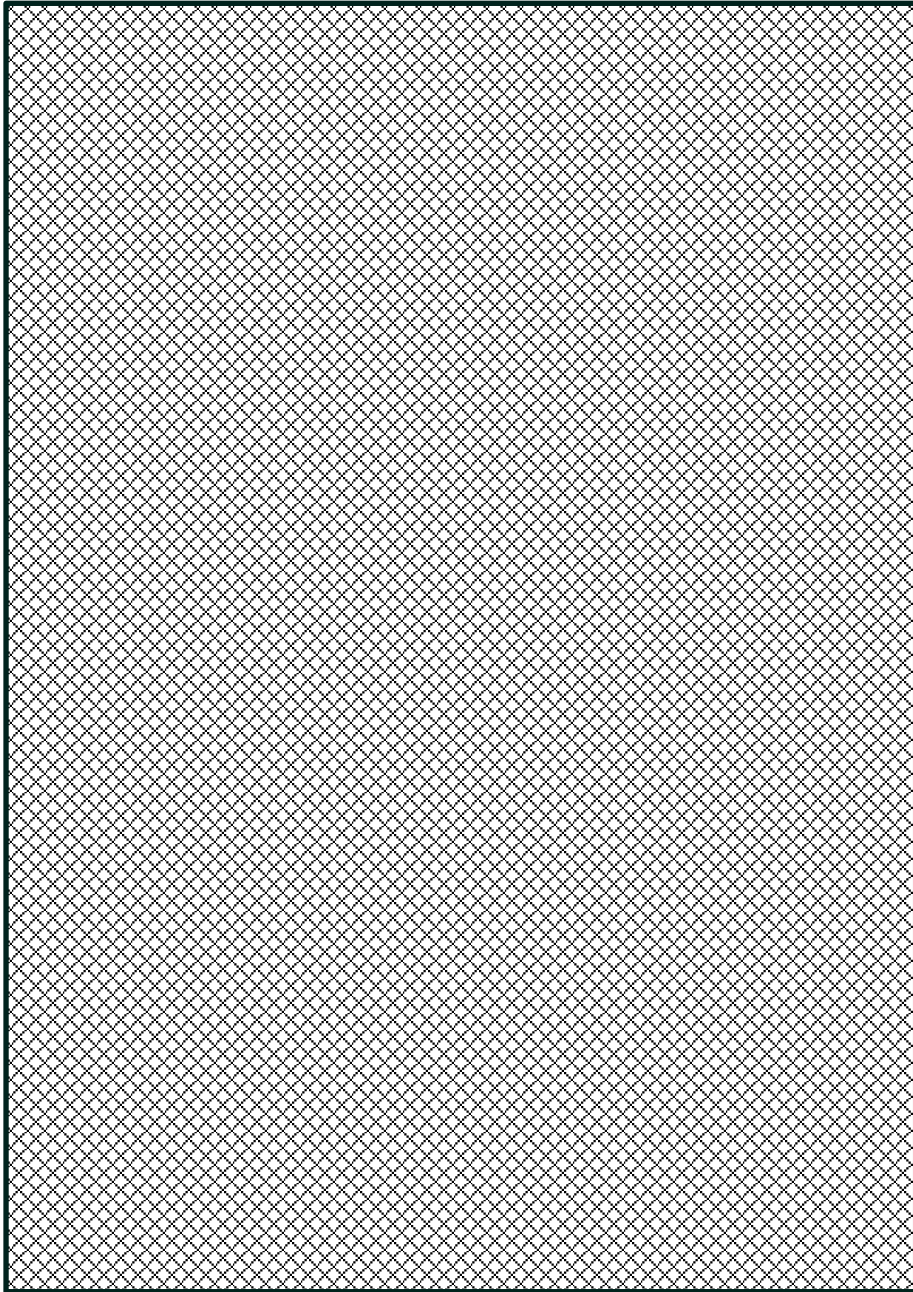
Version	Dato	Ændring
1.0	13. december 2023	Godkendt af Medicinrådet

