

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

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 211254

Versionsnummer 2.0

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-tumorcelleekspression < 1 %

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb (BMS)

ATC-kode L01FY02

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 2. juli 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 14. november 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 7. april 2025

Rådets anbefaling 21. maj 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 25 uger og 1 dag (126 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** nivolumab i kombination med relatlimab til behandling af voksne og unge PD-L1-negative patienter i alderen 12 år og ældre med fremskreden (inoperabel eller metastatisk) modermærkekræft. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performance status 0 eller 1).

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med relatlimab har samme effekt på overlevelsen som nuværende standardbehandling med nivolumab i kombination med ipilimumab.

Der er færre bivirkninger med nivolumab i kombination med relatlimab end med nivolumab i kombination med ipilimumab. Den vigtigste forskel er den lavere forekomst af diarré, hvilket er betydningsfuldt for patienterne, da det fylder meget i hverdagen og er indlæggelseskrævende.

Omkostningerne for de to behandlinger er på samme niveau. Derfor anbefaler Medicinrådet nivolumab i kombination med relatlimab som mulig standardbehandling. Medicinrådet anbefaler at begrænse efterfølgende behandling med ipilimumab hos patienter, der er progredieret på nivolumab i kombination med relatlimab, da ipilimumab er forbundet med mange bivirkninger, og effekten af ipilimumab ikke kendes efter progression på nivolumab i kombination med relatlimab.

Medicinrådet anbefaler, at nivolumab i kombination med relatlimab gives i maksimalt to år fra første dosis.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

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

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 [1].

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 [2].

Behandling med nivolumab + relatlimab vil potentielt kunne tilbydes patienter med fremskredent melanom, der i dag behandles med nivolumab + ipilimumab, hvilket gælder ca. 100 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 ≥ 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 gavnlig effekt, eller indtil behandlingen ikke længere tolereres af patienten. Eskalering eller reduktion af dosis frarådes.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende behandling af PD-L1 negative patienter med fremskredent melanom, som ikke har modtaget tidligere systemisk behandling, er for langt de fleste patienter kombinationsbehandling med nivolumab + ipilimumab.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab er baseret på studierne RELATIVITY-047 og CheckMate 067. Effektestimaterne i denne rapport er fra en indirekte sammenligning af de to



behandlinger, hvor der anvendes individdata på patientniveau fra både RELATIVITY-047 og CheckMate 067.

RELATIVITY-047-studiet er et randomiseret, globalt fase 2/3-, dobbeltblindet studie med 714 patienter randomiseret i en 1:1-ratio til nivolumab + relatlimab eller nivolumab som monoterapi. CheckMate 067-studiet er et randomiseret, globalt, dobbeltblindet, fase 3-studie med 945 patienter randomiseret i en 1:1:1-ratio til behandling med nivolumab + ipilimumab, nivolumab monoterapi eller ipilimumab monoterapi.

In- og eksklusionskriterierne i de to studier er meget sammenlignelige fraset aldersgrænsen for deltagelse (12 år i RELATIVITY-047 vs. 18 år CheckMate 067). Dette er dog ikke af betydning for resultaterne, da der ikke indgik nogen under 18 år i RELATIVITY-047.

Resultater for 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.

Den indirekte analyse viser en sammenlignelig effekt af nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab for både OS (HR: 1,01 (95 % CI: 0,74;1,37)) og PFS (HR: 1,16 (95 % CI: 0,89;1,51)).

Deskriptive data for livskvalitet, målt på EQ-5D-5L-skalaen og EQ-VAS, indikerede ikke en forskel mellem de to behandlinger.

Der er færre behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4 blandt patienterne behandlet med nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab (22 % vs. 62,6 %). Det samme gælder for alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser (16,9 % vs. 50,7 %).

Den vigtigste forskel i sikkerhedsprofilerne ved de to behandlinger er forekomsten af diarré/colitis (de to diagnoser overlapper). Nivolumab + relatlimab er forbundet med en betydende lavere forekomst af grad 3-4 diarré og colitis end nivolumab + ipilimumab (diarré: 1,4 % vs. 11,2 %), hvilket er relateret til ipilimumab. Diarré af enhver grad er også betydeligt lavere med nivolumab + relatlimab (16,9 % vs. 46,6 %). Dette er betydningsfuldt for både patienter og for klinikere, da det fylder meget i hverdagen og er indlæggelseskrævende.

Da der ikke foreligger et direkte sammenlignende studie af effekten af nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab, er analyserne for overlevelse og PFS baseret på en post-hoc indirekte sammenligning af to selvstændige studier, som har indrulleret patienter i forskellige tidsperioder (RELATIVITY-047 2018-2020 vs. CheckMate 067 2013-2014). Fraværet af en direkte sammenligning af de to behandlinger i et randomiseret studie medfører usikkerhed og reducerer estimatpræcision.

Antagelsen om, at effekten af de to behandlinger er sammenlignelig, er behæftet med usikkerhed. Det skyldes bl.a., at opfølgningstiden i RELATIVITY-047-studiet er relativt kort (34 mdr. median) ift. patienternes forventede levetid, og at ca. halvdelen af patienterne stadig ikke har oplevet et event på opfølgningstidspunktet. Der er derfor usikkerhed



forbundet med de estimerede hazard ratioer for både OS og PFS, da data ikke er modent. Derudover er der ikke lang nok opfølgning til at konkludere noget om evt. langsigtede bivirkninger for nivolumab + relatlimab.

Omkostningseffektivitet

Da nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab vurderes at have sammenlignelig effekt, er Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse en omkostningsanalyse uden ekstrapolering. Analysen anvendes til at estimere de inkrementelle omkostninger mellem behandling med nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab til behandling af PD-L1 negative patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

Analysen er baseret på data fra RELATIVITY-047 [4] og CheckMate 067 [5] for subpopulationerne af PD-L1 negative patienter til at estimere antallet af lægemiddeladministrationer samt frekvensen af uønskede hændelser.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Dette inkluderer medtagelse af omkostninger til efterfølgende behandling, doseringen af nivolumab monoterapi, uønskede hændelser og patientomkostninger.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab er [REDACTED]. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Resultatet er primært drevet af omkostninger til efterfølgende behandling.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder ift. efterfølgende behandling, da der er usikkerhed om, i hvor høj grad patienter i interventionsarmen vil modtage mere efterfølgende behandling end patienter i komparatorarmen. I en følsomhedsanalyse fjernes omkostningerne til efterfølgende behandling fra Medicinrådets hovedanalyse. De inkrementelle omkostninger i følsomhedsanalysen er [REDACTED].

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab + ipilimumab	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Ansøger antager, at nivolumab + relatlimab vil have et markedsoptag på 50 % i alle fem år, hvis behandlingen anbefales. De årlige budgetkonsekvenser vil udgøre [REDACTED]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Modermærkekræft	10
1.3	Nivolumab + relatlimab.....	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	11
2.1	Litteratursøgning.....	11
2.2	Kliniske studier	12
2.2.1	RELATIVITY-047	13
2.2.2	CheckMate 067	13
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	14
2.3.1	Population.....	15
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
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	21
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	22
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	25
2.4.5	Livskvalitet	28
2.4.5.1	Livskvalitet fra RELATIVITY-047 (intervention).....	29
2.4.5.2	Livskvalitet fra CheckMate 067 (komparator).....	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	32
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	38
3.1	Analyseperspektiv	38
3.2	Model.....	38
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	39
3.4	Omkostninger	39
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	40
3.4.2	Administrationsomkostninger	41
3.4.3	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	41
3.4.4	Efterfølgende behandling	41
3.4.5	Patientomkostninger	42
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	42
3.6	Resultater.....	43
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	43



3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	44
4.	Budgetkonsekvenser	45
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	45
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	45
5.	Referencer	46
6.	Sammensætning af fagudvalg	48
7.	Versionslog	49
8.	Bilag	50
8.1	Patientkarakteristika for PD-L1-negative patienter i den indirekte analyse af effekt før og efter vægtning	50
8.2	Schoenfeld residual plots for at teste antagelsen om proportionale hazards	53
8.3	Livskvalitet - opfølgning og deltagelsesrater i RELATIVITY-047	54
8.4	Livskvalitet - opfølgning og deltagelsesrater i CheckMate 067	56
8.5	Omkostninger	58
8.5.1	Lægemiddelomkostninger	58
8.5.2	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	59



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 48.



Begreber og forkortelser

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



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

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.

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 den 15. september 2022 [3].

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft og nonmelanom hudkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Modernærkekræft

Modernærkekræft udvikles i pigmentproducerende celler (melanocytter) i modernærker 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 modernærkekræft i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 80 år, mens knap 10 % af tilfældene ses hos yngre personer [6]. Modernærkekræft 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 modernærkekræft (ikke-resektabel eller metastatisk)

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

I Danmark diagnosticeres der ca. 350 patienter med ikke-resektabel og/eller metastatisk modernærkekræft om året. De fleste af disse patienter (> 90 %) har tidligere modtaget behandling med kirurgi for resektabel modernærkekræft 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 [2].

Dansk behandlingspraksis skelner mellem PD-L1 negativ (PD-L1 < 1%) og PD-L1 positiv (PD-L1 >1%) sygdom. Antallet af PD-L1 negative patienter med fremskredent melanom, der potentielt ville være kandidater til behandling med nivolumab + relatlimab, vurderes at være ca. 100 patienter årligt i Danmark.

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

De nuværende danske retningslinjer for patienter med fremskredent melanom, som ikke tidligere har modtaget behandling og er PD-L1 negative, anbefaler kombinationsimmunoterapi med en CTLA-4 + en PD-1 hæmmer (ipilimumab i kombination med nivolumab) efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med nivolumab [7]. En mindre andel af patienter behandles med BRAF + MEK hæmmere eller anti PD-1 monoterapi. Derudover indgår nogle få patienter (2-5 %) i kliniske forsøg.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der er ikke udført en litteratursøgning. Ansøger har indsendt tre studier, som vurderes at være tilstrækkelige til vurderingen. Der er ikke et direkte sammenlignende studie af nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab. Et nyligt publiceret studie (2024) af Long et al. indeholder en indirekte sammenligning af effekten af de to behandlinger baseret på individuelle patientdata fra de to relevante studier, RELATIVITY-047 [4] og CheckMate 067 [8].



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne vist i Tabel 1.

Tabel 1. Studier anvendt i vurderingen af nivolumab + relatlimab vs. nivolumab + ipilimumab hos PD-L1-negative patienter med fremskredent melanom

Studienavn [NCT-nummer] Dato for studiets start og slut	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
RELATIVITY-047 (NCT03470922) Start: 11/4-2018 Slut (estimeret): 16/12-2025	Patienter med fremskredent melanom (i denne vurdering subpopulationen af PD-L1-negative patienter)	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monoterapi	PFS, OS, objektiv responsrate, livskvalitet (FACT-M, EQ-5D-3L, EQ-VAS), sikkerhed	Behandlings-varighed
CheckMate 067 (NCT01844505) Start: 11/6-2013 Slut: 19/4-2024	Patienter med fremskredent melanom (i denne vurdering subpopulationen af PD-L1-negative patienter)	Nivolumab + ipilimumab	Monoterapi med nivolumab eller ipilimumab	PFS, OS, objektiv responsrate, livskvalitet (EQ-5D-3L, EQ-VAS, EORTC QLQ-C30, sikkerhed	Behandlings-varighed
Publiceret artikel af Long et al[9] med en indirekte sammenligning af RELATIVITY-047 og CheckMate 067	Patienter med fremskredent melanom (i denne vurdering subpopulationen af PD-L1-negative patienter)	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab + ipilimumab	PFS, OS, objektiv responsrate, sikkerhed	Sikkerhedsdata



2.2.1 RELATIVITY-047

RELATIVITY-047-studiet er et randomiseret, globalt, dobbeltblindet, fase 2/3-studie med 714 patienter (ITT-populationen) randomiseret 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 [10].

De væsentligste 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; Voksne og unge over 12 år var tilladt at deltage [10].

De væsentligste eksklusionskriterier 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 [10].

RELATIVITY-047-studiets primære effektmål er PFS. Sekundære effektmål inkluderer OS, ORR, livskvalitet og sikkerhed.

Endepunkterne vedrørende effekt er til denne vurdering rapporteret for subpopulationen af patienter med negativ PD-L1-status ($n=421$), hvoraf 209 patienter blev randomiseret til at modtage nivolumab + relatlimab ved baseline. Dette følger indikationsgodkendelsen fra EMA, mens data for livskvalitet og sikkerhed er baseret på ITT-populationen ($n=714$) [11].

Median opfølgningstid i denne vurdering er 34 mdr. (interval 33,7-63,4 mdr.) for nivolumab + relatlimab-armen med datacut den 19. oktober 2023, og en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 5,55 mdr. (95 % CI: 4,57; 9,17) .

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.

2.2.2 CheckMate 067

CheckMate 067 studiet er et randomiseret, globalt, dobbeltblindet, fase 3-studie med 945 patienter (ITT-populationen) randomiseret i en 1:1:1-ratio til behandling med nivolumab + ipilimumab, nivolumab monoterapi eller ipilimumab monoterapi. Randomiseringen er stratificeret for PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), BRAF-mutationsstatus (V600 muteret vs. V600 wild-type) og metastase-stadie.

Inklusionskriterier i studiet inkluderede: Histologisk bekræftet stadie III (ikke-resektabel) eller stadie IV (metastatisk) melanom; ECOG PS på 0-1; voksne over 18 år var tilladt at deltage.



Eksklusionskriterierne i studiet inkluderede: Aktive eller ubehandlede hjerne- eller leptomeningeale metastaser og aktiv autoimmun sygdom eller anden tilstand, der krævede systemisk behandling med enten kortikosteroider eller anden immunsupprimerende behandling inden for 14 dage før studiestart.

CheckMate 067-studiets primære effektmål er PFS og OS. Sekundære endepunkter inkluderer ORR, livskvalitet og sikkerhed.

Endepunkterne vedrørende effekt er til denne vurdering rapporteret for subpopulationen af patienter med negativ PD-L1-status (n=620), hvoraf 210 blev randomiseret til at modtage nivolumab + ipilimumab ved baseline.

Median opfølgningstid i denne vurdering er 37,7 mdr. (interval 36,9-45,2 mdr.) med data cut den 13. april 2017, og en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 2,40 mdr. (95 % CI: 1,97; 3,94).

Livskvalitet blev målt med spørgeskemaerne EQ-5D-3L, EQ-VAS og EORTC QLQ-C30. Målinger blev foretaget ved baseline og derefter i 1. og 5. uge i hver 6. uges cyklus i de første 6 måneder, hvorefter målingerne blev foretaget hver 6. uge og ved de to opfølgningstidspunkter. Målingerne er opgjort som de 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
Population	OS og PFS: PD-L1-negative patienter med fremskredent melanom Livskvalitet og sikkerhed: ITT-populationen af patienter med fremskredent melanom	Populationen i ansøgningen svarer overordnet til dansk klinisk praksis	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i populationen af PD-L1-negative patienter med fremskredent melanom fra RELATIVITY-047 og CheckMate 067
Intervention	Nivolumab + relatlimab	Svarer til forventet dansk klinisk praksis	Samme intervention
Komparator	Nivolumab + ipilimumab	Svarer til dansk standardbehandling for patientgruppen	Samme komparator



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effektmål	OS, PFS, ORR, livskvalitet og sikkerhed	PFS, OS, livskvalitet og sikkerhed betragtes som relevante effektmål. ORR udelades, da de andre effektmål vurderes tilstrækkelige for vurderingen	Gennemsnitlige antal doser samt sikkerhedsdata fra RELATIVITY-047 og CheckMate 067 anvendes til at estimere omkostninger. Medicinrådet udarbejder en omkostningsanalyse, hvori effektmål ikke er inkluderet, da der ikke antages at være forskel i effekt mellem behandlingerne.

2.3.1 Population

Ansøgningen er baseret på de to studier RELATIVITY-047 og CheckMate 067, ud fra hvilke der er foretaget en indirekte sammenligning af nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab.

Sammenlignelighed af inklusionskriterier og patientkarakteristika i RELATIVITY-047 og CheckMate 067

ITT-populationerne i RELATIVITY-047 og i CheckMate 067 inkluderer voksne og unge patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

Denne vurdering er målrettet subpopulationen af patienter med PD-L1-tumorcelleekspression < 1 %, hvilket følger EMAs godkendelse af behandlingen med nivolumab + relatlimab. I begge studier blev der i randomiseringen stratificeret for PD-L1-status. Baselinekarakteristika herunder er angivet for subpopulationen af PD-L1 negative patienter i de to studier.

RELATIVITY-047- og CheckMate 067-studierne er overordnet sammenlignelige ift. inklusionskriterier. I RELATIVITY-047 var tilladt at deltage fra 12 år og op, mens patienter i CheckMate 067 skulle være over 18 år. Der indgår dog ingen patienter under 18 år i RELATIVITY-047, så det har ingen betydning for resultaterne.

Der var færre patienter i RELATIVITY-047 end i CheckMate 067 med PD-L1-negativ status (58,9 % vs. 66,9 % i ITT-populationen), og lidt færre med ECOG PS=0 (66,2 % vs. 75 %). Derudover var der forskel på fordelingen af geografisk region, andelen af patienter der havde modtaget tidligere adjuverende behandling og subtype af melanom (se Tabel 3).



Tabel 3. Baselinekarakteristik for PD-L1-negative patienter i RELATIVITY-047 og CheckMate 067 (ikke vægtet population til den indirekte sammenligning)

	RELATIVITY-047		CheckMate 067	
	Nivo + rela (N = 204)	Nivo (047) N = 209	Nivo + ipi (N = 152)	Nivo (067) N = 137
Demografi				
Alder (år)	60,41 ± 14,91	60,91 ± 14,19	61,03 ± 12,96	58,56 ± 14,22
Køn				
Mænd	115 (56,4)	120 (57,4%)	94 (61,8%)	83 (60,6%)
Kvinder	89 (43,6%)	89 (42,6%)	58 (38,2%)	54 (39,4%)
Geografisk region				
Resten af verden	189 (92,7%)	193 (92,3%)	124 (81,6%)	102 (74,5%)
USA	15 (7,4%)	16 (7,7%)	28 (18,4%)	35 (25,6%)
Geografisk region (detaljeret): n (%)				
Australien/New Zealand	16 (7,8%)	16 (7,7%)	14 (9,2%)	8 (5,8%)
Europa	102 (50,0%)	103 (49,3%)	100 (65,8%)	80 (58,4%)
Latin Amerika	63 (30,9%)	66 (31,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
USA/Canada	20 (9,8%)	20 (9,6%)	32 (21,1%)	47 (34,3%)
Resten af verden	3 (1,5%)	4 (1,9%)	6 (4,0%)	2 (1,5%)
Sygdomskarakteristika				
Tid fra diagnose af fremskredent melanom til indeksdato (år)	2,71 ± 4,29	2,96 ± 4,37	3,40 ± 3,78	4,38 ± 6,18
Tidligere adjuverende behandling				
Ikke modtaget	184 (90,2%)	196 (93,8%)	109 (71,7%)	95 (69,3%)
Modtaget	20 (9,8%)	13 (6,2%)	43 (28,3%)	42 (30,7%)
Metastase stadie				
M0, M1 og normalt LDH-niveau	131 (64,2%)	131 (62,7%)	94 (61,8%)	77 (56,2%)
M1 og forhøjet LDH-niveau	73 (35,8%)	78 (37,3%)	58 (38,2%)	60 (43,8%)
AJCC sygdomsstadie				
Stadie III	20 (9,8%)	11 (5,3%)	12 (7,9%)	15 (11,0%)
Stadie IV	184 (90,2%)	197 (94,3%)	140 (92,1%)	122 (89,1%)
Melanom subtype				



	RELATIVITY-047		CheckMate 067	
	Nivo + rela (N = 204)	Nivo (047) N = 209	Nivo + ipi (N = 152)	Nivo (067) N = 137
Akral	27 (13,2%)	29 (13,9%)	8 (5,3%)	5 (3,7%)
Kutant	132 (64,7%)	143 (68,4%)	121 (79,6%)	113 (82,5%)
Mukosal	18 (8,8%)	20 (9,6%)	15 (9,9%)	13 (9,5%)
Andet	27 (13,2%)	17 (8,1%)	8 (5,3%)	6 (4,4%)
ECOG performance status				
0	135 (66,2%)	140 (67,0%)	114 (75,0%)	100 (73,0%)
≥ 1	69 (33,8%)	69 (33,0%)	38 (25,0%)	37 (27,0%)
LDH kategori 1				
≤ ULN	128 (62,8%)	126 (60,3%)	92 (60,5%)	75 (54,7%)
> ULN	76 (37,3%)	83 (39,7%)	60 (39,5%)	62 (45,3%)
LDH kategori 2				
> 2 X ULN	21 (10,3%)	22 (10,5%)	19 (12,5%)	22 (16,1%)
2 X ULN	183 (89,7%)	187 (89,5%)	133 (87,5%)	115 (83,9%)
BRAF mutation				
Mutation wild-type	125 (61,3%)	130 (62,2%)	105 (69,1%)	95 (69,3%)
Mutation positiv	79 (38,7%)	79 (37,8%)	47 (30,9%)	42 (30,7%)
Levermetastase⁵				
Ingen levermetastase	154 (75,5%)	163 (78,0%)	103 (67,8%)	93 (67,9%)
Levermetastase	50 (24,5%)	46 (22,0%)	49 (32,2%)	44 (32,1%)
Tumorbyrde⁶				
≤ 31 mm	61 (29,9%)	58 (27,8%)	33 (21,7%)	30 (21,9%)
> 31 mm and ≤ 97 mm	96 (47,1%)	101 (48,3%)	79 (52,0%)	69 (50,7%)
> 97 mm	47 (23,0%)	50 (23,9%)	40 (26,3%)	38 (27,7%)

Medicinrådets vurdering af population

Denne vurdering er baseret på PD-L1-negative patienter, som er en subpopulation af ITT-populationerne i studiet. Resultaterne for OS og PFS er opgjort for den relevante subpopulation. Resultaterne for livskvalitet og sikkerhed er dog baseret på ITT-populationerne og er rent deskriptive. Sikkerhed ved lægemidlerne vurderes dog ikke at være påvirket af PD-L1-status.

Der er mindre forskelle mellem RELATIVITY-047 og CheckMate 067. Disse er der dog forsøgt taget højde for i den indirekte, vægtede analyse, som danner grundlag for resultaterne for OS og PFS (se afsnit 2.4.1).

Karakteristika i Tabel 3 er begrænset til subpopulationen af PD-L1 negative patienter. Dette forventes ikke at influere fordelingen af patientkarakteristika mellem de to



behandlingsarme, da begge studier på forhånd var stratificeret efter PD-L1-status. Dog var stratificering efter PD-L1 i CheckMate 067 efter niveau af $>/< 5\%$, og derfor er analysen på patienter med PD-L1 $< 1\%$ lavet som en post-hoc eksplorativ analyse. Derudover blev PD-L1 målt inden for 3 måneder fra inklusionstidspunkt i RELATIVITY-047, mens der ikke var en tidsmæssig restriktion for måling af PD-L1 i CheckMate 067. Forskellen i måling af PD-L1 i de to studier vurderes dog ikke at være af betydning.

Andelen af patienter med ikke-resektabel stadie III-melanom vil i dansk klinisk praksis udgøre en mindre andel end i studierne. Der vil være flere, der tidligere har modtaget adjuverende behandling med en PD-1 hæmmer, da det er blevet del af standardbehandlingen i dag, men ikke var det på tidspunktet for indrullering i de to studier (RELATIVITY-047: 2018-2020 og CheckMate 067: 2012-2013). Der er flere der har modtaget tidligere adjuverende behandling i Checkmate 067 end i RELATIVITY-047 (28,3 % vs. 9,8 %). Det er dog ikke oplyst i Checkmate 067, hvad den daværende adjuverende behandling bestod af [12].

De mindre forskelle mellem patientpopulationerne i de to studier og den danske patientpopulation vurderes ikke at have betydende indflydelse på overførbareheden af studieresultaterne til en dansk 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 administreret som en intravenøs (IV) infusion over 30 minutter hver 4. uge. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandlingen gives som en fast dosis og er præblandet, og dosiseskalering, reduktion eller pausering var ikke muligt. Doseringen svarer til forventet dansk klinisk praksis.

Der er ikke angivet en maksimal behandlingslængde med nivolumab + relatlimab i produktresuméet. I dansk klinisk praksis seponeres behandling med checkpoint hæmmer immunterapi som udgangspunkt efter 24 måneder. For at følge dansk klinisk praksis har ansøger indsat en 24 mdr. stopregel for behandlingsvarighed, hvilket medfører, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed var [REDACTED] for subgruppen af PD-L1-negative patienter.

Samme dosering anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis for PD-L1 negative patienter.

2.3.3 Komparator

Doseringen af kombinationsbehandlingen med nivolumab + ipilimumab er 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab, som begge administreres intravenøst over 30 minutter hver 3. uge for de første 4 doser.

Derefter gives nivolumab som monoterapi som beskrevet herunder.



For patienter der vejer minimum 50 kg gives nivolumab enten i dosis af 240 mg hver 2. uge over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uge over 60 minutter. Den første dosis gives 3 uger efter den sidste dosis af kombinationsbehandlingen, hvis der anvendes 240 mg hver 2. uge og 6 uger efter hvis der anvendes 480 mg hver 4. uge.

For patienter der vejer under 50 kg gives nivolumab enten i dosis af 3 mg/kg hver 2. uge over 30 minutter eller 6 mg/kg hver 4. uge over 60 minutter. Den første dosis gives 3 uger efter den sidste dosis af kombinationsbehandlingen, hvis der anvendes 3 mg/kg hver 2. uge og 6 uger efter, hvis der anvendes 6 mg/kg hver 4. uge.

Dosiseskalering, reduktion eller pausering var ikke muligt.