---



## 9. Bilag

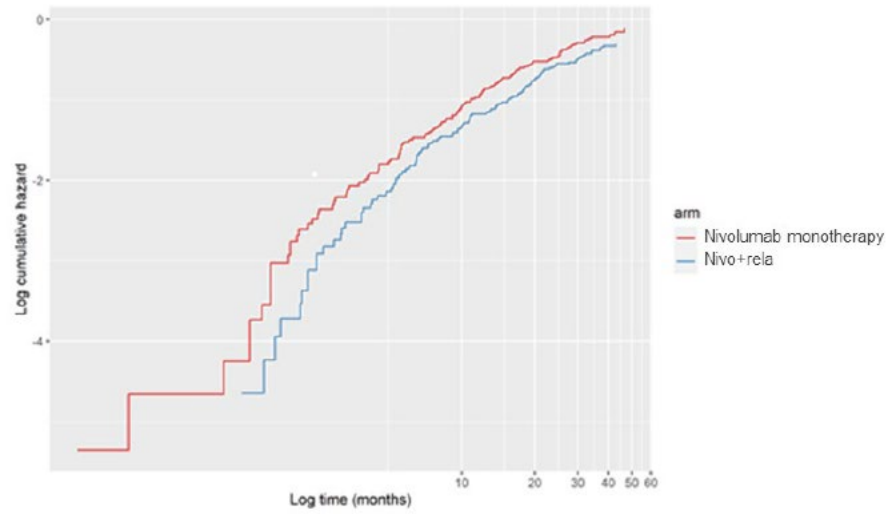
### 9.1 Bilag – Ansøgers ekstrapolering af PFS fra baseline



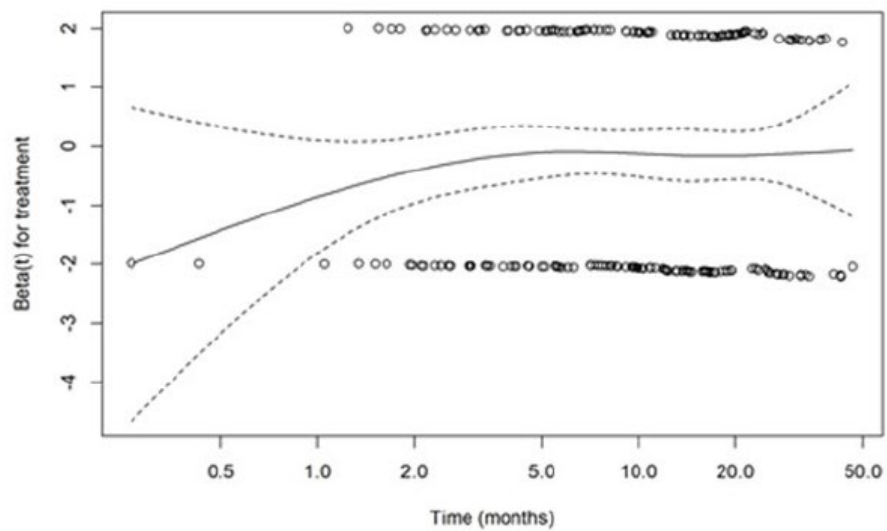
Figur 13. Afhængig standard parametrisk model fits til PFS KM data for nivolumab + relatlimab og nivolumab, PD-L1 < 1 %



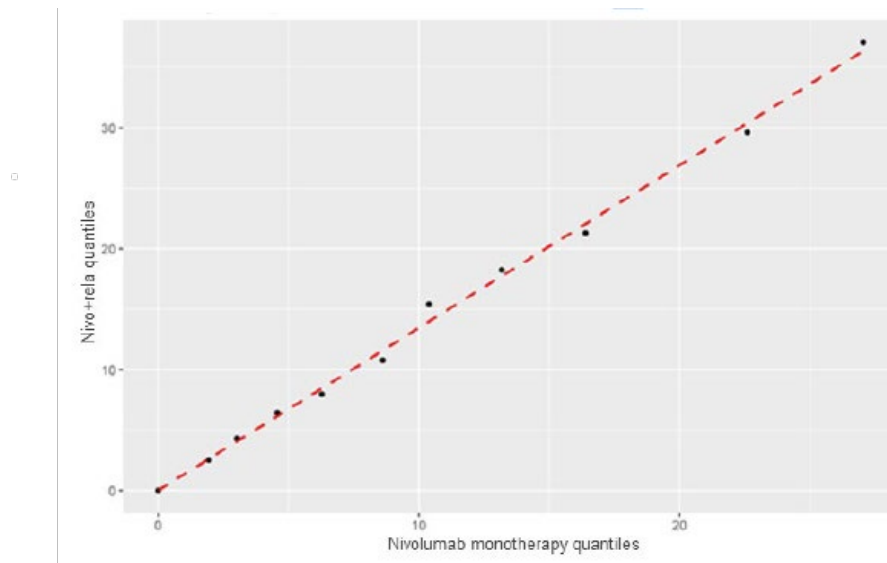
## 9.2 Bilag – Vurdering af ekstrapolering af OS



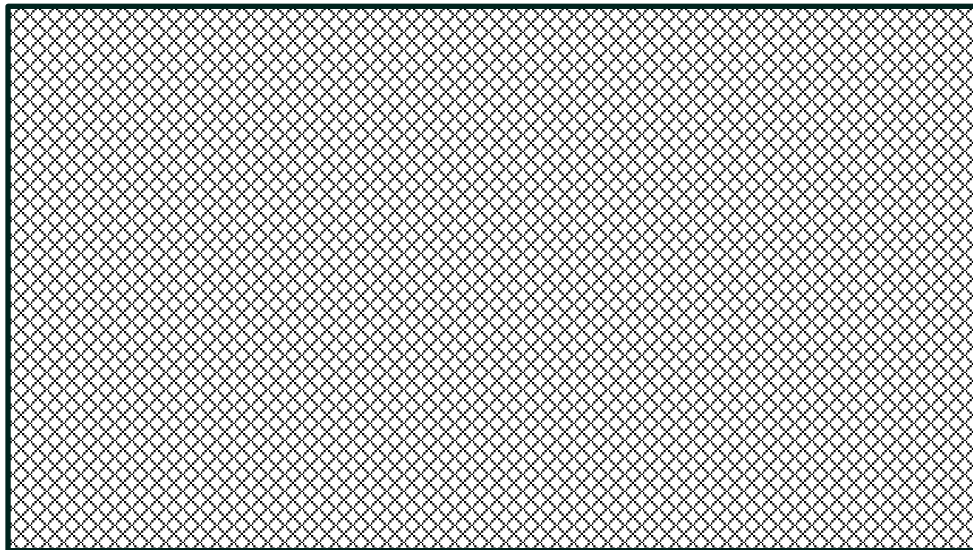
Figur 14. Log-cumulative hazard plot for OS nivolumab + relatlimab vs. Nivolumab, PD-L1 < 1 %, RELATIVITY-047, data cut ved 3 måneder



Figur 15. Schoenfeld-residual plot for OS nivolumab + relatlimab vs. nivolumab, PD-L1 < 1 %, RELATIVITY-047, data cut ved 3 måneder

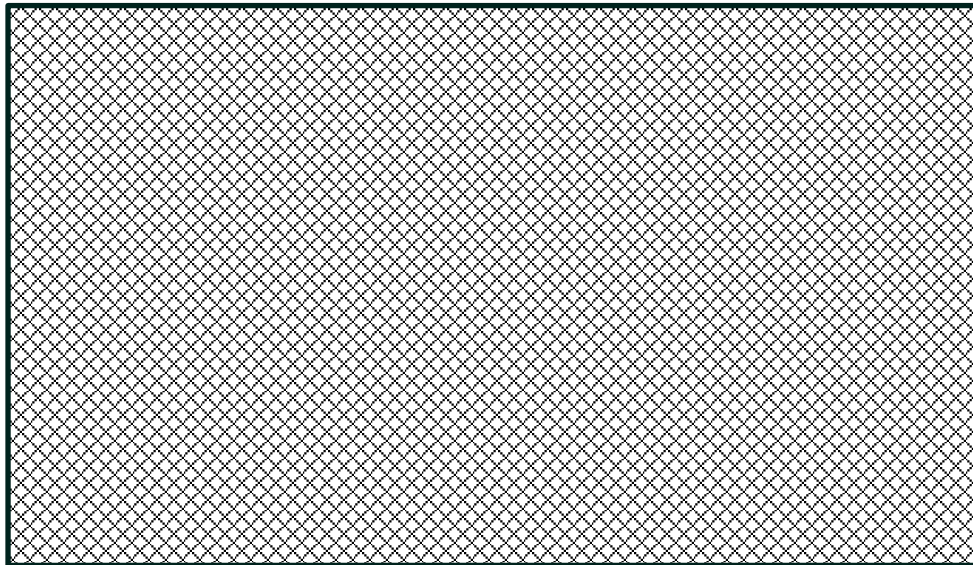


**Figur 16. Quantile-Quantile plot for OS nivolumab + relatlimab vs. nivolumab, PD-L1 < 1 %, RELATIVITY-047, data cut ved 3 måneder.**