Andre godkendte indikationer for nivolumab + ipilimumab kan findes i produktresuméet [13,14].

Der er ikke angivet en maksimal behandlingsvarighed med nivolumab + ipilimumab i produktresuméet. I dansk klinisk praksis seponeres behandling med checkpoint hæmmer immunterapi som udgangspunkt efter 24 måneder. For at følge dansk klinisk praksis har ansøger indsat en 24 mdrs. stopregel for behandlingsvarighed, hvilket medfører, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed, samlet set, både for den første fase med kombinationsbehandling og den efterfølgende behandling med nivolumab som monoterapi, var [REDACTED] for subgruppen af PD-L1-negative patienter.

I den sundhedsøkonomiske analyse bruges vægtbaseret dosis for både kombinationsbehandling med nivolumab + ipilimumab samt for den efterfølgende behandling med nivolumab som monoterapi.

Medicinerådets vurdering af komparator

Nivolumab + ipilimumab er ikke tidligere vurderet af Medicinerådet til denne indikation. Nivolumab + ipilimumab er en effektiv behandling, som længe har været anvendt til behandling af inoperabel stadie III og stadie IV melanom. Behandlingen kan resultere i komplet svind af metastatisk sygdom.

Medicinerådet bemærker, at nivolumab som monoterapi i dansk klinisk praksis gives vægtbaseret 6 mg/kg hver 4. uge for patienter op til 80 kg. For patienter der vejer over 80 kg. gives en max dosis på 480 mg. Forskellen i dosering mellem studiet og dansk klinisk praksis er dog ikke af klinisk betydning [15]. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes den vægtbaserede dosis med et max på 480 mg.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS, PFS (vurderet af *investigator* og ud fra *blinded independent central review* (BICR)), responsrater, livskvalitet (EQ-5D-3L og EQ VAS for begge studier, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma* (FACT-M) for RELATIVITY-047 og *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life* (EORTC QLQ-C30) for CheckMate 067) og sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt. For den deskriptive sammenligning af



livskvalitet anvendes måleredskaberne EQ-5D-3L og EQ VAS, da de er tilgængelige for begge studier.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Effektestimererne i ansøgningen, der ligger til grund for denne vurdering, er baseret på en uforankret, indirekte analyse publiceret af Long et al [9], hvor der anvendes data fra RELATIVITY-047 og CheckMate 067.

Data fra RELATIVITY-047 er fra et data cut den 19. oktober 2023 med en median opfølgningstid på 34 mdr. (minimum 33,7 mdr.). For CheckMate 067 er data med 10 års opfølgning tilgængeligt, men for at tilpasse data til RELATIVITY-047 trunkeles opfølgningstiden for CheckMate 067 med data cut den 13. april 2017, til et maksimum på 37 mdr., så den mediane opfølgningstid er 37 mdr. (minimum 36,9 mdr.). Patienter i CheckMate 067 uden et event på dette tidspunkt censureres. Studiet af Long et al. er baseret på ITT-populationerne fra de to studier, men inkluderer en subgruppeanalyse for den relevante population af PD-L1-negative patienter.

Der justeres for forskelle i effektmodifikatorer og prognostiske variable mellem de to studiepopulationer med *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) baseret på *propensity scores*. Patienterne blev vægtet ud fra baselinekarakteristika, og propensity scores blev estimeret i en logistisk regressions model med geografisk region, tidligere adjuverende behandling, subtype af melanom, aldersgruppe, køn, tid fra diagnose til randomisering, AJCC M stadie med LDH kategori, AJCC sygdomsstadie, ECOG PS (≥ 1 vs. 0), BRAF mutation, LDH kategori, PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), levermetastaser og tumorbyrde som forklarende variable. 13 patienter blev ekskluderet fra analyserne pga. manglende oplysninger. Den effektive stikprøvestørrelse (ESS) for ITT-populationen var 339 i nivolumab + relatlimab-gruppen og 297 i nivolumab + ipilimumab-gruppen i de vægtede analyser. For subpopulationen med PD-L1 $< 1\%$ var den effektive stikprøvestørrelse for patientpopulationen henholdsvis 185 og 158.

Patientkarakteristika før og efter vægtning (med *standardized mean difference* (SMD) før og efter vægtning) kan ses i Bilag 5.1. Der var ikke patienter med høje vægte (vægtene ligger mellem 0,5 og 1,6). Variablene med de største forskelle mellem de to arme efter vægtning var geografisk region (SMD: 0,908), subtype af melanom (SMD: 0,254) og tidligere adjuverende behandling (SMD:0,166).

Estimerer for PFS og OS er baseret på subpopulationen (PD-L1 $< 1\%$), mens resultater for livskvalitet og sikkerhed er baseret på ITT-populationen.

PFS og OS blev estimeret vha. Kaplan-Meier, og nivolumab + relatlimab blev sammenlignet med nivolumab + ipilimumab i en Cox regressionsmodel med HR's før og efter vægtning. Antagelsen om proportionale hazards blev testet via Schoenfelds residualtest (se plots i Bilag 5.2).



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers analyse. På trods af mindre forskelle i patientkarakteristika i de to studier, vurderes ubalancen mellem patientpopulationerne i de to studier ikke at have betydende indflydelse på effektestimaterne for den indirekte analyse. Derudover er der anvendt IPTW, hvilket vurderes at være tilstrækkeligt til at justere for evt. forskelle, da det er gjort ud fra data på individniveau. Dog bemærkes det, at SMD er $>0,2$ for geografisk region og subtype af melanom, hvilket indikerer, at vægtningen af de to studiepopulationer ikke er helt tilstrækkelig til at justere for forskelle i de to patientpopulationer. Derudover er det muligt, at ubalancen ift. tidligere adjuverende behandling ikke er tilstrækkeligt justeret, da indholdet af den tidligere adjuverende behandling varierer i de to studier pga. de forskellige tidsperioder for indrullering, hvor tilgængeligheden af lægemidler til adjuverende behandling var forskellig. Det vurderes dog ikke at have afgørende betydning. Endelig er der ikke justeret for forskelle mellem de to studier, som ikke er udtrykt ved patienternes baselinekarakteristika.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Effektestimater fra RELATIVITY-047 (3 års opfølgning) og CheckMate 067 (7,5 års opfølgning) samt resultat af den indirekte analyse med vægtet data. Resultater for OS og PFS er rapporteret for PD-L1-negative patienter; livskvalitet og sikkerhed er rapporteret for ITT-populationen

Effektmål	Nivolumab + relatlimab Effektmål fra RELATIVITY-047	Nivolumab + ipilimumab Effektmål fra CheckMate 067	Resultat (baseret på den indirekte analyse med henholdsvis justeret og ujusteret data)
OS*			
Median OS, mdr. (95 % CI)	 HR for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab monoterapi: 	 HR for nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab monoterapi: 	HR (justeret): 1,01 (0,74;1,37) HR (ujusteret): 1,04 (0,77;1,41)
PFS*			
Median PFS***, mdr. (95 % CI)	 HR for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab monoterapi: 	 HR for nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab monoterapi: 	HR (justeret): 1,16 (0,89;1,51) HR (ujusteret): 1,20 (0,92;1,56)
Livskvalitet**			



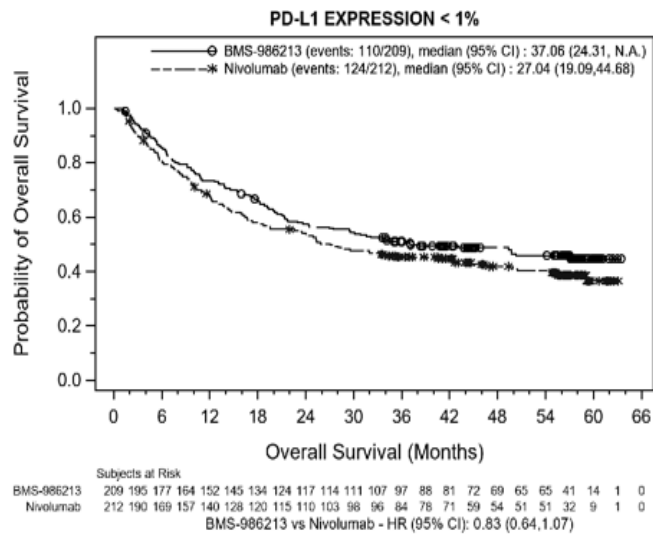
Effektmål	Nivolumab + relatlimab Effektmål fra RELATIVITY-047	Nivolumab + ipilimumab Effektmål fra CheckMate 067	Resultat (baseret på den indirekte analyse med henholdsvis justeret og ujusteret data)
Forskel i gennemsnitsscore fra baseline ift. nivolumab monoterapi (95% CI)			
EQ-VAS	-0,58 (-2,49;1,34), MID=-7	-1,700 (-4,34;0,94), p=0,05	Ikke undersøgt
EQ-5D-3L	0,01 (-0,03;0,01), MID=-0,08	-0,020 (-0,05;0,01), p=0,96	Ikke undersøgt
Sikkerhed**			
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4, n (%)	78 (22,0)	184 (59)	Ikke undersøgt
Behandlingsophør pga. behandlingsrelateret uønsket hændelse, n (%)	61 (17,2)	123 (39)	Ikke undersøgt
Behandlingsrelaterede dødsfald, n (%) ****	4 (2,4)	2 (0,6)	Ikke undersøgt

*PD-L1 negative patienter. ** ITT-populationen. ***Målt via BIRC (*blinded independent review committee*) i RELATIVITY-047 og *per investigator* i CheckMate 067. HR fra den indirekte analyse er pr. investigator. ****Se Tabel 6 og Tabel 7 for detaljer. *LS=Least Squares. MID=Minimal Important Difference*. For nivolumab + relatlimab vs. nivolumab indikerer forskellen i LS gennemsnitsscore, med en forudbestemt MID for forværring, at der ikke er en klinisk relevant forskel.

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Overlevelse fra RELATIVITY-047 (intervention)

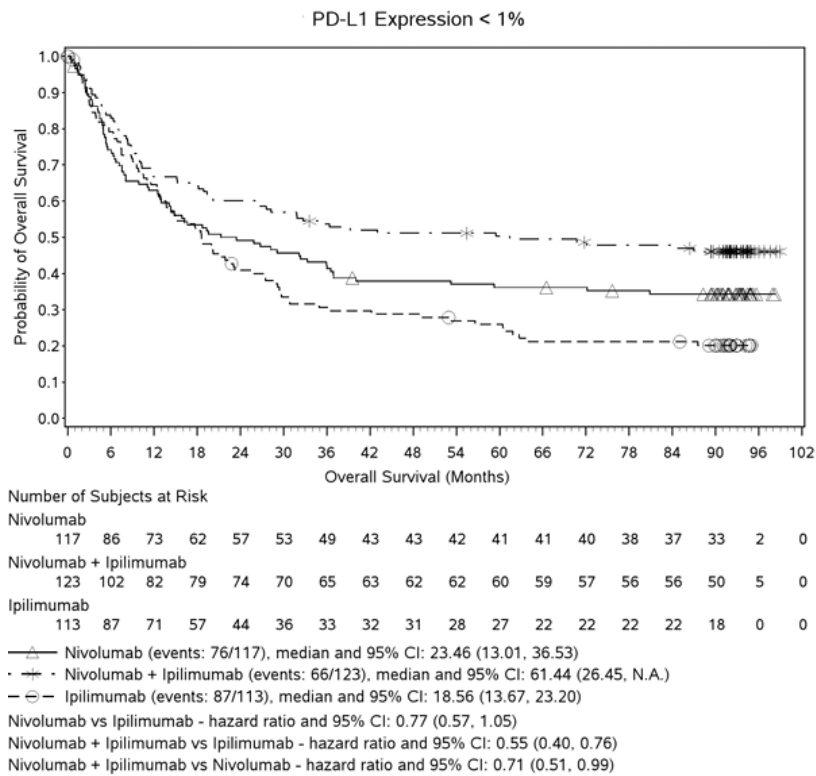
Data for OS i RELATIVITY-047-studiet er opgjort for subgruppen af PD-L1-negative patienter. Analysen er udført efter 33,1 (interval ikke oplyst) måneders median opfølgningstid, hvor 53 % af patienterne var døde. Median OS var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i komparatorarmen. HR for død var [redacted] for nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab, men ikke statistisk signifikant.



Figur 1. Kaplan-Meier (KM) kurver for OS for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab monoterapi hos PD-L1-negative patienter

Overlevelse fra CheckMate 067 (komparator)

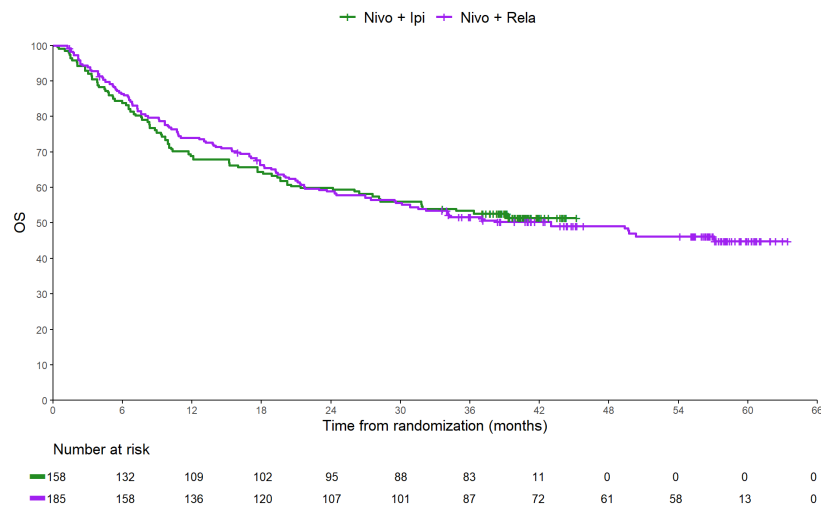
Data for OS i CheckMate 067-studiet er opgjort for subgruppen af PD-L1-negative patienter. Analysen er udført efter 90 (interval ikke oplyst) måneders median opfølgningstid, hvor 59 % af patienterne var døde. Median OS var [redacted] i interventionsarmen og [redacted] i nivolumabarmen. HR for død var [redacted] for nivolumab + ipilimumab sammenlignet med nivolumab.



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

Resultater for overlevelse fra den indirekte sammenligning

Den indirekte sammenligning af overlevelse (med trunkeket opfølgningstid for CheckMate 067 for at tilpasse data til RELATIVITY-047, se afsnit 2.3.1) resulterede i en HR på 1,01 (95 % CI: 0,74; 1,37) når nivolumab + relatlimab sammenlignes med nivolumab + ipilimumab. Resultatet for den ujusterede analyse med uvægtet data var 1,04 (95 % CI: 0,77-1,41).



Figur 3. Kaplan-Meier (KM) kurver for OS for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab + ipilimumab i den vægtede population af PD-L1-negative patienter

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

De uvægtede Kaplan-Meier-kurver for den fælles komparator, nivolumab, i de to studier er sammenlignelige, hvilket støtter op om validiteten af en indirekte sammenligning mellem de to studier.

KM-kurven for nivolumab + ipilimumab-armen i CheckMate 067-studiet afspejler erfaringen med overlevelse for danske patienter behandlet med nivolumab + ipilimumab.

Der er relativt kort opfølgningstid i RELATIVITY-047-studiet, hvor kun lidt over halvdelen af patienterne har haft et event, hvilket især er udtrykt ved mange censoreringer efter ca. 20 måneder. HR-estimatet er ikke statistisk signifikant og konfidensintervallet er bredt og resultaterne for OS er dermed behæftet med usikkerhed, hvilket også introducerer usikkerhed for HR-estimatet i den indirekte sammenligning.

Resultatet for overlevelse fra den indirekte analyse indikerer, at der ikke er forskel i effekten af de to behandlinger.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

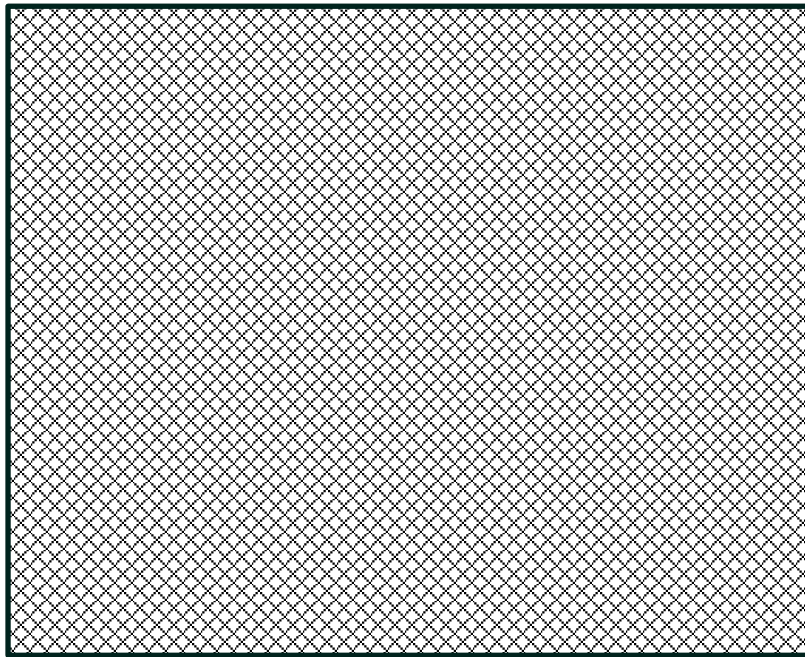
Progressionsfri overlevelse fra RELATIVITY-047 (intervention)

Data for PFS er opgjort for subgruppen af patienter med negativ PD-L1. Median PFS var

■■■■■■■■■■ i interventionsarmen og

■■■■■■■■■■ i nivolumab-armen. HR var

■■■■■■■■■■.



Figur 4. Kaplan-Meier kurver for PFS målt via BICR for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab monoterapi hos PD-L1-negative patienter

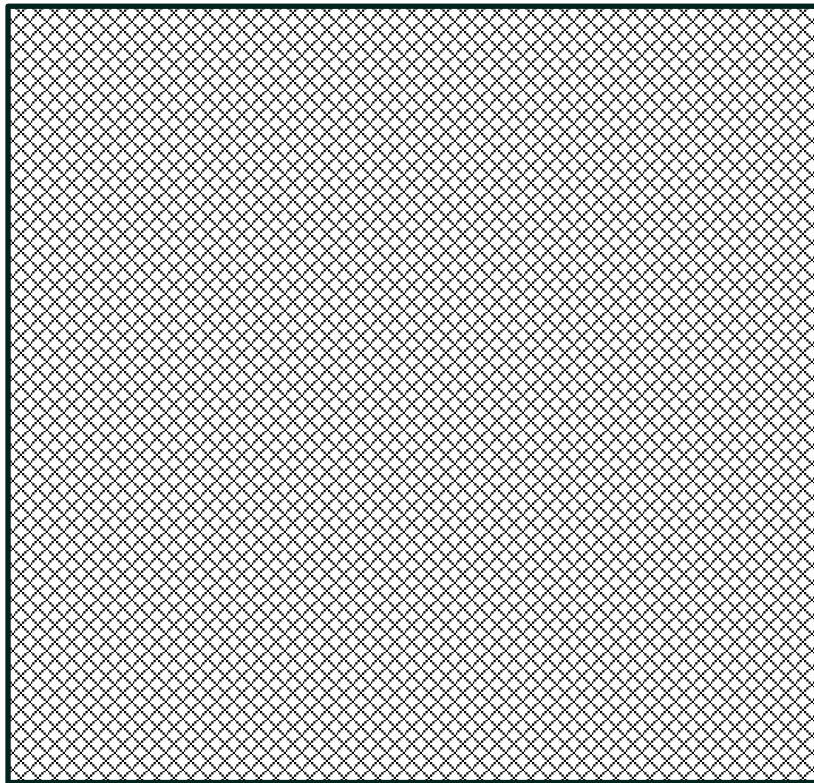
Progressionsfri overlevelse fra CheckMate 067 (komparator)

Data for PFS er opgjort for subgruppen af patienter med negativ PD-L1. Median PFS var

■■■■■■■■■■ i interventionsarmen og

■■■■■■■■■■ i komparatorarmen ■■■ HR var

■■■■■■■■■■.

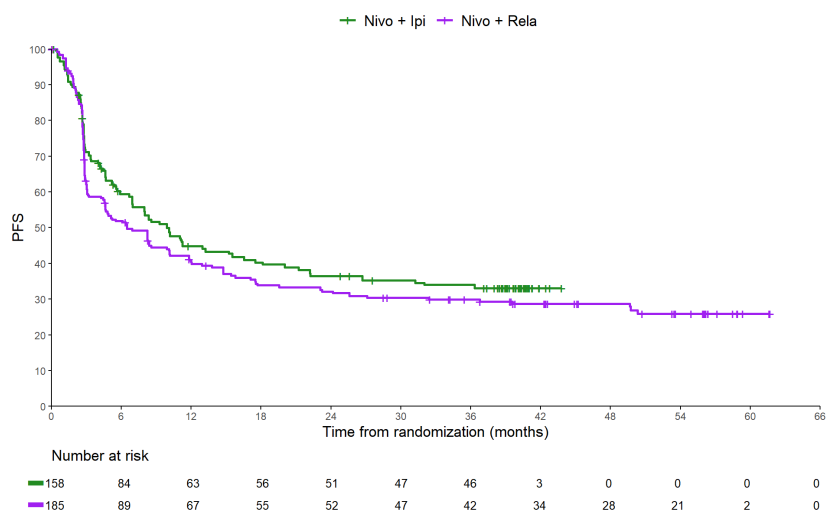


Figur 5. Kaplan-Meier kurver for PFS målt via investigator for nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab eller ipilimumab monoterapi hos PD-L1-negative patienter

Resultater for progressionsfri overlevelse fra den indirekte sammenligning

Investigator assessed PFS var rapporteret både i RELATIVITY-047 og CheckMate 067 og blev derfor anvendt i den indirekte sammenligning af PFS i de to studier.

Den indirekte sammenligning af PFS (med trunkeket opfølgningstid for CheckMate 067 for at tilpasse data til RELATIVITY-047, se afsnit 2.4.1) resulterede i en HR på 1,16 (95 % CI: 0,89; 1,51) når nivolumab + relatlimab sammenlignes med nivolumab + ipilimumab. Resultatet for den ujusterede analyse med uvægtet data var 1,20 (95 % CI: 0,92-1,56).



Figur 6. Kaplan-Meier (KM) kurver for PFS for nivolumab + relatlimab vs. nivolumab + ipilimumab i den vægtede population af PD-L1-negative patienter

Medicinrådets vurdering af samlet progressionsfri overlevelse

Kaplan-Meier-kurverne for PFS for nivolumab-armene i de to studier er sammenlignelige, hvilket støtter op om validiteten af en indirekte sammenligning mellem de to studier. Ligesom for OS, er den indirekte sammenligning af PFS dog behæftet med usikkerhed, da opfølgningstiden i RELATIVITY-047-studiet er begrænset.

KM-kurven for PFS for nivolumab + ipilimumab-armen i CheckMate 067-studiet afspejler erfaringen med PFS for danske patienter behandlet med nivolumab + ipilimumab.

Resultatet for PFS fra den indirekte analyse indikerer, at effekten af de to behandlinger er sammenlignelige.

2.4.5 Livskvalitet

Der er ikke foretaget en formel indirekte sammenlignende analyse for livskvalitetsdata i RELATIVITY-047- og CheckMate 067-studiet. Resultaterne fra livskvalitetsmålingerne rapporteres derfor kun deskriptivt. Livskvalitetsdata målt med spørgeskemaerne EQ-5D-3L og EuroQol visual analogue-skalaen (EQ-VAS) er tilgængeligt fra begge studier. Begge er standardiserede måleredskaber til selvrapporteret livskvalitet. Svarprocenten og opgørelsen over manglende data for livskvalitet i RELATIVITY-047- og CheckMate 067-studiet kan ses i Bilag 5.3 og 5.4.

EQ-5D-3L

Patienter bliver bedt om at vurdere deres helbredsstatus inden for fem dimensioner: mobilitet, egenomsorg, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. Resultaterne fra disse dimensioner bruges til at beregne en samlet score (nytteindeks), som spænder fra 0 (død) til 1 (fuld sundhed).



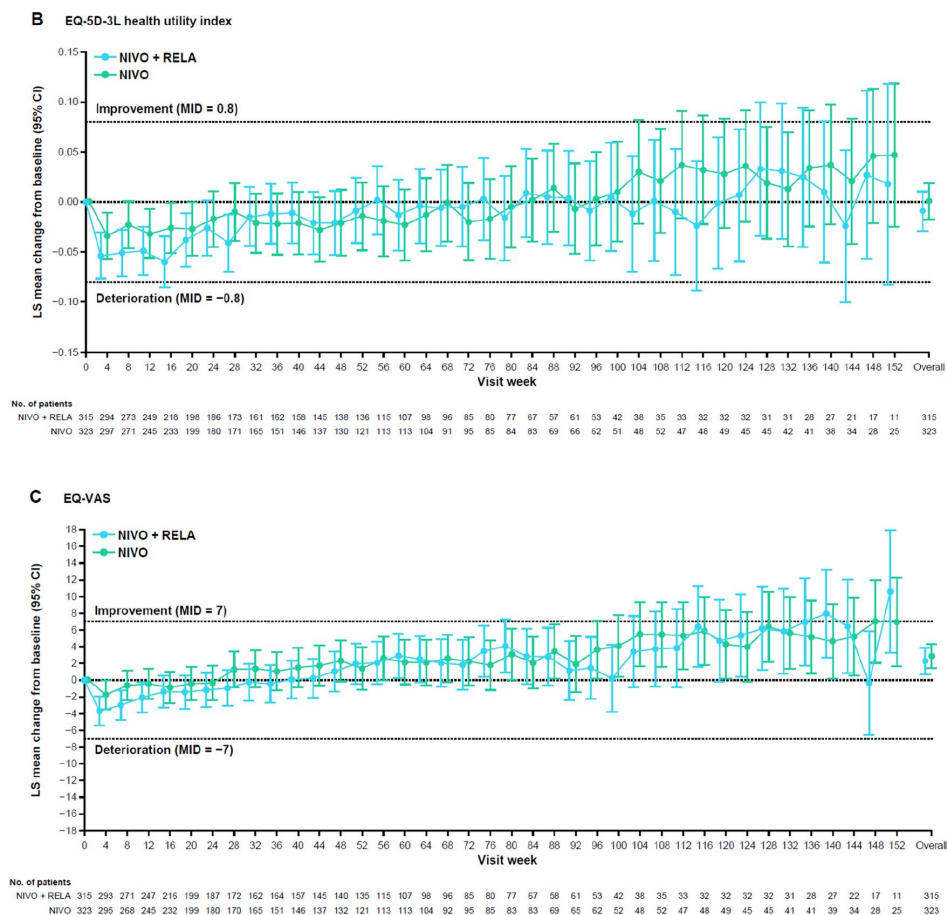
EQ-VAS

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.