**Figur 17. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse for nivolumab + relatlimab\***

\*De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet



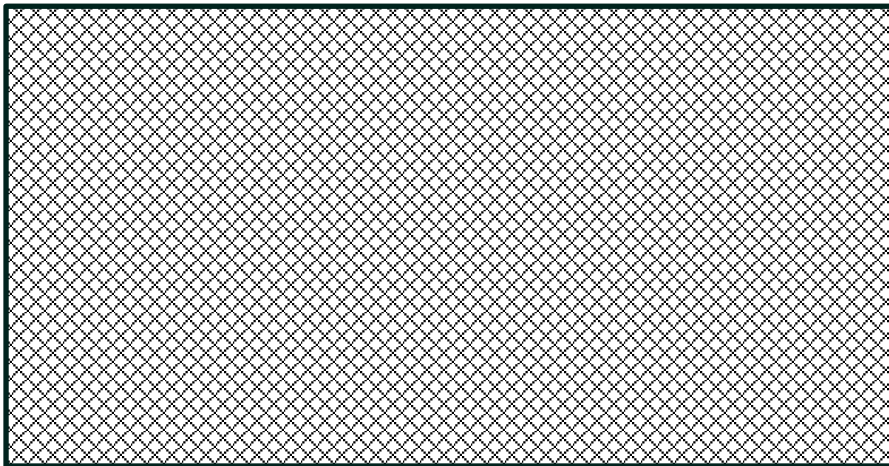
**Figur 18. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse for nivolumab\***

\*De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet

### 9.2.1 Bilag - Følsomhedsanalyse af ekstrapolering af OS

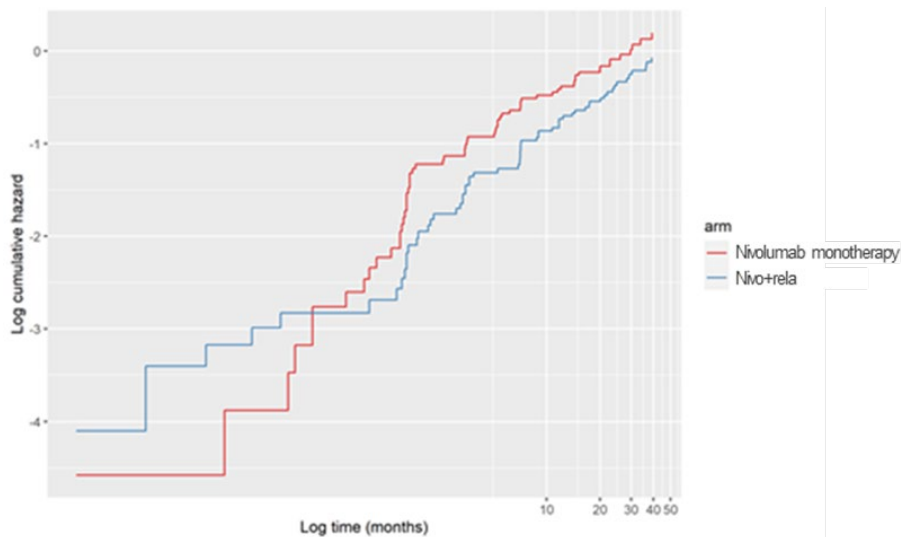
**Tabel 19. Statistisk goodness-of-fit (AIC/BIC) værdier for uafhængige parametriske modeller fitted til OS-data for nivolumab + relatlimab.**

Uafhængig fordeling	Akaike information criterion	Bayesian information criterion
Generalized gamma	1006,245446	1016,272449
Log normal	1013,303069	1019,987737
Gompertz	1016,195278	1022,879946
Log logistic	1020,285886	1026,970554
Weibull	1028,550321	1035,234989
Gamma	1030,203744	1036,888413
Exponential	1030,463912	1033,806246