2.4.5.1 Livskvalitet fra RELATIVITY-047 (intervention)

Dataindsamling i RELATIVITY-047

Livskvalitetsdata blev indsamlet ved baseline (efter randomisering, men før første dosis af studiebehandlingen) og før dosering ved hver 4-ugers behandlingscyklus indtil sygdomsprogression eller behandlingsophør. I perioden efter behandlingsophør blev måling af livskvalitet udført ved to opfølgende sikkerhedsbesøg (ca. 30 og 100 dage efter sidste dosis). EQ-5D-3L blev også vurderet ved efterfølgende opfølgingsbesøg.



Figur 7. Ændring i gennemsnitlig score fra baseline i selvrapporteret helbred på EQ-5D-3L og EQ-VAS i RELATIVITY-047-studiet

Figur 7 viser ændringer i gennemsnitlig livskvalitetsscore fra baseline ved behandling med nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi på EQ-5D-3L og EQ-VAS. Ændringerne i gennemsnitlige score på både EQ-5D-3L og EQ-VAS viser mindre

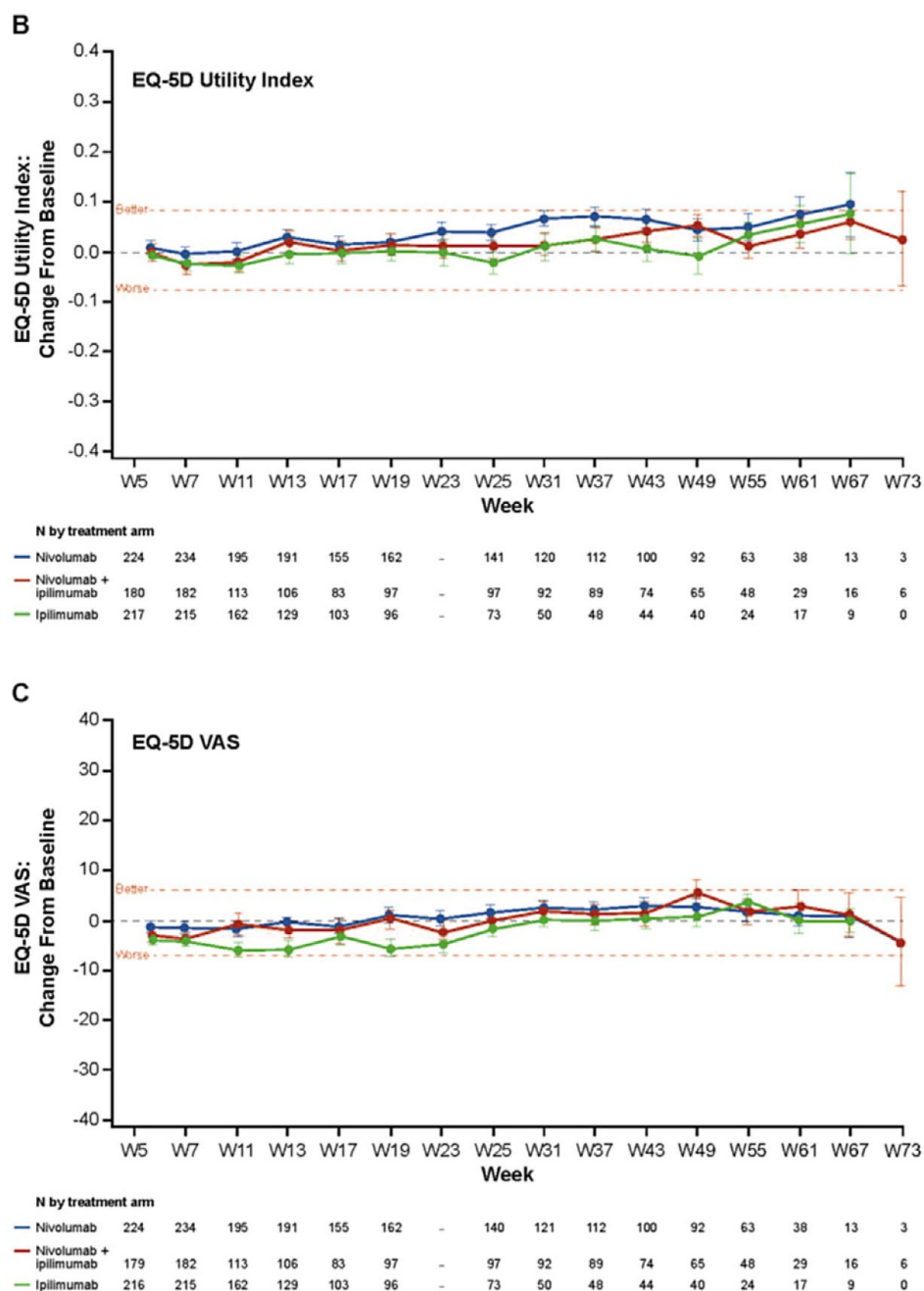


forbedringer i livskvaliteten for de to behandlingsgrupper uden betydelig forskel mellem de to behandlingsarme. Den gennemsnitlige forskel i livskvalitetsscore for EQ-5D-3L var 0,01 (95% CI: -0,03;0,01) og for EQ-VAS -0,58 (95% CI: -2,49;1,34) (se Tabel 4). De fleste ændringer forblev inden for de fastsatte grænser for *Minimal Important Difference* (MID) på +/-7 points.

2.4.5.2 Livskvalitet fra CheckMate 067 (komparator)

Dataindsamling i CheckMate 067

Livskvalitetsdata blev indsamlet ved baseline og derefter i uge 1 og 5 af hver 6-ugers cyklus i de første 6 måneder og derefter en gang hver 6. uge samt ved to opfølgende besøg.



Figur 8. Ændring i gennemsnitlig score fra baseline i selvrapporteret helbred på EQ-5D-3L og EQ-VAS i CheckMate 067-studiet

Figur 8 viser ændringer i gennemsnitlig livskvalitetsscore fra baseline ved behandling med nivolumab + ipilimumab og nivolumab monoterapi på EQ-5D-3L- og EQ-VAS-skalaen. Ændringerne i gennemsnitlige score på både EQ-5D-3L og EQ-VAS viser små forbedringer i livskvaliteten for de to behandlingsgrupper uden betydelig forskel mellem de to behandlingsarme. Den gennemsnitlige forskel i livskvalitetsscore for EQ-5D-3L var -0,020 (95 % CI: -0,049; 0,009) og for EQ-VAS -1,700 (95 % CI: -4,337; 0,937) (se Tabel 4). Ændringerne forblev inden for de fastsatte grænser for MID.



Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Data for livskvalitet fra RELATIVITY-047 og CheckMate 067 indikerer, at den gennemsnitlige score i livskvalitet på EQ-5D-3L og EQ-VAS generelt forblev stabil for både nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab sammenlignet med nivolumab monoterapi. Resultaterne er konsistente på tværs af de to måleinstrumenter.

For nivolumab + relatlimab var svarprocenten generelt høj (~90 %) frem til uge 152, mens den var noget lavere for *safety visit* 1-2 og *survival visit* (< 42 %). For nivolumab + ipilimumab var svarprocenten lavere end for nivolumab + relatlimab (~ 60-75 %) frem til uge 79, men højere (> 95 %) for opfølgningsbesøg 1 og 2.

Medicinerådet bemærker, at data for livskvalitet fra de to studier alene er deskriptivt. Der er ikke foretaget formelle sammenligninger mellem de to behandlinger, og der er heller ikke justeret for forskelle i de to populationer. Det tilgængelige data tyder dog ikke på væsentlige forskelle mellem behandlingerne, hvad angår livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Tabel 5 viser en overordnet opgørelse og sammenligning af henholdsvis uønskede hændelser af enhver årsag samt behandlingsrelaterede uønskede hændelser for den vægtede population af PD-L1-negative patienter i RELATIVITY-047- og CheckMate 067-studiet med median opfølgningstider på henholdsvis 33,8 mdr. og 37 mdr.

Efterfølgende gennemgås sikkerheden enkeltvis for ITT-populationerne i henholdsvis RELATIVITY-047 og CheckMate 067 med de seneste tilgængelige data (3 års opfølgning for RELATIVITY-047 og 10 års opfølgning for CheckMate 067 [16]). Sikkerheden vurderes ikke at være påvirket af PD-L1-status.

Tabel 5. Overordnet opgørelse af sikkerhed i det vægtede data for ITT-populationerne RELATIVITY-047 og CheckMate 067 med en median opfølgningstid for nivolumab + relatlimab på 33,8 mdr. og for nivolumab + ipilimumab på 37 mdr.

	Nivo + rela (N=339)	Nivo + ipi (N=297)	Forskel, % (95 % CI)
Uønskede hændelser af enhver årsag			
Alle, n (%)	99,1 %	99,7 %	0,6 %
Alvorlige, n (%)	39,1 %	73,8 %	34,7 %
Behandlingsophør uanset årsag, n (%)	23,2 %	51,1 %	27,8 %
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser			



	Nivo + rela (N=339)	Nivo + ipi (N=297)	Forskel, % (95 % CI)
Grad 3-4	Ikke oplyst for den vægtede population (se Tabel 6-7)		
Alvorlige, n (%)	16,9 %	50,7 %	33,7 %
Udløste behandlings- ophør, n (%)	17,4 %	41,1 %	23,7 %

Opgørelserne i Tabel 5, som er baseret på den vægtede population, viser, at behandling med nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab er forbundet med færre alvorlige uønskede hændelser af enhver årsag (39,1 % vs. 73,8 %) og færre behandlingsophør uanset årsag (23,2 % vs. 51,1 %). Den samme tendens ses for opgørelserne af alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser (16,9 % vs. 50,7 %) og behandlingsophør pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser (17,4 % vs. 41,1 %).

RELATIVITY-047

Herunder præsenteres en opgørelse over uønskede hændelser (AE) samt behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) med en forekomst på mindst 5 % i en af behandlingsarmene opstået inden for 100 dage efter sidste dosis i ITT-populationen i RELATIVITY-047-studiet fra det seneste data cut med 3 års opfølgning (33,8 mdr.)

Tabel 6. Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) i RELATIVITY-047 med en median opfølgningstid på 33,8 mdr.

	Nivo + rela (N=355)		Nivo (N=359)	
Uønsket hændelse†	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE)				
	302 (85,1)	78 (22,0)	263 (73,3)	43 (12,0)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser i ≥5% af patienter				
Kløbe	93 (26,2)	0	61 (17,0)	2 (0,6)
Fatigue	84 (23,7)	5 (1,4)	47 (13,1)	1 (0,3)
Udslæt	61 (17,2)	3 (0,8)	54 (15,0)	2 (0,6)
Diarré	60 (16,9)	5 (1,4)	39 (10,9)	2 (0,6)



Uønsket hændelse†	Nivo + rela (N=355)		Nivo (N=359)	
	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)
Hypothyroidisme	59 (16,6)	0	47 (13,1)	0
Arthralgia (ledsmerter)	56 (15,8)	3 (0,8)	34 (9,5)	1 (0,3)
Vitiligo (hudsygdom)	49 (13,8)	0	44 (12,3)	0
Asthenia	32 (9,0)	1 (0,3)	18 (5,0)	0
Kvalme	32 (9,0)	0	18 (5,0)	0
Forhøjet alanine aminotransferase	31 (8,7)	5 (1,4)	17 (4,7)	2 (0,6)
Forhøjet aspartate aminotransferase	31 (8,7)	5 (1,4)	10 (2,8)	1 (0,3)
Myalgia (muskelsmerter)	30 (8,5)	1 (0,3)	18 (5,0)	0
Nedsat appetit	28 (7,9)	0	10 (2,8)	0
Infusionsrelaterede reaktioner	24 (6,8)	0	13 (3,6)	1 (0,3)
Hyperthyroidisme	23 (6,5)	0	24 (6,7)	0
Behandlingsrelaterede dødsfald ^a	4 (2,4)		2 (1,1)	

†Shown are treatment-related adverse events of any grade that occurred in at least 5% of patients in any treatment group, and within 100 days of the last treatment dose AE: adverse event; TRAE: treatment-related AE. ^aTreatment-related deaths: nivolumab plus relatlimab (n=4): hemophagocytic lymphohistiocytosis, acute edema of the lung, pneumonitis, and multi organ failure; nivolumab (n=2): sepsis and myocarditis, and worsening pneumonia.

Kombinationsbehandling med nivolumab + relatlimab resulterer i flere behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad sammenlignet med nivolumab som monoterapi (85,1 % vs. 73,3 %). De hyppigst forekommende var kløbe (26,2 % vs. 17,0 %), fatigue (23,7 % vs. 13,1), udslæt (17,2 % vs. 15,0 %) og diarré (16,9 % vs. 10,9 %). Forekomsten af disse uønskede hændelser af grad 3-4 var dog meget begrænset (diarré: 1,4 %).

Behandlingsrelaterede dødsfald blev registreret hos henholdsvis 4 (2,4 %) og 2 (1,1 %) patienter (Tabel 6). Årsagerne til de behandlingsrelaterede dødsfald i



interventionsarmen var hemophagocytic lymphohistiocytosis, akut lungeødem, pneumonitis og multi-organ-svigt, og i komparatorarmen var det henholdsvis sepsis og myocarditis for den ene patient og forværret pneumoni for den anden.

CheckMate 067

I Tabel 7 præsenteres en opgørelse over behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) med en forekomst på mindst 5 % i en af behandlingsarmene opstået inden for 100 dage efter sidste dosis i ITT-populationen i CheckMate 067-studiet. Data er fra det seneste data cut med 10 års opfølgning [17].

Tabel 7. Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) i ITT-populationen i CheckMate 067 med 10 års opfølgning

Uønsket hændelse†	Nivo + ipi (N=313)		Nivo (N=313)	
	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser	300 (95,8)	196 (62,6)	272 (86,9)	77 (24,6)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser i ≥ 5 % af patienter				
Udslæt	100 (31,9)	12 (3,8)	79 (25,2)	2 (0,6)
Kløe	114 (36,4)	6 (1,9)	76 (24,3)	1 (0,3)
Vitiligo (hudsygdom)	28 (8,9)	0	33 (10,5)	1 (0,3)
Tør hud	16 (5,1)	0	18 (5,8)	0
Makulopapulært udslæt	38 (12,1)	6 (1,9)	18 (5,8)	2 (0,6)
Fatigue	121 (38,7)	13 (4,2)	114 (36,4)	3 (1,0)
Svaghed	30 (9,6)	1 (0,3)	26 (8,3)	1 (0,3)
Feber	60 (19,2)	2 (0,6)	21 (6,7)	0
Kulderystelser	22 (7,0)	0	12 (3,8)	0
Diarré	146 (46,6)	35 (11,2)	71 (22,7)	11 (3,5)
Kvalme	88 (28,1)	7 (2,2)	42 (13,4)	0
Opkast	48 (15,3)	7 (2,2)	22 (7,0)	1 (0,3)
Forstoppelse	12 (3,8)	0	20 (6,4)	0
Mavesmerter	28 (8,9)	1 (0,3)	19 (6,1)	0
Tør mund	20 (6,4)	0	15 (4,8)	0



Uønsket hændelse†	Nivo + ipi (N=313)		Nivo (N=313)	
	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)	Enhver grad, n (%)	Grad 3 eller 4, n (%)
Colitis	44 (14,1)	27 (8,6)	8 (2,6)	3 (1,0)
Hovedpine	35 (11,2)	2 (0,6)	24 (7,7)	0
Svimmelhed	19 (6,1)	0	16 (5,1)	0
Ledsmerter	45 (14,4)	2 (0,6)	36 (11,5)	1 (0,3)
Muskelsmerter	18 (5,8)	1 (0,3)	16 (5,1)	1 (0,3)
Øget lipase	45 (14,4)	34 (10,9)	31 (9,9)	19 (6,1)
Øget amylase	27 (8,6)	9 (2,9)	22 (7,0)	8 (2,6)
Forhøjet alanine aminotransferase	64 (20,4)	31 (9,9)	15 (4,8)	5 (1,6)
Hypothyroidisme	62 (19,8)	1 (0,3)	34 (10,9)	0
Hyperthyroidisme	36 (11,5)	3 (1,0)	14 (4,5)	0
Hypofysitis	25 (8,0)	5 (1,6)	2 (0,6)	1 (0,3)
Nedsat appetit	61 (19,5)	4 (1,3)	35 (11,2)	1 (0,3)
Hoste	26 (8,3)	1 (0,3)	19 (6,1)	2 (0,6)
Åndenød	36 (11,5)	3 (1,0)	18 (5,8)	1 (0,3)
Pneumonitis	24 (7,7)	6 (1,9)	6 (1,9)	1 (0,3)
TRAE førende til behandlingsophør	140 (44,7)	105 (33,5)	49 (15,7)	29 (9,3)
Patienter, der døde på grund af lægemiddeltoksicitet	2 (0,6) †		1 (0,3)††	

†Shown are treatment-related adverse events of any grade that occurred in at least 5% of patients in any treatment group, and within 100 days of the last treatment dose, grouped by organ system class.

†Cardiomyopathy (n=1) and liver necrosis (n=1), both more than 100 days after last dose. (ie, nivolumab plus ipilimumab)††Neutropenia, within 100 days after last dose. (ie, nivolumab)

Kombinationsbehandling med nivolumab + ipilimumab resulterer i flere behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad sammenlignet med nivolumab som monoterapi (95,8 % vs. 86,9 %). De hyppigst forekommende var kløe (36,4 % vs. 24,3 %), fatigue (38,7 % vs. 36,4 %), udslæt (31,9 % vs. 25,2 %), diarré (46,6 % vs. 22,7 %) og kvalme (28,1 % vs. 13,4 %). Forekomsten af disse uønskede hændelser af grad 3-4 var dog begrænset undtagen diarré af grad 3-4, hvor der var 11,2 % af patienterne behandlet med nivolumab + ipilimumab, der havde grad 3-4 diarré. Forekomsten af grad 3-4 colitis var ligeledes høj ved nivolumab + ipilimumab (8,6 %)



Medicinrådets samlede vurdering af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerheden i de to behandlingsarme er primært foretaget deskriptivt. For RELATIVITY-047 er der ca. 3 års opfølgningstid, mens der i det seneste data fra CheckMate 067 er 10 års opfølgning. I begge studier er uønskede hændelser dog registreret inden for 100 dage efter sidste dosis, så den forskellige opfølgningstid burde ikke være af betydning for sammenligningen.

Der er færre, der ophører behandling pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser med nivolumab + relatlimab ift. nivolumab + ipilimumab (17,4 % vs. 41,1 %). Dette gælder også for behandlingsophør af enhver årsag (23,2 % vs. 51,1 %). Her er det dog vigtigt at bemærke, at patienter ophører behandling både pga. toksicitet og pga. opnået effekt af behandling. I Danmark ophører behandling inden 24 mdr., hvis der er god respons. På trods af forskellen i andelen der ophører behandling, er den samlede overlevelse for de to behandlinger sammenlignelig.

Der er færre behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4 blandt patienterne behandlet med nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab (22 % vs. 62,6 %). Det samme gælder for alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser (16,9 % vs. 50,7 %).

Den vigtigste forskel i sikkerhedsprofilerne ved de to behandlinger er forekomsten af diarré/colitis (de to diagnoser overlapper). Nivolumab + relatlimab er forbundet med en betydende lavere forekomst af grad 3-4 diarré og colitis end nivolumab + ipilimumab (diarré: 1,4 % vs. 11,2 %), hvilket er relateret til ipilimumab. Diarré af enhver grad er også betydeligt højere med nivolumab + ipilimumab (46,6 % vs. 16,9 %). Dette er betydningsfuldt for både patienter og for klinikere, da det er til stor gene i hverdagen og fylder meget i klinikken og er indlæggelseskrævende.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der foreligger ikke et direkte sammenlignende studie af effekten af nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab. Analyserne for overlevelse og PFS er derfor baseret på en post-hoc indirekte sammenligning af to selvstændige studier, som har indrulleret patienter i forskellige tidsperioder (RELATIVITY-047 2018-2020 vs. CheckMate 067 2013-2014). Fraværet af en direkte sammenligning af de to behandlinger i et randomiseret studie medfører usikkerhed og reducerer estimatpræcision.

Antagelsen om, at effekten af de to behandlinger er sammenlignelig, er også behæftet med usikkerhed. Det skyldes bl.a., at opfølgningstiden i RELATIVITY-047-studiet er relativt kort (33,1 mdr.) ift. patienternes prognose, og at der på opfølgningstidspunktet stadig er omkring 50 % af patienterne, der ikke har oplevet et event. Der er derfor usikkerhed forbundet med de estimerede hazard ratioer for både OS og PFS, da data ikke er modent. Derudover er der ikke lang nok opfølgningstid til at konkludere noget om evt. langsigtede bivirkninger for nivolumab + relatlimab. Endelig bemærkes det, at SMD er $>0,2$ for geografisk region og subtype af melanom, hvilket indikerer, at vægtningen af de to studiepopulationer ikke er helt tilstrækkelig til at justere for forskelle i de to



patientpopulationer. De justerede og ujusterede HR's for både OS og PFS ligger meget tæt på hinanden.

Sammenligningen af livskvalitet og sikkerhed er primært foretaget deskriptivt uden justering for evt. forskelle i studiepopulationerne.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse uden ekstrapolering, der estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med nivolumab + relatlimab (nivo + rela) og nivolumab + ipilimumab (nivo + ipi). Dette skyldes, at de to behandlinger er vurderet til at have sammenlignelig effekt og livskvalitet jf. afsnit 2.3.

Analysen er baseret på data fra RELATIVITY-047 [4] og CheckMate 067 [5] for subpopulationerne med PD-L1 ekspresion < 1 % til at estimere behandlingslængderne samt frekvensen af uønskede hændelser.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorisonten afspejler den gennemsnitlige behandlingsvarighed for nivo + rela og nivo + ipi på hhv. ■■■■ og ■■■■ måneder (se afsnit 3.2), da omkostningerne efter behandlingsstop antages at være ens. Modellen indeholder ikke diskontering, da tidshorisonten er under 1 år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv inkl. tidshorisonten svarende til behandlingslængden for hhv. intervention og komparator, da tidshorisonten sikrer, at alle væsentlige forskelle i omkostninger er inkluderet i analysen.

3.2 Model

Omkostningsanalysen bygger på en indirekte sammenligning af de inkrementelle omkostninger for nivo + rela og nivo + ipi. Modellens længde svarer til den tid det tager patienterne med PD-L1 < 1 %, som blev randomiseret til at modtage hhv. nivo + rela og nivo + ipi, at modtage det gennemsnitlige antal doser i RELATIVITY-047 [4] og CheckMate 067 [5] (subpopulationerne med PD-L1 ekspresion < 1 %). Da der i dansk klinisk praksis ikke vil behandles længere end 2 år er det gennemsnitlige antal doser udregnet under denne antagelse. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i måneder var ■■■■ for nivo + rela og ■■■■ for nivo + ipi.

Nivo + rela bliver administreret hver 4. uge, jf. afsnit 2.2.2. I RELATIVITY-047 fik de PD-L1-negative patienter i gennemsnit ■■■■ doser.



I CheckMate 067 fik de PD-L1-negative patienter i gennemsnit [redacted] doser ipilimumab og [redacted] doser med nivolumab. Nivolumab i kombination med ipilimumab blev først givet hver 3. uge i op til 12 uger, hvorefter der var indlagt en 6 ugers pause efterfulgt af nivolumab monoterapi som 3 mg/kg hver 2. uge. I dansk klinisk praksis forventes det at gives som 6 mg/kg hver 4. uge, se afsnit 2.2.3. Det gennemsnitlige antal doser af nivolumab monoterapi er derfor beregnet til [redacted] doser imens gennemsnittet af kombinationsbehandlingen med nivolumab og ipilimumab er [redacted].

Tabel 8. Modelleret gennemsnitlig antal doser

Behandling	Gennemsnitlig antal doser i RELATIVITY-047 (ref) og CheckMate 067 (ref)	Gennemsnitlig behandlingsvarighed i RELATIVITY-047 (ref) og CheckMate 067 (ref)
Nivolumab + relatlimab	[redacted]	[redacted]
Nivolumab + ipilimumab	[redacted]	[redacted]
Nivolumab monoterapi	[redacted]	

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers model.

Medicinrådet bemærker, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er lidt kortere for nivo + ipi sammenlignet med nivo + rela, hvilket blandt andet skyldes behandlingsstop grundet uønskede hændelse (se Tabel 5). Det har dog ingen betydning for den samlede overlevelse mellem de to behandlingsarme, jf. afsnit 2.4.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er ikke relevant at medtage i en omkostningsanalyse, hvor kliniske og livskvalitetsrelaterede gevinster antages at være ligeværdige imellem intervention og komparator.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Analysen indeholder ikke omkostninger til sygdomshåndtering, da det antages at disse omkostninger er ens for intervention og komparator.