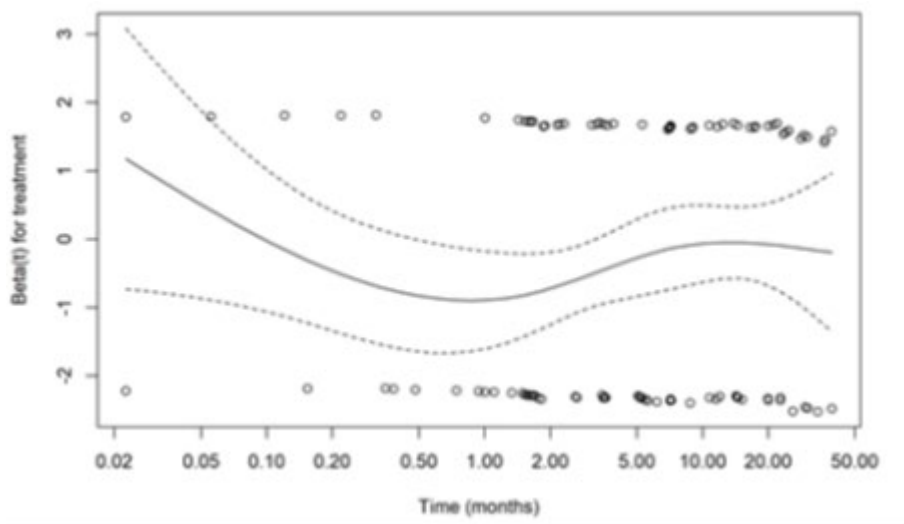


Figur 19. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse for nivolumab + relatlimab og nivolumab (monoterapi, anvendt i følsomhedsanalyse)

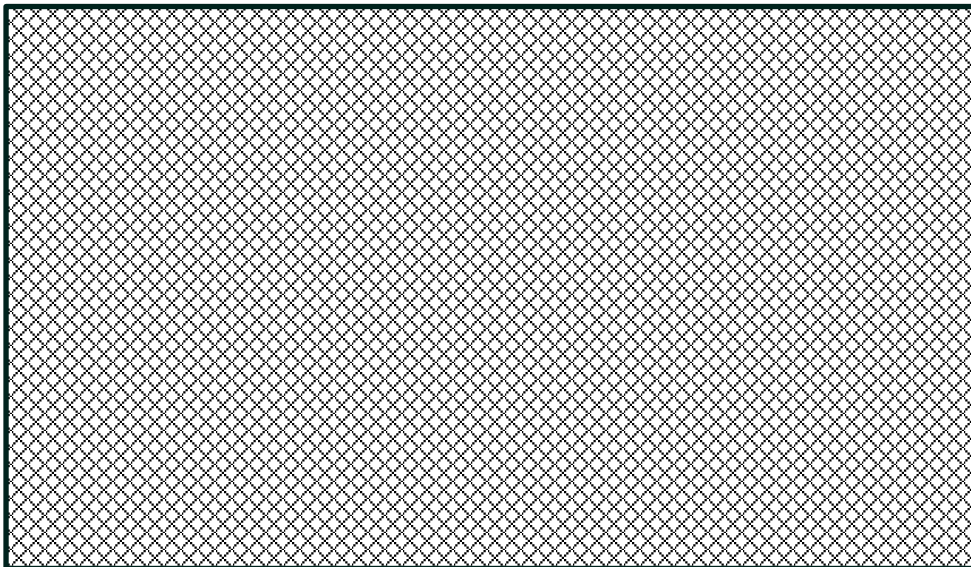
### 9.3 Bilag – Vurdering af ekstrapolering af PFS



Figur 20. Log-cumulative hazard plot for PFS nivolumab + relatlimab vs. nivolumab, PD-L1 ekspression < 1 %, RELATIVITY-047, data cut ved 3 måneder

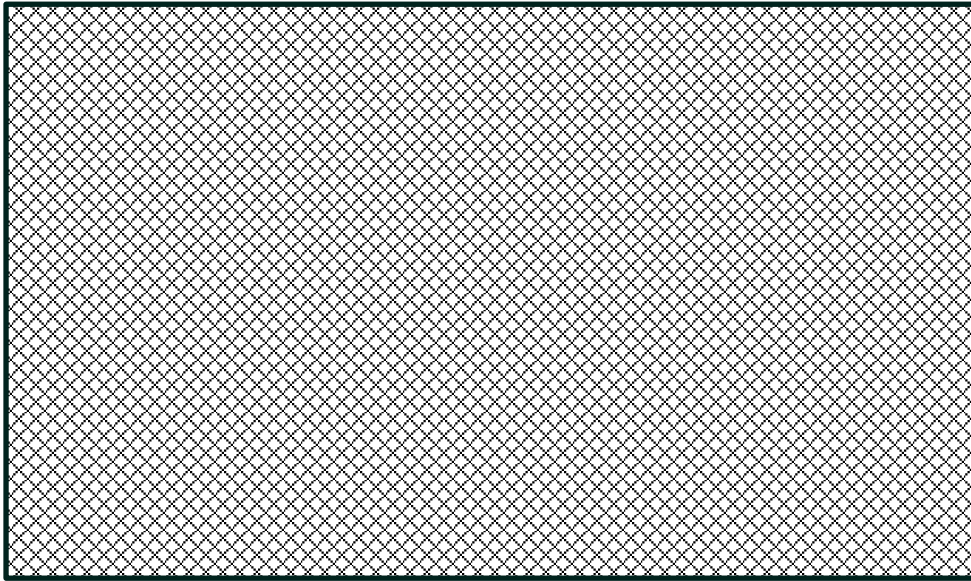


Figur 21. Schoenfeld-residual plot for PFS nivolumab + relatlimab vs. nivolumab, PD-L1 < 1 %, RELATIVITY-047, data cut ved 3 måneder



Figur 22. De observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse for nivolumab + relatlimab\*

\*De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet



**Figur 23. De observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse for nivolumab\***

\*De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet









Visit	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab



Visit	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab

■	■	■
---	---	---

Abbreviations: EQ-5D-3L, Euroqol 5-dimension 3-level; ITT, intent-to-treat; nivo+rela, nivolumab plus relatlimab.

## 9.5 Bilag – Responrater for FACT-M spørgeskemaet (ITT-populationen)

Visit	FACT-M	
	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monotherapy
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



Visit	FACT-M	
	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monotherapy
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■





Visit	EQ-VAS descriptive system	
	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monotherapy
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



## 9.7 Bilag - Efterfølgende behandling i ansøgers analyse

Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Dosisregimer	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Gennemsnitlig behandlingsvarighed [måneder]
Nivolumab	6 mg / kg	5,1 %	6,4 %	4,9
Nivolumab + relatlimab	480 mg + 160 mg	0,3 %	0,3 %	4,9
Nivolumab + ipilimumab	Indledende: 3 mg / kg + 1 mg / kg Vedligeholde (nivo): 3 mg / kg	5,1 %	8,1 %	4,9
Ipilimumab	3 mg /kg	4,2 %	6,4 %	2,4
Pembrolizumab	2 mg / kg	2,0 %	3,1 %	4,9
Dabrafenib	150 mg	0,6 %	0,3 %	4,9
Vemurafenib	1920 mg	0,0 %	0,3 %	4,9
Dabrafenib + trametinib	150 mg + 2 mg	8,2 %	11,7 %	4,9
Encorafenib + binimetinib	450 mg + 45 mg	4,5 %	4,5 %	4,9
Vemurafenib + cobimetinib	1920 mg + 60 mg	1,1 %	1,7 %	4,9





## 9.8 Bilag – Parametre der indgår i den probabilistiske følsomhedsanalyse

Parametergruppe	Parameter	PSA-fordeling
Model setting	% kvinder	Beta
	Gennemsnitlig kropsvægt	Gamma
	Body surface area	Gamma
Overlevelse	Progressionsfri overlevelse	Multivariate normal
	Samlet overlevelse	Multivariate normal
	Time to progression	Multivariate normal
	Time to treatment discontinuation	Multivariate normal
	HR PFS	Log normal
	HR OS	Log normal
	TTD parametriske ekstrapolering	Multivariate normal
Sikkerhedsdata	Frekvens af behandlingsrelateret bivirkninger	Beta
Utility data	Nytteværdier baseret på tid til død	Beta
	Fald i nytteværdier relateret til behandlingsrelateret bivirkninger	Gamma
Omkostninger	Sygdomshåndtering, ressourceforbrug	Gamma
	Andel patienter der får efterfølgende behandling	Beta
	Administrationsomkostninger ressourceforbrug	Gamma
	Monitorering - ressourceforbrug	Gamma



Parametergruppe	Parameter	PSA-fordeling
	Bivirkninger, ressourceforbrug	Gamma
	Gennemsnitlige tid på efterfølgende behandling	Gamma
	Fordeling mellem efterfølgende behandlinger	Beta
	Administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandling, ressourceforbrug	Gamma
	Monitorering af efterfølgende behandling, ressourceforbrug	Gamma

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)