Det er primært omkostninger til efterfølgende behandling, som har betydning for analysens resultat.



3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt dosis for nivo + rela og nivo + ipi som beskrevet i hhv. afsnit 2.2.2 og 2.2.3. Ansøger anvender gennemsnitsvægten på 79,7 kg fra RELATIVITY-047-studiet til at estimere den gennemsnitlige dosis ved nivolumab og ipilimumab.

Ansøger har ikke inkluderet antagelser om relativ dosisintensitet (RDI), da dosisreduktion ikke var tilladt i studierne, og pauseringer af administrationerne er inkluderet i gennemsnittet fra studierne.

Ansøger antager at hætteglassene kan deles og medregner derfor ikke spild.

De samlede lægemiddelomkostninger bliver udregnet ved at gange omkostningerne pr. administration med det gennemsnitlige antal doser i RELATIVITY-047 [4] og CheckMate 067 [5] (subpopulationerne med PD-L1 ekspression < 1 %), se afsnit 3.2.

Tabel 9 viser ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 9. Lægemiddelomkostninger og dosis

	Lægemiddel	Dosis pr. administration	Frekvens	Pris pr. administration	Antal administrationer i alt
Nivo + rela	Nivolumab + relatlimab	480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab	Hver 4. uge	■	■
Nivo + ipi	Nivolumab + ipilimumab	1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab	Hver 3. uge i 12 uger	■ (nivolumab) + ■ (ipilimumab)	■
	Nivolumab monoterapi	6 mg/kg	Hver 4. uge	■	■

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

I dansk klinisk praksis gives en fast dosis pr. administration på 480 mg for nivolumab monoterapi, hvis patienten vejer ≥ 80 kg jf. afsnit 2.2.3. I RELATIVITY-047 havde ca. ■ af ITT-populationen en vægt ≥ 80 kg. Gennemsnitsvægten for patienter < 80 kg var i studiet ■ kg. Den relevante gennemsnitlige dosis af nivolumab monoterapi ift. dansk klinisk praksis er derfor ■ mg, som Medicinrådet ændrer dosis til i den sundhedsøkonomiske analyse.



Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 19 i bilag 8.5.1.

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af nivo + rela og nivo + ipi på hospitalet, da lægemidlerne administreres intravenøst.

Administrationsomkostningerne følger det samlede antal administrationer beskrevet i afsnit 3.2. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.578 DKK (DRG 2025: 09MA98) [18].

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

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

3.4.3 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved begge behandlingsarme. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 fra den indirekte sammenligning med den med tre års opfølgning, se bilag 6.1.2.

Ansøger estimerer omkostningerne forbundet med håndtering af uønskede hændelser på baggrund af DRG-takster.

Medicinrådets vurdering af omkostninger forbundet med uønskede hændelser

Medicinrådet vurderer, at det kun er forskellen i forekomsten af diarré, der har betydning for forskellen i omkostninger imellem de to behandlingsarme. Medicinrådet inkluderer derfor kun omkostningerne til disse i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.4.4 Efterfølgende behandling

Ansøger antager at omkostningerne til efterfølgende behandling er ens i de to arme, og inkluderer derfor ikke dette i deres analyse. Ansøger har dog gjort det muligt at inkludere omkostninger til efterfølgende behandling i modellen.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandling

I dansk klinisk praksis forventer Medicinrådet at flere patienter vil modtage yderligere immunterapi efter nivo + rela end efter nivo + ipi. Omkostningerne ved behandling med nivo + rela kan derfor være undervurderet. Medicinrådet inkluderer derfor omkostninger til efterfølgende behandling i hovedanalysen. Medicinrådet antager, at mellem 25-30 % vil modtage ipilimumab monoterapi som efterfølgende behandling til nivo + rela, imens 10-15 % vil modtage pembrolizumab som efterfølgende behandling til nivo + ipi. Medicinrådet anvender hhv. 27,5 % og 12,5 %.

For ipilimumab antages det, at patienterne får [REDACTED] doser tilsvarende antallet i 1. linje jf. afsnit 3.4.1. For pembrolizumab antages det, at patienterne modtager 2 mg/kg hver 3. uge i [REDACTED] pba. den mediane PFS i RELATIVITY-047 i 2. linje efter immunterapi,



hvilket svarer til ca. ■ doser i alt. Medicinrådets antagelser vedr. efterfølgende behandling fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab + ipilimumab	Gns. behandlings- varighed	Dosis
Ipilimumab monoterapi	27,5 %	0 %	■	3 mg/kg
Pembrolizumab monoterapi	0 %	12,5 %	■	2 mg/kg hver 3. uge

Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne til efterfølgende behandling fjernes, da der er usikkerhed om, i hvor høj grad patienter i nivo + rela-armen vil modtage mere efterfølgende behandling end patienter i nivo + ipi-armen.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrationsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens og pårørendes effektive tid på hospitalet.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger antager, at administration af nivolumab + relatlimab tager 0,5 timer, nivolumab + ipilimumab tager 1 time og nivolumab monoterapi tager 0,5 timer.

De samlede patientomkostninger beregnes ud fra det samlede antal administrationer på ■ for nivo + rela og ■ for nivo + ipi, jf. afsnit 3.2.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til pårørende. Desuden ændres administrationstiden for nivolumab monoterapi til 1 time jf. afsnit 2.3.3.

Medicinrådet bemærker desuden, at ansøger ikke har medregnet tid brugt på transport. Dette vil dog have minimal indflydelse på analysens resultater.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 11.



Tabel 11. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Dosering	Nivolumab monoterapi administreres 6 mg/kg	Nivolumab monoterapi administreres 6 mg/kg op til 480, hvorefter det gives i en fast dosis	Afsnit 3.4.1
Uønskede hændelser	Inkluderer alle uønskede hændelser fra 3-4	Inkluderer kun diarré	Afsnit 3.4.3
Efterfølgende behandling	Omkostningerne er ens for intervention og komparator	Omkostningerne til efterfølgende behandling er forskellige mellem intervention og komparator	Afsnit 3.4.4
Patientomkostninger	Inkluderer omkostninger til pårørende. 30 minutters administration af nivolumab monoterapi	Inkluderer ikke omkostninger til pårørende. 60 minutters administration af nivolumab monoterapi	Afsnit 3.4.5

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem nivolumab + relatlimab og nivolumab + ipilimumab er ca. [REDACTED] DKK og de inkrementelle lægemiddelomkostninger mellem behandlingskombinationerne er ca. [REDACTED]. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning 591.079 DKK.

Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab + ipilimumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	17.989	14.754	3.235
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab + ipilimumab	Forskel
Bivirkningsomkostninger	137	619	-482
Patientomkostninger	2.668	3.067	-399
Totale omkostninger	██	██	██

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

De relevante følsomhedsanalyser er præsenteret i Tabel 13.

Jf. afsnit 3.4.4 er der usikkerhed forbundet med omfanget af efterfølgende behandling, som patienter i nivo + rela-armen vil modtage ift. patienter i nivo + ipi-armen. Fjernes omkostninger til efterfølgende behandling, falder de inkrementelle omkostninger med ca. **██** DKK.

Tabel 13. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			██
Efterfølgende behandling	Omkostningerne til efterfølgende behandling fjernes.	Usikkerhed om, i hvor høj grad patienter til nivo + rela- armen vil modtage mere efterfølgende behandling end patienter i nivo + ipi- armen.	██



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 100 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

■■■■■

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. markedsoptag samt antallet af patienter, som vil være kandidater til behandling med nivolumab + relatlimab til den pågældende indikation.

Tabel 14. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Nivolumab + relatlimab	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Nivolumab + ipilimumab	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke					
Nivolumab + relatlimab	0	0	0	0	0
Nivolumab + ipilimumab	100	100	100	100	100

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af nivolumab + relatlimab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK. Resultatet er præsenteret i Tabel 15.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 30 mio. DKK.

Tabel 15. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio., ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Totale budgetkonsekvenser	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



5. Referencer

1. Medicinrådet. Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modermaerkekraeft. 2020.
2. Schina A, Pedersen S, Spenning A-L, Laursen OK, Pedersen C, Haslund CA, et al. Sustained improved survival of patients with metastatic melanoma after the introduction of anti-PD-1-based therapies. *Eur J Cancer*. 2023;195:113392.
3. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report, Opdualag [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf
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. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1345–56.
6. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Dansk Melanom Database · National årsrapport 2021 Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram · www.rkkp.dk Dansk Melanom Database (DMD) Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: www.melanoma.dk
7. Klinisk Retningslinje | Kraeft Dansk Melanom Gruppe [internet]. Tilgængelig fra: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer
8. Long G V., Lipson EJ, Hodi FS, Ascierto PA, Larkin J, Lao C, et al. First-Line Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma: An Indirect Treatment Comparison Using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 Trial Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(33):3926–34.
9. Long G V., Lipson EJ, Hodi FS, Ascierto PA, Larkin J, Lao C, et al. First-Line Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma: An Indirect Treatment Comparison Using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 Trial Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(33):3926–34.
10. 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.
11. EMA. EPAR Opdualag [internet]. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact



12. Long G V., Lipson EJ, Hodi FS, Ascierto PA, Larkin J, Lao C, et al. Supplementary appendix. First-Line Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma: An Indirect Treatment Comparison Using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 Trial Data. Journal of Clinical Oncology [internet]. 2024 [citeret 1. april 2025];42(33):3926–34. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200%2FJCO.24.01125&file=DS_JCO.24.01125.pdf
13. CHMP. BILAG I PRODUKTRESUMÉ.
14. CHMP. Yervoy, INN-Ipilimumab.
15. Dansk Melanom Gruppe (DMCG). Klinisk Retningslinje | Kræft Dansk Melanom Gruppe [internet]. Tilgængelig fra: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer
16. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine. 2025;392(1):11–22.
17. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine. 2025;392(1):11–22.
18. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster. 2025.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

Forperson	Indstillet af
Marco Donia <i>Overlæge</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 (næstforperson) <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
Merete Schmiegelow <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Bodil Birkelund Pedersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	21. maj 2025	Revurdering pba. nye data med ny komparator.
1.0	13. december 2023	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Patientkarakteristika for PD-L1-negative patienter i den indirekte analyse af effekt før og efter vægtning

Tabel 16. Patientkarakteristika før og efter vægtning for PD-L1-negative patienter i den indirekte analyse af effekt

	Before weighting ¹			After IPT-weighting ^{2,3}		
	Nivo + rela (N = 204)	Nivo + ipi (N = 152)	SMD ^b	Nivo + rela (N = 185)	Nivo + ipi (N = 158)	SMD ^b
Demographics						
Age (years)	60.41 ± 14.91	61.03 ± 12.96	0.044	59.73 ± 15.18	61.62 ± 12.87	0.134
Sex						
Male	115 (56.37%)	94 (61.84%)	0.111	58.18%	57.86%	0.006
Female	89 (43.63%)	58 (38.16%)			42.14%	
Geographic region						
Rest of World	189 (92.65%)	124 (81.58%)	0.335	90.91%	86.42%	0.142
USA	15 (7.35%)	28 (18.42%)		9.09%	13.58%	
Geographic region (detailed)⁴, n (%)						
Australia/New Zealand	16 (7.84%)	14 (9.21%)	0.975	7.36%	9.61%	0.908
Europe	102 (50.00%)	100 (65.79%)		51.33%	70.17%	
Latin America	63 (30.88%)	0 (0.00%)		28.72%	0.00%	
USA/Canada	20 (9.80%)	32 (21.05%)		11.15%	15.94%	
Rest of World	3 (1.47%)	6 (3.95%)		1.45%	4.27%	
Disease characteristics						
Time from advanced melanoma diagnosis until	2.71 ± 4.29	3.40 ± 3.78	0.171	3.04 ± 4.76	3.26 ± 3.65	0.052



	Before weighting ¹			After IPT-weighting ^{2,3}		
	Nivo + rela (N = 204)	Nivo + ipi (N = 152)	SMD ^b	Nivo + rela (N = 185)	Nivo + ipi (N = 158)	SMD ^b
index date (years)						
Prior adjuvant therapy						
Not received	184 (90.20%)	109 (71.71%)	0.484	85.53%	79.22%	0.166
Received	20 (9.80%)	43 (28.29%)		14.47%	20.78%	
Metastasis stage						
M0, M1 and normal LDH level	131 (64.22%)	94 (61.84%)	0.049	63.00%	64.21%	0.025
M1 and elevated LDH level	73 (35.78%)	58 (38.16%)		37.00%	35.79%	
AJCC disease stage						
Stage III	20 (9.80%)	12 (7.89%)	0.067	8.13%	10.23%	0.073
Stage IV	184 (90.20%)	140 (92.11%)		91.87%	89.77%	
Melanoma subtype						
Acral	27 (13.24%)	8 (5.26%)	0.421	9.60%	7.13%	0.254
Cutaneous	132 (64.71%)	121 (79.61%)		67.82%	78.25%	
Mucosal	18 (8.82%)	15 (9.87%)		10.34%	8.22%	
Other	27 (13.24%)	8 (5.26%)		12.24%	6.40%	
ECOG performance status						
0	135 (66.18%)	114 (75.00%)	0.195	68.67%	72.83%	0.091
≥ 1	69 (33.82%)	38 (25.00%)		31.33%	27.17%	
LDH category 1						
≤ ULN	128 (62.75%)	92 (60.53%)	0.046	61.82%	62.25%	0.009
> ULN	76 (37.25%)	60 (39.47%)		38.18%	37.75%	

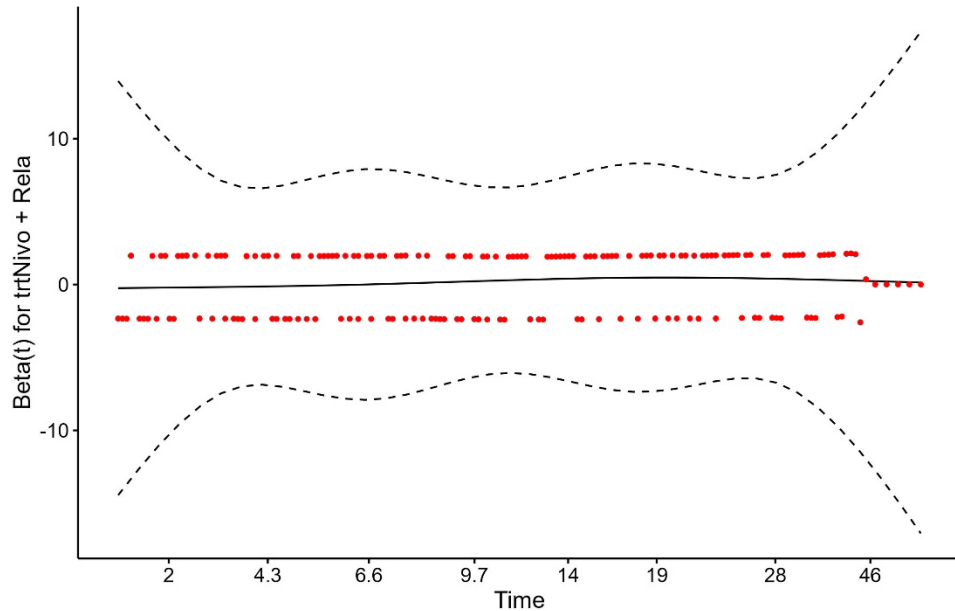


	Before weighting ¹			After IPT-weighting ^{2,3}		
	Nivo + rela (N = 204)	Nivo + ipi (N = 152)	SMD ^b	Nivo + rela (N = 185)	Nivo + ipi (N = 158)	SMD ^b
LDH category 2						
> 2 X ULN	21 (10.29%)	19 (12.50%)	0.069	12.36%	10.41%	0.061
≤ 2 X ULN	183 (89.71%)	133 (87.50%)		87.64%	89.59%	
BRAF mutation						
Mutation wild-type	125 (61.27%)	105 (69.08%)	0.164	63.64%	65.23%	0.033
Mutation positive	79 (38.73%)	47 (30.92%)		36.36%	34.77%	
Liver metastasis ⁵						
No liver metastases	154 (75.49%)	103 (67.76%)	0.172	72.13%	71.75%	0.008
Liver metastases	50 (24.51%)	49 (32.24%)		27.87%	28.25%	
Tumor burden ⁶						
≤ 31 mm	61 (29.90%)	33 (21.71%)	0.189	27.76%	24.59%	0.104
> 31 mm and ≤ 97 mm	96 (47.06%)	79 (51.97%)		47.08%	52.23%	
> 97 mm	47 (23.04%)	40 (26.32%)		25.16%	23.18%	



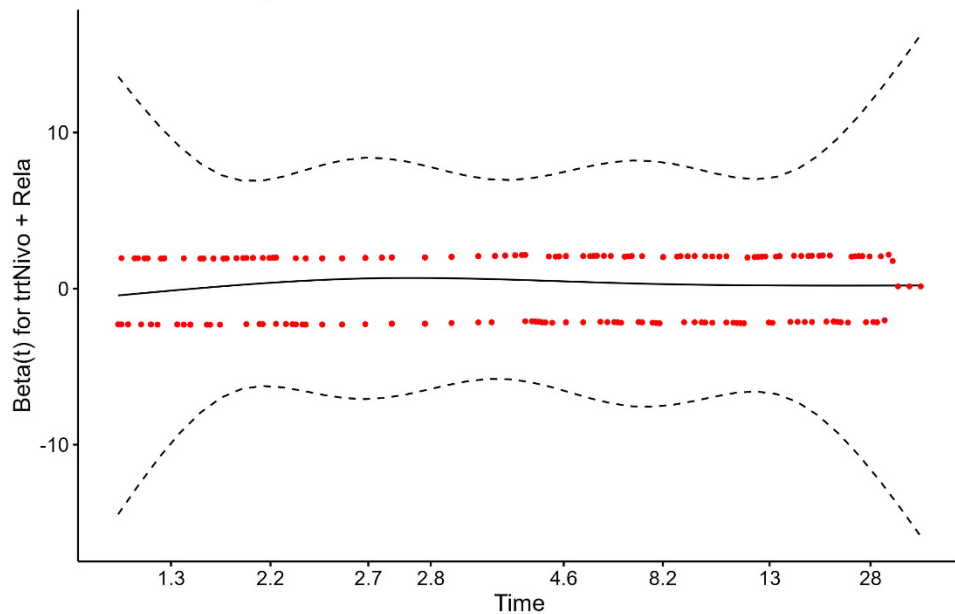
8.2 Schoenfeld residual plots for at teste antagelsen om proportionale hazards

Schoenfeld Residuals Plot for OS with Nivo + Rela vs. Nivo + Ipi
(Weighted)
Schoenfeld Test p-value: 0.1812



Figur 9. Schoenfeld residual plots for OS i den vægtede population

Schoenfeld Residuals Plot for PFS with Nivo + Rela vs. Nivo + Ipi
(Weighted)
Schoenfeld Test p-value: 0.713



Figur 10. Schoenfeld residual plots for PFS i den vægtede population



8.3 Livskvalitet - opfølgning og deltagelsesrater i RELATIVITY-047

Tabel 17. Opgørelse over manglende data for livskvalitet og tilhørende opfølgning i RELATIVITY-047

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Nivo + rela N = 355				Nivo N = 359			
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	355	11 (3.1)	355	344 (96.9)	359	8 (2.2)	359	351 (97.8)
Week 36	355	188 (53)	183	167 (91.3)	359	205 (57.1)	162	154 (95.1)
Week 72	355	268 (75.5)	94	87 (92.6)	359	261 (72.7)	103	98 (95.1)
Week 108	355	319 (89.9)	40	36 (90)	359	305 (85)	55	54 (98.2)
Week 144	355	333 (93.8)	25	22 (88)	359	325 (90.5)	36	34 (94.4)
Week 152	355	343 (96.6)	12	12 (100)	359	334 (93)	26	25 (96.2)
Safety visit 1	355	239 (67.3)	279	116 (41.6)	359	250 (69.6)	267	109 (40.8)
Safety visit 2	355	272 (76.6)	216	83 (38.4)	359	280 (78)	198	79 (39.9)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQoL population	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Nivo + rela N = 355				Nivo N = 359			
Survival visit 1	355	291 (82)	174	64 (36.8)	359	288 (80.2)	160	71 (44.4)



8.4 Livskvalitet - opfølgning og deltagelsesrater i CheckMate 067

Tabel 18. Opgørelse over manglende data for livskvalitet og tilhørende opfølgning i CheckMate 067

Time point	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Nivo	N= 316			Nivo + ipi	N= 314			Ipi	N= 315		
Baseline	316	34 (10.7)	316	282 (89.2)	314	24 (7.6)	314	290 (92.3)	315	37 (11.7)	315	278 (88.2)
Baseline plus ≥1	316	49 (15.5)	316	267 (84.4)	314	40 (12.7)	314	274 (87.2)	315	57 (18)	315	258 (81.9)
Week 5	316	89 (28.1)	302	227 (75.1)	314	134 (42.6)	293	180 (61.4)	315	97 (30.7)	300	218 (72.6)
Week 7	316	79 (25)	291	237 (81.4)	314	132 (42)	276	182 (65.9)	315	99 (31.4)	291	216 (74.2)
Week 11	316	118 (37.3)	271	198 (73)	314	201 (64)	226	113 (50)	315	152 (48.2)	244	163 (66.8)
Week 13	316	123 (38.9)	249	193 (77.5)	314	208 (66.2)	201	106 (52.7)	315	186 (59)	205	129 (62.9)
Week 17	316	160 (50.6)	220	156 (70.9)	314	231 (73.5)	164	83 (50.6)	315	212 (67.3)	158	103 (65.1)
Week 19	316	153 (48.4)	205	163 (79.5)	314	217 (69.1)	155	97 (62.5)	315	218 (69.2)	144	97 (67.3)



Time point	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Nivo	N= 316			Nivo + ipi	N= 314			Ipi	N= 315		
Week 23	316	183 (57.9)	188	133 (70.7)	314	227 (72.2)	137	87 (63.5)	315	239 (75.8)	118	76 (64.4)
Week 25	316	174 (55)	182	142 (78)	314	217 (69.1)	130	97 (74.6)	315	241 (76.5)	111	74 (66.6)
Week 31	316	195 (61.7)	164	121 (73.7)	314	222 (70.7)	125	92 (73.6)	315	265 (84.1)	87	50 (57.4)
Week 37	316	204 (64.5)	152	112 (73.6)	314	225 (71.6)	119	89 (74.7)	315	267 (84.7)	75	48 (64)
Week 43	316	216 (68.3)	145	100 (68.9)	314	240 (76.4)	114	74 (64.9)	315	271 (86)	65	44 (67.6)
Week 49	316	224 (70.8)	128	92 (71.8)	314	249 (79.2)	97	65 (67)	315	275 (87.3)	58	40 (68.9)
Week 55	316	253 (80)	100	63 (63)	314	266 (84.7)	72	48 (66.6)	315	291 (92.3)	43	24 (55.8)
Week 61	316	278 (87.9)	58	38 (65.5)	314	285 (90.7)	42	29 (69)	315	298 (94.6)	28	17 (60.7)
Week 67	316	303 (95.8)	21	13 (61.9)	314	298 (94.9)	22	16 (72.7)	315	306 (97.1)	13	9 (69.2)
Week 73	316	313 (99)	4	3 (75)	314	308 (98)	9	6 (66.6)	315	315 (100)	2	0 (0)



Time point	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)	HRQ oL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Nivo	N= 316			Nivo + ipi	N= 314			Ipi	N= 315		
Week 79	316	314 (99.3)	2	2 (100)	314	313 (99.6)	2	1 (50)	315	315 (100)	0	NA
Follo w-up 1c	316	220 (69.6)	104	96 (92.3)	314	209 (66.5)	108	105 (97.2)	315	191 (60.6)	136	124 (91.1)
Follo w-up 2c	316	258 (81.6)	62	58 (93.5)	314	218 (69.4)	99	96 (96.9)	315	218 (69.2)	103	97 (94.1)

8.5 Omkostninger

8.5.1 Lægemiddelomkostninger

Tabel 19. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (marts, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Opdualag	240+80 mg	1 stk	■	AmgroS
Yervoy	5 mg/ml	10 ml	■	AmgroS
Yervoy	5 mg/ml	40 ml	■	AmgroS
Opdivo	120 mg/12 ml	1 stk.	■	AmgroS
Opdivo	240 mg/24 ml	1 stk.	■	AmgroS
Opdivo	40 mg/4 ml	1 stk.	■	AmgroS
Opdivo	100 mg/10 ml	1 stk.	■	AmgroS
Keytruda	25 mg/ml	4 mg	■	AmgroS



8.5.2 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Tabel 20. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Nivo + rela	Nivo + ipi	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	2,67 %	1,1 %	2.208	16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Artralgi	1,71 %	0,6 %	2.267	08MA17: Øvrige sygdomme i knogler og led
Asteni	0,29 %	0,8 %	5.271	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.
Back pain	1,71 %	0,6 %	1.684	08MA98: MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Constipation	0,58 %	0,3 %	4.977	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.
Cough	0,25 %	0,2 %	1.330	04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Decreased appetite	0,50 %	2,2 %	1.992	10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Diarrhea	2,75 %	12,4 %	4.977	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.
Fatigue	1,84 %	6,3 %	5.271	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.
Headache	0,27 %	0,8 %	5.271	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.
Hypothyroidism	0,00 %	0,3 %	1.790	10MA01: Struma og stofskiftesygdomme



	Nivo + rela	Nivo + ipi	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Nausea	0,57 %	3,4 %	4.977	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.
Pruritus	0,00 %	2,2 %	1.578	09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Pyrexia	0,00 %	1,4 %	2.781	18MA98: MDC18 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Rash	1,03 %	3,4 %	1.578	09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
UTI	1,23 %	0,9 %	1.543	11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk