

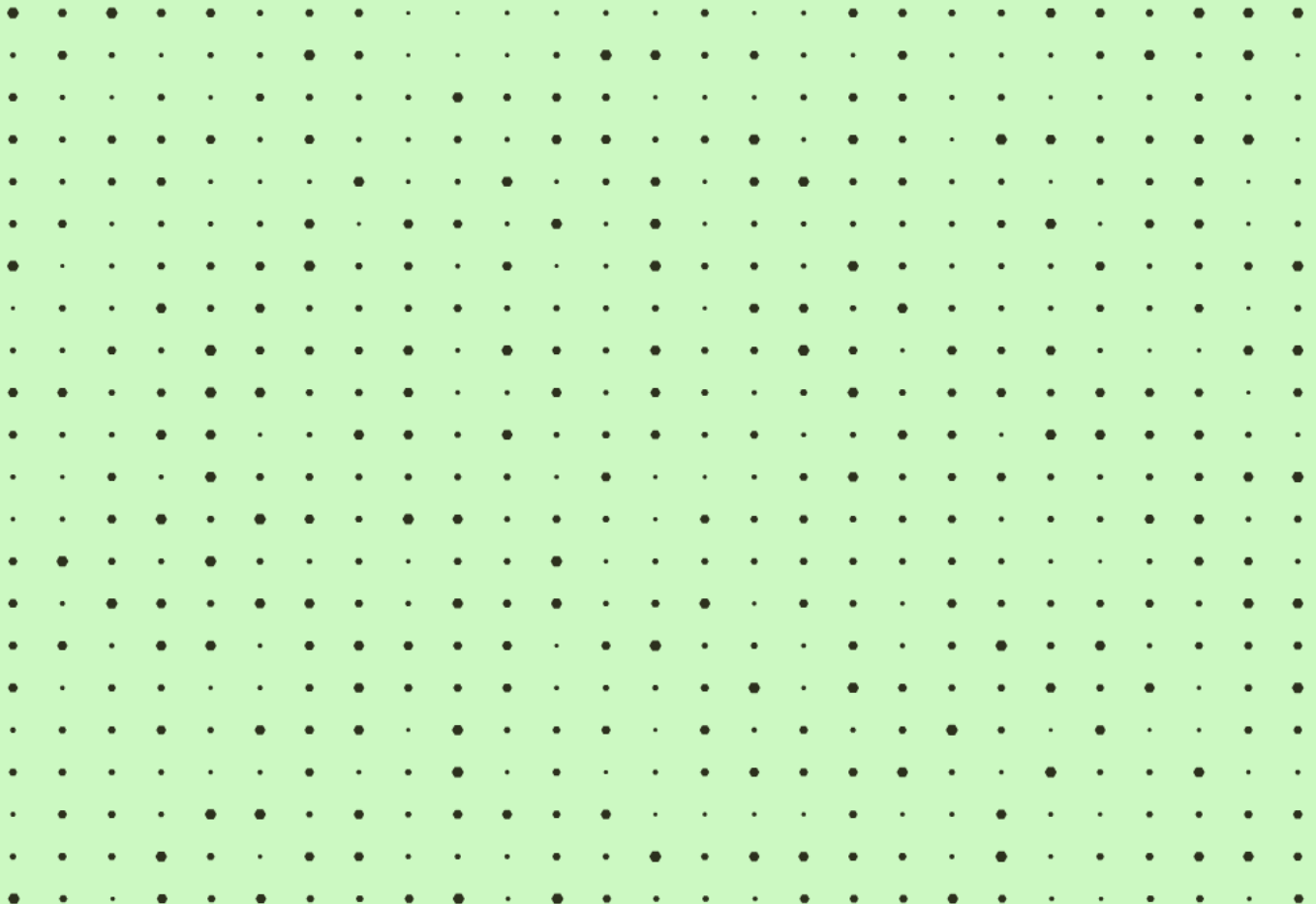
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Relatlimab / nivolumab (Opdualag)

Førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %.

ID2022_054

03.07.2024



Forord

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

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

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

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med “perfekt” helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og

kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Opdualag (nivolumab + relatlimab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at nivolumab + relatlimab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb.

Oversikt over metodevurderingen

Bestilling	ID2022_054: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for relatlimab og nivolumab (Opdualag) i kombinasjon til førstelinjehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.
Legemiddelfirma	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Preparat	Opdualag
Virkestoff	Nivolumab + relatlimab i fast dosekombinasjon
ATC-kode	L01X Y03
Aktuell indikasjon	Opdualag er indisert til førstelinjehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

Virkningsmekanisme	Opdualag er en fast dosekombinasjon (FDK) av nivolumab, en programmert celledød 1-hemmer (anti-PD-1) og relatlimab, en lymfocytaktivering gen-3-hemmer (anti-LAG-3). Kombinasjonen av nivolumab og relatlimab resulterer i økt T-celleaktivitet sammenlignet med aktiviteten til hvert antistoff alene. I tumormodeller potenserer LAG-3-blokkeringen anti-tumoraktiviteten til PD-1-blokkeringen, noe som hemmer tumorvekst og fremmer tumorregresjon.
Dosering	Anbefalt dose er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandling med Opdualag bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Medisinske fagekspert har gitt innspill om at i Norge vil de fleste pasienter behandles i maksimalt 2 år.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	I tillegg til å vurdere den helseøkonomiske analysen som er innsendt av firma, der Opdualag sammenlignes med nivolumab monoterapi, har DMP også beskrevet (deskriptivt) en annen relevant komparator (nivolumab i kombinasjon med ipilimumab) som ikke er vurdert i den helseøkonomiske analysen.

Sykdom

Avansert melanom med PD-L1 uttrykk under 1 %	
Om sykdommen	<p>Denne metodevurderingen omfatter førstelinjebehandling av pasienter med avansert melanom og PD-L1 ekspresjon i tumorcelle under 1 %. Avansert melanom er ikke-operabel hudkreft i stadium III eller IV, hvor sykdommen ikke lenger anses som mulig å kurere. PD-L1 er en biomarkør som predikerer respons på behandling med PD-1 hemmer. Det er ikke vist at Opdualag har tilleggseffekt over PD-1 hemmer (nivolumab) monoterapi ved PD-L1 uttrykk i tumor ≥ 1 %.</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>Ca. 100 pasienter årlig.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Immunterapi er førstevalg for de fleste pasienter med avansert melanom. Pasienter som antas å kunne tåle hyppigere og mer alvorlige bivirkninger forbundet med kombinasjonsimmunterapi, får oftest nivolumab + ipilimumab i første linje. For pasienter hvor en mildere behandling er ønskelig, brukes monoterapi med PD-1 hemmer. Opdualag forventes å erstatte behandling med monoterapi PD-1 hemmer for de fleste pasienter (med PD-L1 uttrykk under 1 %) som i dag mottar dette. Norske medisinske fageksperter forventer en mildere bivirkningsprofil med Opdualag sammenlignet med kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab, og Opdualag forventes derfor å erstatte eller forskyve nivolumab + ipilimumab for den andelen av pasientene som har PD-L1 ekspresjon under 1 % og hvor man er i tvil om tolerabiliteten av kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab.</p> <p>Innføring av metoden vil nødvendiggjøre rutinemessig testing av PD-L1 uttrykk.</p>

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter fra 12 år med tidligere ubehandlet avansert melanom og PD-L1 uttrykk under 1 %.
Intervensjon	Nivolumab + relatlimab
Komparator	Nivolumab monoterapi
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	RELATIVITY-047, fase II/III sømløs design, kontrollert, randomisert, dobbeltblindet, global studie hvor nivolumab + relatlimab sammenlignes med nivolumab monoterapi.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorison	Livstid (det vil si til modellerte pasienter er 100 år)

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra BMS og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Det er foretatt flere endringer som påvirker IKER i begge retninger. Resultatene fra analysen DMP mener best reflekterer forholdene i studien (intern validitet), er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Hovedanalyse med intern validitet	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Differanse
-----------------------------------	------------------------	-----------	------------

Totale kostnader (NOK)	3 735 075	1 822 780	1 912 295
Totale QALYs	5,48	4,79	0,69
Totale leveår	7,40	6,48	0,92
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 773 922
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 089 793

DMP velger også å presentere en scenarioanalyse (se tabellen under) hvor flere variabler (behandlingsvarighet, utgangsalder og påfølgende behandling) som inngår i analysen er justert til å være mer i tråd med antatt norsk klinisk praksis. Den store nedgangen i beregnet IKER i denne scenarioanalysen skyldes hovedsakelig at kostnader knyttet til behandlingene etter to års behandlingstid ikke er medregnet. Dette kan være mer i tråd med norsk klinisk praksis, hvor det er vanlig med behandlingspause etter to års behandlingstid for pasienter som oppnår respons på immunterapi (se kapittel 1.3.1). Scenarioanalysen bør tillegges vekt, men det er viktig å presisere at det ikke finnes datagrunnlag til å kunne justere de relative effektestimaterne tilsvarende i modellen.

Scenarioanalyse norsk klinisk praksis	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 142 481	1 957 614	1 184 868
Totale QALYs	4,95	4,34	0,61
Totale leveår	6,63	5,82	0,80
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 936 841
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 475 660

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi er dokumentert i den blindede, randomiserte, fase II/III-studien RELATIVITY-047. Studien inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet avansert melanom. Basert på resultatene fra studien, er legemidlet innvilget markedsføringstillatelse i subgruppen av pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %, og det er resultatene fra denne subgruppen som presenteres i denne rapporten. Etter innspill fra medisinske fagekspertar har DMP konkludert med at nivolumab monoterapi er en relevant komparator for norske forhold, i tillegg til kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab.

Publiserte effektdata fra RELATIVITY-047, hvor nivolumab + relatlimab var sammenlignet med nivolumab monoterapi, er fra en eksplorativ analyse med median oppfølging på 17,78 måneder. Disse resultatene viser en statistisk signifikant forlengelse av PFS på 3,7 måneder for nivolumab + relatlimab (median 6,7 (95% KI 4,7 – 12,0 måneder)), sammenlignet med nivolumab monoterapi (median 3,0 (95 % KI 2,8 – 4,5) måneder). OS-data var ikke modne, og viste ikke statistisk signifikant forbedring av overlevelse med nivolumab + relatlimab (median OS ikke nådd for nivolumab + relatlimab, og 27,0 (95 % KI 17,1 – ikke nådd) måneder for nivolumab), HR 0,78 (95% KI 0,59 – 1,04).

Den helseøkonomiske modellen innsendt av BMS baserer seg på upubliserte data fra RELATIVITY-047 med median oppfølgingstid på 25 måneder. Resultatene fra det senere datakuttet viste samme resultat for PFS som ved tidligere datakutt. Overlevelsesdata var delvis modne og viser fortsatt ikke statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasienter i nivolumab + relatlimab-armen (median 37,1 måned, 95 % KI 24,3 – NA) sammenlignet med nivolumab monoterapi (median 27,1 (95 % KI 19,1 – 55,7) måneder): HR 0,83 (0,64-1,07). I den helseøkonomiske modellen som DMP legger til grunn, blir behandlingsvarighet (TTD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS fra RELATIVITY-047 fremskrevet med parametriske forløpskurver for å estimere relative kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert og død gjennom modellens tidshorisont (39 år). I hovedanalysen har DMP gjort noen endringer i estimering av effekt over tid (framskrivning).

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med nivolumab + relatlimab i gjennomsnitt får 0,69 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med nivolumab monoterapi. Nivolumab + relatlimab gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre. I modellen legges det også til grunn at disse pasientene lever lengre, og det er den forlengede tiden i disse sykdomsstadiene, spesielt i progresjonsfri tilstand, hvor helsegevinsten skjer.

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene for pasienter behandlet med nivolumab + relatlimab var kløe, fatigue og hudutslett. Resultater fra RELATIVITY-047 viser at typen bivirkninger er de samme for nivolumab + relatlimab som for nivolumab monoterapi, men at de forekommer noe hyppigere. Generelt er immunterapi forbundet med immunrelaterte bivirkninger som endokrinopati, kolitt, myokarditt og pneumonitt. Dette gjelder også for nivolumab + relatlimab.

Nivolumab + ipilimumab inngikk ikke som komparator i den helseøkonomiske modellen innsendt av BMS. DMP har vurdert at det ikke er nødvendig med en helseøkonomisk analyse av nivolumab + relatlimab mot nivolumab + ipilimumab som komparator, og har derfor vurdert den aktuelle metoden mot denne komparatoren kvalitativt, med utgangspunkt i den åpne, randomiserte, kontrollerte studien CheckMate-067. Populasjonene i CheckMate-067 og RELATIVITY-047 er vurdert å være relativt sammenlignbare. Deskriptive analyser fra CheckMate-067 av subgruppen med PD-L1 uttrykk < 1 % med lang oppfølgingstid tyder på en varig overlevelseshfordel for kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab over nivolumab monoterapi, HR 0,71 (95 % KI 0,55 – 0,99), og resultatene er førende for at norske klinikere sannsynligvis vil foretrekke nivolumab + ipilimumab over nivolumab + relatlimab for de fleste pasienter. Imidlertid er nivolumab + ipilimumab forbundet med til dels alvorlig toksisitet, og er dårlig tolerert. Dette har begrenset bruken noe, og nivolumab + relatlimab kan derfor være et alternativ for pasienter hvor den økte risikoen for alvorlige bivirkninger ikke aksepteres. En lavere dosering av ipilimumab er vist å bedre bivirkningsprofilen til nivolumab + ipilimumab betraktelig, uten klinisk betydningsfull reduisering av effekt. Siden det ikke er gjennomført studier som direkte sammenligner nivolumab + relatlimab med nivolumab + ipilimumab, er det usikkert hvordan disse to behandlingene sammenligner med hverandre, spesielt tatt i betraktning at det ofte benyttes den lavere doseringen med ipilimumab.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med Opdualag er om lag 160 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP uten mva. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling

med nivolumab monoterapi er om lag 53 500 NOK, og med nivolumab + ipilimumab er kostnaden ca. 187 000 NOK (godkjent indikasjon) eller ca. 98 000 NOK (lavere dosering, som ofte benyttes i norsk klinisk praksis), basert på maksimal AUP uten mva.

I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse legemidler, monitorering, uønskede hendelser, livets slutfase, konsultasjon med kreftlege og hudlege, strålebehandling og etterfølgende legemiddelbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med Opdualag er ca. 3 735 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 1 912 000 NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med nivolumab.

DMP har estimert at merkostnad for Opdualag sammenliknet med nivolumab basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i hovedanalysen er:

- 2 773 922 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 2 089 793 NOK per vunnet leveår

Det er viktig å ta med i betraktning at Opdualag er formulert som en fast dosekombinasjon. Dette innebærer at eventuelle fremtidige biosimilars av nivolumab ikke vil kunne gis sammen med relatlimab alene, så lenge relatlimab ikke er tilgjengelig som monokomponent. Dette vil på sikt være kostnadsdrivende for Opdualag sammenliknet med andre terapier som inneholder nivolumab.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at avansert melanom for denne populasjonen behandlet med nivolumab monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY ved en pasientalder på 67 år, slik som det er forventet i klinisk praksis. Dersom APT beregnes ut fra en pasientalder på 61 år, slik som i hovedanalysen som vektlegger intern validitet med den kliniske studien, vil populasjonen ha et APT på ca. 12 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Opdualag ved behandling av avansert melanom vil være om lag 240 millioner NOK per år i det femte budsjettåret. Dette er basert på at 116 pasienter mottar behandlingen. Det er regnet med maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Innføring av metoden medfører også et behov for PD-L1 testing av en større pasientgruppe. Kostnaden for PD-L1 testing er estimert til 370 000 NOK.

DMPs vurdering av usikkerhet:

RELATIVITY-047 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Nivolumab + relatlimab er sammenlignet direkte med en relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for PFS og OS fra studien. Videre vurderer medisinske fageksperter at pasientene i RELATIVITY-047 er representative for aktuelle norske pasienter. DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi i den perioden studien har vart (ca. 3 år median oppfølgingstid). Det er imidlertid flere momenter som introduserer betydelig usikkerhet i denne metodevurderingen:

- Flere av forholdene i den kliniske studien av betydning for kostnadseffektiviteten kan være ulik fra norsk klinisk praksis. Dette er delvis belyst i en scenarioanalyse, hvor maksimal behandlingsvarighet er satt til to år, pasientenes utgangsalder er endret til 67 år, og påfølgende behandling er justert til å være mer i tråd med antatt norsk klinisk praksis. Det er viktig å påpeke at disse forholdene er bestemt i samråd med norske kliniske fageksperters beste antakelser. Det finnes ikke konkrete data som kan støtte antakelsene etter det DMP kjenner til. Variablene i denne scenarioanalysen er derfor forbundet med usikkerhet. De enkelte endringene har ulik påvirkning på IKER (se avsnitt om scenarioanalyser i kap. 4.1.3), men hovedforskjellen i IKER i dette scenarioet kommer som følge av at *kostnader* forbundet med behandling med intervensjon/ komparator utover to år er fjernet i modellen. Dette er begrunnet i tilbakemelding fra medisinske fageksperter som sier at vanlig praksis er å *pause* behandling med immunterapi etter 2 års behandling for pasienter som oppnår komplett remisjon. (Pasienter som har hatt 2 års behandling med respons, men som får tilbakefall etter en lengre tid med behandlingsstopp (> ca. 12 måneder) kan vurderes å gjenoppta behandlingen). DMP presiserer at *effekttestimatene* i modellen ikke er tilsvarende justert i denne scenarioanalysen, fordi det er ukjent hvordan *effekten* av behandlingene kan bli påvirket av forhold som antas å gjelde i Norge. Dette er særlig en svakhet da ca. 20 % av pasientene i den kliniske studien som effekttestimatene

baseres på ble behandlet utover 2 år. Andre endringer i denne scenarioanalysen er valg av alder for pasientene og fordeling og lengde på etterfølgende behandling. Disse endringene trekker IKER i ulik retning, og fører samlet sett til at IKER reduseres med om lag 837 000 NOK sammenlignet med hovedanalysen.

- Relativ effekt mellom nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi i et livstidsperspektiv er fortsatt usikker, og modellering og valg av framskrivningskurver for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen. Det er usikkert om antakelsen om proporsjonale hasarder (PH) mellom behandlingsarmene i studien gjelder, og DMP har derfor valgt å vekte framskrivningskurvene med og uten denne antakelsen i vår hovedanalyse. Antakelsen om PH har stor betydning for IKER, som er om lag 590 000 NOK lavere med enn uten denne antakelsen ved Gompertz parametrisering.
- En norsk medisinsk fagekspert som DMP har diskutert med, mener at en mer pessimistisk framskrivning av overlevelsesfordelen av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi, kan være sannsynlig. Et slikt pessimistisk scenario for framskrivning av overlevelsesfordelen av nivolumab + relatlimab, fører til at IKER øker med om lag 8 900 000 NOK.
- Nivolumab + ipilimumab er vurdert å være en relevant komparator for en mindre andel pasienter aktuelle for denne metoden. Det er ikke gjennomført en helseøkonomisk analyse i form av en CUA mot nivolumab + ipilimumab, delvis fordi DMP mener det ville ha introdusert større kompleksitet og usikkerhet i analysen, da denne måtte baseres på en indirekte sammenlikning. DMP mener det er sannsynlig at nivolumab + ipilimumab har bedre effekt enn nivolumab + relatlimab, noe som støttes av de medisinske fagekspertene, men kostnadseffektiviteten mot nivolumab + ipilimumab er ikke beregnet.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	6
Helseøkonomisk analyse	7
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
INNHOLDSFORTEGNELSE.....	14
LISTE OVER TABELLER.....	17
LISTE OVER FIGURER	20
LOGG.....	22
ORDLISTE	25
1 BAKGRUNN.....	27
1.1 Oversikt over oppdraget.....	27
1.1.1 Intervensjon.....	27
1.1.2 Oppdragsramme.....	28
1.2 Avansert melanom	30
1.2.1 Om sykdommen.....	30
1.2.2 Diagnostikk og behov for sykdomsspesifikk test	31
1.3 Behandling av avansert melanom i norsk klinisk praksis	32
1.3.1 Førstelinjebehandling av avansert melanom.....	32

1.3.2	Påfølgende behandling	33
1.4	Forventet plassering av nivolumab + relatlimab i behandlingsalgoritmen	34
2	KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	35
2.1	Identifikasjon av relevante kliniske studier.....	35
2.2	Oversikt over relevante studier	35
3	ANALYSEMETODE OG PICO	39
3.1	Problemstilling	39
3.2	Helseøkonomisk modell	39
3.3	Pasientpopulasjon.....	42
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	42
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	44
3.3.3	Norsk klinisk praksis.....	45
3.3.4	DMPs vurdering	45
3.4	Intervensjon	47
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	47
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen.....	49
3.4.3	DMPs vurdering	51
3.5	Komparator	52
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	52
3.5.2	Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	54
3.5.3	DMPs vurdering	55
3.6	Kliniske utfallsmål	56
3.6.1	Relativ effekt.....	56
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser	68
3.6.3	Livskvalitet.....	70
3.7	Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell.....	77

3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	77
3.7.2	Andre relevante legemiddelkostnader	78
3.7.3	Administrasjonskostnader	82
3.7.4	Kostnader ved uønskede hendelser	83
3.7.5	Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	84
3.7.6	Øvrige kostnader	86
4	ANALYSERESULTATER.....	89
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	89
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	89
4.1.2	DMPs hovedanalyse	89
4.1.3	Analyser av usikkerhet.....	93
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap.....	97
4.3	DMPs vurdering av analyseresultater	99
5	NIVOLUMAB + IPILIMUMAB SOM KOMPARATOR.....	100
5.1	Bakgrunn.....	100
5.2	Klinisk dokumentasjon	101
5.2.1	CheckMate-067	101
5.3	Priser og legemiddelkostnader.....	104
5.4	DMPs vurdering	106
6	BUDSJETTBREGNINGER.....	109
6.1	Estimat av antall pasienter aktuell for førstelinjebehandling med Opdualag ved avansert melanom i Norge 109	
6.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	111
6.3	Budsjettkonsekvenser	113
6.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	113

REFERANSER	115
APPENDIKS 1: UNDERSØKELSER AV PARAMETRISK KURVETILPASNING	118
APPENDIKS 2: DOKUMENTASJON AV LIVSKVALITET	138
APPENDIKS 3: KAPLAN-MEIER KURVER PFS OG OS, MEDIAN 3 ÅRS OPPFØLGINGSTID	140
APPENDIKS 4: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	142
APPENDIKS 5: SIKKERHET	147
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	149

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.....	27
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	28
Tabell 3. Oversikt over studier relevante for metodevurderingen	36
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	40
Tabell 5. Pasientkarakteristika ved baseline, pasienter med PD-L1 uttrykk < 1 % i RELATIVITY-047 (kilde: BMS)	43
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	44
Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: BMS, klinikerinnspill og (20)).	47
Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er) ((Kilde: BMS, (22)).....	52
Tabell 9. Oversikt over effektresultater fra RELATIVITY-047 i subgruppen med PD-L1 uttrykk under 1 %, datakutt oktober 2023 (kilde: BMS)	57
Tabell 10. Framskrivning av PFS i BMS' grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	58
Tabell 11. Framskrivning av OS i BMS' grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).....	63

Tabell 12: Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for tid-til-død-nyttevekter (kilde: BMS)	72
Tabell 13: Oversikt over «tid-til-død»-nyttevekter som benyttes av BMS i sin grunnanalyse	73
Tabell 14: Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for progresjonsbaserte nyttevekter (kilde: BMS)	73
Tabell 15: Oversikt over progresjonsbaserte nyttevekter som levert av BMS	74
Tabell 16: Nyttetap grad 3/4 av uønskede hendelser inkludert i DMPs hovedanalyse (Kilde: BMS)	75
Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	77
Tabell 18. Andel av pasienter som får ulike typer etterfølgende behandling (kilde: RELATIVITY-047)	78
Tabell 19. Kostnader relatert til etterfølgende behandling, maks AUP uten mva (kilde: innsendt dokumentasjon).....	79
Tabell 20: Fordeling av pasienter som har progrediert og får etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis.....	81
Tabell 21. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (RELATIVITY-047)	84
Tabell 22. Oversikt over ressursbruk i den helseøkonomiske modellen per helsestadium (kilde: BMS)	85
Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	89
Tabell 24. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ..	91
Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	93
Tabell 26: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	94
Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	97
Tabell 28. Oversikt over bivirkninger av mulig immunologisk etiologi* i CheckMate 067, 6,5 års oppfølging (kilde: (9))	104

Tabell 30. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år med nivolumab + ipilimumab	105
Tabell 31. Antall PD-L1 negative pasienter med avansert melanom lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger de første fem årene.	110
Tabell 32: Legemiddelpriser som inngår i budsjettanalysen, maksimal AUP med mva.	111
Tabell 33. Legemiddelutgifter per pasient for Opdualag, nivolumab og nivolumab + ipilimumab. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	112
Tabell 34. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Opdualag til behandling av avansert melanom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	113
Tabell 35. Dokumentasjon levert av BMS for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	118
Tabell 36. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av uavhengige parametriske modeller til PFS data for nivolumab i RELATIVITY-047 (PD-L1 uttrykk < 1 %) (Kilde: BMS)	121
Tabell 37. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) ved uavhengig modellering av PFS for nivolumab + relatlimab i RELATIVITY-047 (PD-L1 uttrykk < 1 %) (Kilde: BMS)	124
Tabell 38. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for OS ved avhengig modellering (kilde: BMS)	128
Tabell 39. Overlevelsessannsynlighet ved ulike tidspunkt i nivolumab-armen fra Check-Mate-067, relatlimab+nivolumab i RELATIVITY-047, og nivolumab + relatlimab med ulike avhengige standard parameteriseringsmodeller. (kilde: BMS og (22))(kilde: BMS og (22))fra Check-Mate-067, relatlimab+nivolumab i RELATIVITY-047, og nivolumab + relatlimab med ulike avhengige standard parameteriseringsmodeller. (kilde: BMS og (22))(kilde: BMS og (22)).....	129
Tabell 40. AIC og BIC for nivolumab for OS ved uavhengig modellering (kilde: BMS)	132
Tabell 41. AIC og BIC for nivolumab + relatlimab for OS ved uavhengig modellering (kilde: BMS)	134
Tabell 42. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BMS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	138
Tabell 43. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BMS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	138

Tabell 44. Oversikt over sikkerhet i RELATIVITY-047 rapportert inntil 30 dager etter avsluttet behandling (ITT-populasjon; kilde: BMS.)..... 147

Liste over figurer

Figur 1 Partitioned survival model, kilde: BMS	40
Figur 2: K-M kurve for behandlingstid fra RELATIVITY-047-studien (PD-L1 < 1 %), datakutt 27. oktober 2022 (BMS, innsendt dokumentasjon)	50
Figur 3. Kaplan-Meier kurve for PFS i RELATIVITY-047, pasienter med PD-L1 < 1 %, BICR vurdert, datakutt 27.10.2022 (kilde: BMS).....	58
Figur 4. Framskrivning brukt i BMS' grunnanalyse for PFS: KM + avhengig lognormal hale for nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi.....	60
Figur 5. PFS framskrivning i DMPs hovedanalyse: KM+uavhengig framskrivning med lognormal i komparatorarmen og generalisert gamma i intervensjonsarmen	61
Figur 6. Kaplan-Meier kurve for OS i RELATIVITY-047, pasienter med PD-L1 < 1 %. Datakutt 27.10.2022 (kilde: BMS)	63
Figur 7. OS framskrivning i grunnanalyse til BMS; avhengig generalisert gamma	65
Figur 8. OS framskrivning i DMPs hovedanalyse 1 (50% vekt): avhengig modellering med Gompertz i begge armer	67
Figur 9. OS framskrivning i DMPs hovedanalyse 2 (50% vekt): uavhengig modellering med Gompertz i begge armer	68
Figur 10: Gjennomsnitt forskjell fra baseline EQ-VAS indeks score per behandlingssyklus (kilde: BMS)	71
Figur 11. Kaplan-Meier kurver over progresjonsfri overlevelse i CheckMate-067 (kilde: (22)). ...	102
Figur 12. Kaplan-Meierkurver over totaloverlevelse i CheckMate-067: Kilde: (22).	103
Figur 14. Algoritme for beregning av antall pasienter aktuelle for metoden (basert på data fra Kreftregisteret og innspill fra medisinske fagekspert)	110
Figur 15. Log-kumulativ hasard plott PFS fra RELATIVITY-047, PD-L1 uttrykk < 1 % (kilde: BMS) .	119
Figur 16. Schoenfeld residualplott for PFS, nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi fra RELATIVITY-047, PD-L1 uttrykk < 1 % (kilde: BMS)	120
Figur 17. Quantile-Quantile plott for PFS fra RELATIVITY-047, PD-L1 uttrykk < 1 % (kilde: BMS)	121

Figur 18. Uavhengig tilpasning av standard parametriske funksjoner til PFS-Kaplan-Meier data for nivolumab (datakutt 3 mnd) Kilde: BMS.	122
Figur 19. Uavhengig tilpasning av standard parametriske funksjoner til PFS-smoothed hazards for nivolumab (datakutt 3 mnd) Kilde: BMS	123
Figur 20. Uavhengig tilpasning av standard parametriske funksjoner til PFS-Kaplan-Meier data for nivolumab + relatlimab (datakutt 3 mnd). Kilde: BMS	125
Figur 21. Uavhengig tilpasning av standard parametriske funksjoner til PFS-smoothed hazards for nivolumab + relatlimab (datakutt 3 mnd) Kilde: BMS	127
Figur 22. Log-kumulativ hasard-plott fra RELATIVITY-047 for OS, PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)	127
Figur 23. Schoenfeld residualplott RELATIVITY-047 OS nivo+rela vs. nivolumab monoterapi, PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)	128
Figur 24. Quantile-Quantile plott for RELATIVITY-047 OS nivo+rela vs. nivolumab monoterapi, PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS).....	128
Figur 25. Visuell tilpasning av avhengige standard parametriske modeller til OS Kaplan-Meierdata for nivo+rela og nivolumab monoterapi i RELATIVITY-047 PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS).....	131
Figur 26. Visuell tilpasning av uavhengige standard parametriske modeller til OS Kaplan-Meierdata for nivolumab monoterapi i RELATIVITY-047 PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS).....	133
Figur 27. Uavhengige standard parametriske tilpasninger av OS-data til smoothed hazards for nivolumab (PD-L1 < 1 %). Kilde: BMS	134
Figur 28. Visuell tilpasning av uavhengige standard parametriske modeller til OS Kaplan-Meierdata for nivolumab + relatlimab i RELATIVITY-047 PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)	136
Figur 29. Uavhengige standard parametriske tilpasninger til smoothed hazards for nivolumab + relatlimab (PD-L1 < 1 %). Kilde: BMS.....	137
Figur 30. Kaplan-Meier kurve for PFS i RELATIVITY-047, pasienter med PD-L1 < 1 %, BICR vurdert. Datakutt oktober 2023 (kilde: BMS).....	140
Figur 31. Kaplan-Meier kurve for OS i RELATIVITY-047, pasienter med PD-L1 < 1 %. Datakutt oktober 2023 (kilde: BMS).....	141

Logg

[tekst i klammer] er kolonnenavn i JARVIS

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Opdualag	22.09.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25.04.2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30.05.2023
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	26.10.2023
Saken tildelt saksutreder(e)	10.10.2023
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	27.10.2023
Rapport ferdigstilt	03.07.2024
Total tid hos DMP ¹	400 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	91 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	309 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

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

Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	149 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	133 dager

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

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Jarle Karlsen	St. Olavs hospital
Henrik Jespersen	Oslo universitetssykehus
Oddbjørn Straume	Haukeland universitetssykehus

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Maria Almlöf	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksutreder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksutreder	Rådgiver
Ania Urbaniak	Statistiker	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
AFT	Accelerated failure time
AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Baysiansk informasjonskriterium
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i> (blindet sentralisert endepunktsvurdering)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D-3L	EuroQol-five dimension-level 3 questionnaire
FDK	Fast dosekombinasjon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
K-M	Kaplan-Meier
LDH	Laktat dehydrogenase
MVA	Merverdiavgift
ORR	<i>Overall response rate</i> (totalresponsrate)

OS	Totaloverlevelse
PD	Progressed disease
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proportional hazards
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Q-Q	Quantile- quantile
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at nivolumab + relatlimab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMPs) vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Indikasjon relevant for metodevurderingen	Opdualag er indisert til førstelinjebehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for nivolumab + relatlimab FDK	Dette er første indikasjon. Ingen andre bestillinger i Nye Metoder.
Virkningsmekanisme	Nivolumab + relatlimab er en fast dosekombinasjon av nivolumab, en programmert celledød 1-hemmer (anti-PD-1) og relatlimab, en lymfocytaktivering gen-3-hemmer (anti-LAG-3). Signalering gjennom disse reseptorene kan bidra til reduksjon av aktiv T-celleovervåking av tumorer, og hemming av PD-1 og LAG-3 kan derfor føre til at anti-tumorresponsen opprettholdes. Kombinasjonen av nivolumab og relatlimab resulterer i økt T-celleaktivitet sammenlignet med aktiviteten til hvert antistoff alene. I tumormodeller potenserer LAG-3-blokkeringen anti-

	tumoraktiviteten til PD-1-blokkeringen, noe som hemmer tumorvekst og fremmer tumorregresjon.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose for voksne og ungdom fra 12 års alder er: 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. I henhold til preparatomtalen, bør behandlingen fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. I norsk klinisk praksis forventes det at de fleste pasienter vil behandles i maksimalt 2 år.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en fast dosekombinasjon av et nytt virkestoff (relatlimab) og et kjent virkestoff (nivolumab), og fikk markedsføringstillatelse 22.09.2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for relatlimab og nivolumab (Opdualag) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %. Det er ønskelig at leverandør leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY analyse mot nivolumab monoterapi. Deskriptiv kostnad-nytte vurdering mot nivolumab i kombinasjon med ipilimumab.	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter fra 12 års alder med avansert melanom (ikke-resektabel eller metastatisk) med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %, og som tidligere ikke har mottatt behandling for avansert sykdom.	Kapittel 3.3

Intervensjon	Nivolumab + relatlimab FDK	Kapittel 3.4
Komparatorer	Nivolumab monoterapi Nivolumab + ipilimumab	Kapittel 3.5
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, PFS Totaloverlevelse, OS Helserelatert livskvalitet, HRQoL (EQ-5D), Bivirkninger / uønskede medisinske hendelser (AE) Ressursbruk	Kapittel 3.6

Kommentar til identifiserte komparatorer: DMP har identifisert to relevante komparatorer for denne metoden: nivolumab som monoterapi, og kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab. BMS har levert en kostnad-per QALY analyse som er utført mot den ene komparatoren (nivolumab monoterapi), hvor det foreligger direkte dokumentasjon av relativ effekt i form av en randomisert, kontrollert klinisk studie. Så vidt DMP kjenner til, foreligger det ikke direkte sammenlignende studier som dokumenterer relativ effekt mot den andre relevante komparatoren (nivolumab + ipilimumab). DMP har ikke vurdert det som nødvendig å analysere kostnadseffektiviteten kvantitativt mot nivolumab + ipilimumab i form av en kostnad-per-QALY analyse, og har ikke bedt BMS om å levere dokumentasjon for relativ effekt mot nivolumab + ipilimumab. Dette skyldes delvis at nivolumab + ipilimumab antas å være en noe mindre relevant komparator enn nivolumab monoterapi, og delvis at en kvantitativ analyse mot nivolumab + ipilimumab sannsynligvis måtte baseres på en indirekte sammenligning, noe som potensielt ville ha introdusert større kompleksitet og usikkerhet i analysen. DMP har derfor valgt å inkludere en overordnet beskrivelse av effekt, sikkerhet og antatte kostnader av behandling med nivolumab + ipilimumab ved samme bruksområde.

Innsendt dokumentasjon fra BMS baserer seg på den randomiserte, aktivt kontrollerte, blindede, fase II/III multisenterstudien RELATIVITY-047 hvor nivolumab + relatlimab sammenlignes med

nivolumab monoterapi. Innsendt dokumentasjon og studiedata er av god kvalitet og egnet for en kostnad-per-QALY analyse mot nivolumab monoterapi.

Den kvalitative vurderingen av metoden sett i forhold til nivolumab + ipilimumab som komparator, er i hovedsak basert på CheckMate 067, som er en fase III studie av effekt og sikkerhet av nivolumab + ipilimumab eller nivolumab monoterapi, sammenlignet med ipilimumab hos pasienter med tidligere ubehandlet avansert melanom. Nivolumab + relatlimab inngikk ikke i denne studien.

1.2 Avansert melanom

1.2.1 Om sykdommen

Melanom er den alvorligste formen for hudkreft, og oppstår i cellene som produserer pigmentet melanin (melanocytter), sterkt konsentrert i de fleste føflekker. Melanom er oftest lokalisert til huden på overkroppen (rygg og bryst), men kan også oppstå andre steder i huden, i tillegg til slimhinner, øye, under negler, og i lymfeknuter (1). I 2022 fikk 3202 pasienter diagnosen melanom i hud. Hudmelanom er blant kreftformene som øker mest i Norge. Det var en betydelig økning på ca. 20 % av antall hudmelanom fra 2021 til 2022. Nye data fra Kreftregisteret bekrefter denne tendensen (2). Økingen i forekomst var størst for pasienter over 70 år. (3)

De fleste hudmelanomer oppdages i tidlige stadier, hvor kirurgi kan være kurativt. Som avansert melanom regnes inoperabelt melanom i stadium III og metastatisk melanom, hvor sykdommen ikke lenger anses som mulig å kurere (4). Melanom kan spre seg til nesten alle kroppens organer og kan spre seg både via blod- og lymfebanen. Melanom i hud sprer seg vanligvis til hud, underhud, lymfeknuter, lunge, lever, skjelett og hjerne. De første metastasene kommer oftest i hud eller lymfeknuter, men spredning til lunge, lever og hjerne er de vanligste årsakene til død ved avansert melanom (1). Metastatisk melanom kan gi generaliserte symptomer som kakeksi og smerter, nevrologiske sekveler som ryggmargskompresjon, blødninger, tromboemboli, og infeksjoner.

I Norge var omtrent 3 % av pasienter i metastatisk stadium (IV) ved første melanomdiagnose i 2022 (5). I tillegg utvikler en andel av pasienter som diagnostiseres i tidligere stadier metastatisk sykdom over tid. Data utlevert fra Kreftregisteret viser at 624 pasienter ble diagnostisert med metastaser av melanom i 2022 (6). Det totale tallet i Norge er sannsynligvis noe høyere, da data fra Helse Nord ikke er inkludert i tallmaterialet. En mindre andel av pasientene utvikler inoperable lokoregionale svulster. Risikoen for å utvikle avansert sykdom er avhengig av flere faktorer, som sykdomsstadium ved diagnose. Det anslås at om lag 100 pasienter årlig vil være aktuelle for metoden.

1.2.2 Diagnostikk og behov for sykdomsspesifikk test

Mutasjonstesting for BRAF-status gjøres rutinemessig ved stadium III og IV melanom, da påvisning av BRAF-mutasjon vil ha betydning for valg av regime. Det kan også være nyttig med oversikt over andre vanlige mutasjoner, og derfor anbefales et genpanel som innbefatter NRAS og c-KIT i tillegg til BRAF. (4)

En annen biologisk markør, som er påvist å være prediktiv for respons på behandling med PD-1 hemmer ved avansert melanom, er Programmert celledødlighet-1 (PD-L1). Foreliggende metode er godkjent i Europa for gruppen av pasienter med PD-L1 uttrykk under 1 %. Godkjenning i denne subgruppen er basert på at EMA vurderte at klinisk nytte av å legge til relatlimab til nivolumab monoterapi, ikke var overbevisende dokumentert i subgruppen av pasienter med PD-L1 uttrykk 1 % eller høyere. Lavt eller mangel på uttrykk av PD-L1 er også påvist å være assosiert med bedre overlevelse av avanserte melanomer behandlet med kombinert immunterapi (nivolumab + ipilimumab), sammenlignet med monoterapi (7, 8). Imidlertid har ikke diagnostisk test for PD-L1 ekspresjon ved melanom vært tilstrekkelig validert som rutine ved norske patologiavdelinger. Dagens behandlingsretningslinjer anbefaler derfor ikke rutinemessig testing av PD-L1 uttrykk i tumor, men det skal utføres etter rekvisisjon fra kliniker. (4) Tilbakemelding fra norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, er at det ikke rutinemessig gjennomføres testing av PD-L1 før oppstart av behandling med nivolumab + ipilimumab.

Introduksjon av den nye metoden vil medføre endret testpraksis, da rutinemessig testing av PD-L1 status blir nødvendig for å selekere pasienter som kan få behandling med nivolumab + relatlimab.

1.3 Behandling av avansert melanom i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av melanom, senest faglig oppdatert i juli 2023 (4). Retningslinjene anbefaler at pasienter med avansert melanom generelt bør vurderes for utprøvende studier. Pasienter som ikke ønsker eller ikke kan inkluderes i kliniske studier, vil få tilbud om systemisk behandling. Dette forutsetter god almenntilstand, ECOG 0-2 og ingen alvorlig komorbiditet. Behandlingen har primært symptomlindring og livsforlengelse som mål; per i dag finnes det ikke dokumentasjon for at systemisk behandling ved metastatisk melanom kan gi kurasjon, selv om studier har vist at en andel pasienter har levd i mange år etter avsluttet behandling (9, 10). Hos enkelte pasienter, særlig eldre, kan sykdommen stabilisere seg eller utvikle seg svært langsomt med lite eller ingen plager eller symptomer. I disse tilfellene kan man vurdere å observere metastatisk melanom ubehandlet.

1.3.1 Førstelinjebehandling av avansert melanom

De norske retningslinjene anbefaler immunterapi som førstelinjebehandling ved avansert melanom. Immunterapi gis enten som monoterapi med en PD-1 hemmer, eller som kombinasjonsimmunterapi med nivolumab og ipilimumab(4).

Aktuelle PD-1 hemmere ved melanom er nivolumab og pembrolizumab. Disse har omtrent likeverdig effekt og bivirkningsprofil, og er vurdert å være sammenlignbare ved melanom. Valg av PD-1-hemmer monoterapi styres av anbuds konkurranse for onkologi. Pasienter som starter behandling med PD-1-hemmer skal behandles med den PD-1-hemmeren som samlet sett gir lavest behandlingskostnad. Det er nivolumab som er rimeligst i gjeldende anbud (11). Det er kun nivolumab som er godkjent i kombinasjonsbehandling med ipilimumab.

Valget mellom immunterapi som monoterapi og kombinasjonsimmunterapi, gjøres hovedsakelig basert på forventet nytte og tolerabilitet: Kombinasjonsimmunterapi har vist økt PFS sammenlignet med monoterapi PD-1 hemmer i uformelle analyser (9). Samtidig har kombinasjonsbehandling større risiko for alvorlige og grad 3-4 bivirkninger (12). Kombinasjonsbehandling foretrekkes derfor til pasienter som antas å kunne tåle flere og mer alvorlige bivirkninger, mens monoterapi med PD-1 hemmer tilbys til de pasientene som har økt risiko for alvorlig toksisitet, for eksempel eldre eller pasienter med autoimmune sykdommer. De medisinske fagekspertene anslår omtrent lik fordeling mellom monoterapi med PD-1 hemmer og kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab i dagens norske kliniske praksis. De presiserer imidlertid at behandlingslandskapet er i kontinuerlig endring ettersom erfaring og nye

kliniske data kommer til. Basert på gode effektdata med lengre tids oppfølging, vil antakelig flere pasienter tilbys behandling med kombinasjonsimmunterapi i fremtiden, også fordi erfaring med håndtering av bivirkningsprofilen er blitt bedre. Dosemodifikasjon med redusert dosering av ipilimumab har vist å gi vesentlig bedret bivirkningsprofil sammenlignet med en høyere dose ipilimumab, og dette benyttes i økende grad i norsk klinisk praksis (13).

I Norge er det vanlig praksis å vurdere behandlingspause for pasienter som oppnår komplett remisjon innen 2 år på behandling med immunterapi. Pasienter som har hatt 2 års behandling med respons, men som etter en lenger tid etter behandlingsstopp (> ca. 12 måneder) får tilbakefall kan vurderes å gjenoppta behandling. Hvis tilbakefall kommer etter kort tid eller uakseptable bivirkninger (grad 3/4 i hovedsak) oppstår bør behandling ikke gjenopptas.

Anbefalingen om immunterapi som førstelinjebehandling er uavhengig av BRAF-mutasjonsstatus. Dette er basert på resultater fra DREAMseq studien som nylig er publisert, og som slår fast at det går vesentlig bedre for BRAF+ pasienter som starter med immunterapi, sammenlignet med de som får BRAF/MEK hemmer i første linje (14). Hos pasienter med BRAF-mutert tumor som opplever rask tumorprogresjon, stort tumorvolum og/eller metastaser som truer kritiske organer anbefales imidlertid BRAF-hemmer eller BRAF- + MEK-hemmer i 1. linje (4).

1.3.2 Påfølgende behandling

De fleste pasienter som opplever progresjon på førstelinjebehandling kan være aktuelle for videre systemisk behandling. Behandlingsvalg avhenger av tidligere behandling og assosierte bivirkninger, BRAF mutasjonsstatus, funksjonsstatus, komorbiditeter og antatt toleranse for bivirkninger av påfølgende behandling. Tilbakemelding fra norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, er at omtrent 60 - 75% av pasienter som progredierer på førstelinjebehandling, vil motta medikamentell behandling i påfølgende linjer.

For pasienter med BRAF-mutert melanom anbefales generelt å bytte behandlingsstrategi ved tilbakefall. Pasienter som ble behandlet med kombinasjonsimmunterapi i første linje anbefales derfor generelt kombinasjonsbehandling med BRAF + MEK hemmer i andrelinje. For pasienter som mottok monoterapi med PD-1 hemmer i første linje, kan det være et alternativ å legge til ipilimumab i andre linje.

Pasienter uten BRAF-mutasjon har ikke nytte av BRAF/MEK hemmere. For pasienter uten BRAF-mutert tumor som mottar PD-1 hemmer monoterapi i første linje, kan tillegg av ipilimumab forsøkes i andre linje.

1.4 Forventet plassering av nivolumab + relatlimab i behandlingsalgoritmen

I henhold til indikasjonordlyden er nivolumab + relatlimab aktuell til førstelinjebehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

I dagens kliniske praksis velges immunterapi som førstelinjebehandling for de fleste pasienter med avansert melanom, enten med PD-1 hemmer som monoterapi, eller med kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab (se punkt 1.3). Norske medisinske fageksperter som DMP har konferert, antar at nivolumab + relatlimab hovedsakelig vil erstatte PD-1 hemmer som monoterapi dersom metoden innføres (for pasienter med PD-L1 uttrykk < 1%). For pasienter hvor man i dag velger kombinasjonsimmunterapi, vil nivolumab + relatlimab kunne erstatte eller forskyve dette for andelen av pasientene med PD-L1 ekspresjon under 1% hvor man er i tvil om tolerabiliteten av kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab.

I følge de norske medisinske fagekspertene, vil metoden ikke være aktuell for pasienter med BRAF-mutasjon og stor tumorbyrde med rask progresjon. For disse pasientene vil BRAF + MEK hemmer fortsatt foretrekkes som førstelinjebehandling.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener at nivolumab er en relevant komparator for denne metodevurderingen. De fleste pasientene aktuelle for metoden tilbys i dag behandling med monoterapi PD-1 hemmer, og i gjeldende tilbud er nivolumab anbefalt over pembrolizumab.

DMP mener at kombinasjonsimmunterapi med nivolumab og ipilimumab også er en relevant komparator for denne metoden.

Norske medisinske fageksperter som DMP har konferert, mener at med dagens kunnskap vil antakelig nivolumab monoterapi være den behandlingen som i størst grad erstattes av nivolumab + relatlimab dersom metoden innføres. Kombinasjonsimmunterapi med nivolumab og ipilimumab vil antakelig erstattes i noe mindre grad. Fagekspertene påpeker imidlertid at det er usikkert hvordan behandlingslandskapet for avansert melanom vil utvikle seg. Data fra lengre tids oppfølging av RELATIVITY-047 vil potensielt påvirke hvilke pasienter som tilbys denne behandlingen i fremtiden.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

BMS har ikke gjennomført systematiske litteratursøk. De viser til innsendt dokumentasjon fra den direkte sammenlignende studien RELATIVITY-047 som sammenligner nivolumab + relatlimab med nivolumab monoterapi.

I tillegg til komparator som ble brukt i studien RELATIVITY-047, har DMP identifisert nivolumab + ipilimumab som en relevant komparator for denne metoden. Det er ikke gjennomført systematiske litteratursøk for å identifisere alle relevante studier for metodevurderingen med hensyn på denne komparatoren. Etter det DMP kjenner til, finnes det ikke studier som sammenligner nivolumab + relatlimab med nivolumab + ipilimumab. Hovedstudien som ligger til grunn for nivolumab + ipilimumab i relevant indikasjon er CheckMate-067, og DMP har lagt denne studien til grunn for å belyse bruk av nivolumab + ipilimumab i relevant kontekst. Det presiseres at nivolumab + ipilimumab ikke inngår som komparator i den helseøkonomiske analysen. Nivolumab + ipilimumab som komparator for denne metoden er belyst i kapittel 5, inkludert effekt og sikkerhet fra CheckMate-067, priser og antatte legemiddelkostnader ved behandling.

2.2 Oversikt over relevante studier

Tabell 3. Oversikt over studier relevante for metodevurderingen

RELATIVITY-047	
Studie ID	NCT03470922
Design	«Sømløs» fase II/III, randomisert, kontrollert, dobbeltblindet
Studielokasjon	Global
Populasjon n (ITT-populasjonen)= 714 n (PD-L1 < 1 %-subpop.) = 421	<p>Pasienter med tidligere ubehandlet stadium III (ikke-operabelt) eller stadium IV melanom.</p> <p>Adjuvant/neoadjuvant behandling med anti-PD1-, anti-CTLA-4- eller BRAF-MEK-holdig regime var kun tillatt dersom det hadde gått minimum 6 måneder mellom siste dose og tilbakefall.</p> <p>Pasienter med aktiv eller ubehandlet hjernemetastase, uvealt melanom, forhøyet troponin-T, eller sykehistorie med myokarditt, var ekskludert fra å delta.</p> <p>Pasienter var stratifisert etter PD-L1 uttrykk i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), LAG-3 uttrykk i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), BRAF mutasjon (V600 mutasjonspositiv vs. V600 villtype) og AJCC M stadium ((M0/M1any[0] vs. M1any[1]*).</p>
Intervensjon	Nivolumab + relatlimab FDK 480 mg / 160 mg hver 4. uke inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling etter progresjon var tillatt dersom utprøver vurderte at forsøkspersonen hadde klinisk nytte av, og fortsatt tolererte behandlingen.
Komparator	Nivolumab monoterapi 480 mg hver 4. uke inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling etter progresjon var tillatt dersom utprøver vurderte at forsøkspersonen hadde klinisk nytte av, og fortsatt tolererte behandlingen.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse i ITT-populasjonen (PFS; uavhengig vurdert i henhold til RECIST v 1.1 kriteriene)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), Responsrate (ORR; uavhengig vurdert) i ITT-populasjonen.

	PFS, OS, ORR i subpopulasjoner basert på PD-L1- og LAG-3-uttrykk var eksplorative endepunkter.
Observasjonstid	Median 25,3 måneder
Datakutt	27.10.2022, oktober 2023.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie

** M1any[0] = Fjernmetastaser uten forhøyet LDH; M1any[1] = Fjernmetastaser med forhøyet LDH.

CHECK-MATE 067	
Studie ID	NCT01844505
Design	Fase 3, 1:1:1 randomisert, blindet.
Studielokasjon	Global
Populasjon n i ITT-populasjonen = 945 n i PD-L1 <1% subpop. = 353	<p>Pasienter med tidligere ubehandlet stadium III (ikke-operabelt) eller stadium IV melanom.</p> <p>Tidligere behandling med anti-PD(L)1- eller anti-CTLA-4-holdig regime var ikke tillatt.</p> <p>Pasienter med aktiv eller ubehandlet hjernemetastase eller uvealt melanom var ekskludert fra å delta.</p>
Intervensjon	<p>Arm A: Nivolumab monoterapi 3 mg/kg hver 2. uke</p> <p>Arm B: Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke i 4 doser, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke</p> <p>Begge behandlingsarmer gitt inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.</p>

Komparator	Arm C: Ipilimumab monoterapi 3 mg/kg hver 3. uke i totalt 4 doser.
Primært endepunkt	Totaloverlevelse, OS i ITT-populasjonen. Progresjonsfri overlevelse i ITT-populasjonen (PFS; utprøvert)
Viktige sekundære endepunkter	OS, PFS i subpopulasjoner basert på PD-L1-uttrykk.
Observasjonstid	Minimum 90 måneder
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie

DMPs vurdering

RELATIVITY-047 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av nivolumab + relatlimab, og er en randomisert fase 2/3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien, nivolumab monoterapi, er relevant. DMP vurderer at data fra RELATIVITY-047 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse mot nivolumab monoterapi. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

I tillegg til komparator som ble brukt i RELATIVITY-047, vurderer DMP at kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab også er en relevant komparator for metoden. Nivolumab + ipilimumab var ikke inkludert som komparator i studien RELATIVITY-047, og etter det DMP har kjennskap til, foreligger det ikke data fra studier som direkte sammenligner effekt av nivolumab + relatlimab med nivolumab + ipilimumab. Siden CheckMate-067 ikke inngår i den helseøkonomiske analysen, er studien ikke beskrevet videre i kapittel 3 (PICO) eller kapittel 4 (analyseresultater), men studien, inkludert relevans for norske forhold, beskrives i kapittel 5.

3 Analysemetode og PICO

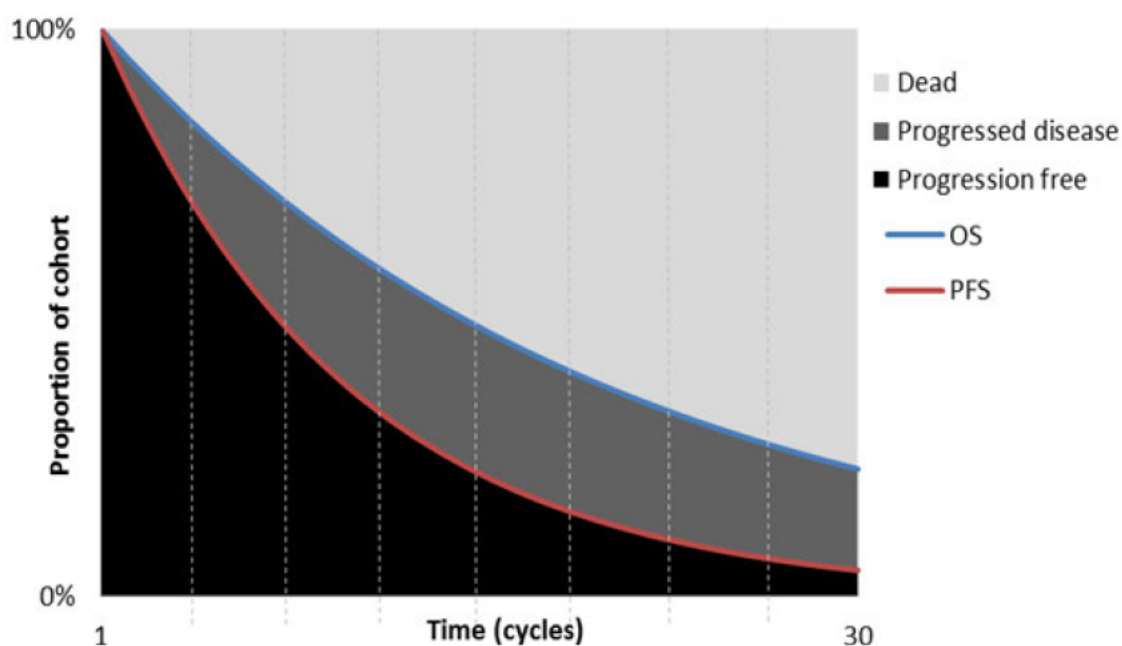
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av relatlimab + nivolumab, har BMS levert en kostnad-per-QALY analyse hvor relatlimab + nivolumab sammenlignes med nivolumab monoterapi for behandling av pasienter med avansert melanom. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av avansert melanom.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model*. Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved avansert melanom:

- *Progresjonsfri overlevelse (PFS)*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten relatlimab + nivolumab eller nivolumab monoterapi. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden.
- *Progresdiert sykdom (PD)*: I dette stadiet har pasienter opplevd progresjon av sykdommen, og er tatt av den opprinnelige behandlingen.
- *Død*: Et absorberende stadium. I dette stadiet er pasienten død.



Figur 1 Partitioned survival model, kilde: BMS

Følgende formler (der OS er totaloverlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse, der P(PFS) står for sannsynligheten for å være i progresjonsfri helsetilstand og P(OS) står for sannsynligheten for å være i live:

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

$$PD=P(OS)-P(PFS)$$

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	Én uke for de første 28 ukene, fire uker etter det

Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, og 3 % deretter.
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	40 år (livstid)

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra RELATIVITY-047-studien. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PFS, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver for PFS og OS er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, generalisert gamma, lognormal, loglogistisk, Gompertz, gamma. I tillegg, er det mulig å velge splinemodeller (hazard og odds) med en eller to knuter.

BMS' generelle metode for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra RELATIVITY-047-studien, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

DMP vurderer at BMS har valgt en modelltype som er egnet til å beskrive sykdomsforløpet. Modellen er transparent, og DMP kan endre og utforske viktige parametere i modellen.

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra BMS. Modellen i Excel er fleksibel og DMP har mulighet til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for avansert kreftsykdom. Etter DMPs vurdering er den innsendte helseøkonomiske modellen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab til behandling av avansert melanom.

DMP har oppdaget en del feil i modellen. BMS har rettet feil og levert oppdateringer i tråd med det DMP har etterspurt.

En tidshorisont på 40 år i vurderingen av nivolumab + relatlimab kan virke noe lang, se punkt 3.3.4. I BMS' opprinnelige innsendelse ga valgt parametriseringskurve for OS en framskrivning med en relativt høy andel overlevelse utover 40 år. Dette skyldtes at bakgrunns mortaliteten i levert modell ikke var korrekt. BMS rettet feilen etter at DMP hadde påpekt dette.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av nivolumab + relatlimab mot nivolumab monoterapi, for pasienter med avansert melanom.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsyklus-korrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er akseptabel. BMS har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

BMS leverte baselinedata som inkluderte alle randomiserte pasienter i RELATIVITY-047-studien (ITT populasjonen; n= 714), mens subgruppen som er aktuell for denne metodevurderingen består av et stratifisert utvalg (n= 421) bestående av de 59 % av pasientene i ITT-populasjonen som hadde PD-L1 uttrykk under 1 %. BMS har på forespørsel levert pasientkarakteristika for subgruppen med PD-L1 uttrykk under 1 %, gjengitt i Tabell 5. Pasientkarakteristika var generelt godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Median alder var 63 (intervall: 20 -94) år, gjennomsnittsalder var 61 år. Andel menn var 57 %. De fleste pasientene (92 %) hadde fjerne metastaser (stadium IV) ved inklusjon. Alle pasienter hadde god ECOG-funksjonsstatus;

enten 0 (66 %) eller 1 (34 %). 8 % av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant/neoadjuvant systemisk behandling for melanom, for det meste interferon (6 %). (15)

Godkjent indikasjon inkluderer pasienter fra 12 års alder, men det ble ikke inkludert pasienter under 18 år i studien som danner grunnlag for markedsføringstillatelsen og metodevurderingen, RELATIVITY-047. Indikasjonen i denne aldersgruppen er basert på ekstrapolering av effekt og sikkerhet av data fra voksne pasienter. Avansert melanom er svært sjelden i aldersgruppen 12-18 år. Det antas ubetydelige økonomiske konsekvenser forbundet med innføring av metoden for denne aldersgruppen, og dette er derfor ikke videre omtalt i denne metodevurderingen.

Tabell 5. Pasientkarakteristika ved baseline, pasienter med PD-L1 uttrykk < 1 % i RELATIVITY-047 (kilde: BMS)

	Nivolumab + relatlimab (n=209)	Nivolumab monoterapi (n=212)
Alder, år Median (område)	62,0 (20 – 94)	63,0 (26 – 90)
Kjønn, n (%)		
Mann	118 (56,5)	122 (57,5)
Kvinne	91 (43,5)	90 (42,5)
Metastases stadium, n (%)		
M0	22 (10,5)	11 (5,2)
M1	1 (0,5)	3 (1,4)
M1Aa/M1b	94 (45)	108 (50,9)
M1C	90 (43,1)	84 (39,6)
M1D	2 (1,0)	6 (2,8)
ECOG-funksjonsstatus (%)		
0	137 (65,6)	142 (67,0)
1	72 (34,4)	70 (33,0)
BRAF mutasjonsstatus, n (%)		

Med BRAF-mutasjoner	81 (38,8)	79 (37,3)
Uten BRAF-mutasjoner	128 (61,2)	133 (62,7)
Tidligere systemisk behandling, n (%)		
Adjuvant	19 (9,1)	12 (5,7)
Neoadjuvant	1 (0,5)	1 (0,5)
Melanom subtype, n (%)		
Kutan akral	28 (13,4)	29 (13,7)
Kutan ikke-akral	136 (65,1)	146 (68,9)
Mukosal	18 (8,6)	20 (9,4)
Annet	27 (12,9)	17 (8,0)

AJCC v8: American joint committee on cancer staging manual version 8; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale; M0: ingen metastaser; M1: fjernmetastaser; M1a: fjernmetastaser i hud/subcutis (inkl. muskel) eller ikke-regionale lymfeknuter; M1b: lungemetastaser med eller uten M1a metastaser; M1c: andre fjernmetastaser utenfor sentralnervesystemet, med eller uten M1a eller M1b metastaser; M1d: fjernmetastase til sentralnervesystemet med eller uten metastaser til andre organsystem; PD-L1: programmed death-ligand 1.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientvariabler i den helseøkonomiske modellen er basert på data fra ITT-populasjonen i RELATIVITY-047. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	60	Kliniske eksperter BMS har konsultert
Andel kvinner (%)	41,7	Fordeling i klinisk studie RELATIVITY-047
Kroppsvekt (kg)	79,7	Gjennomsnitt i klinisk studie RELATIVITY-047
Kroppareal (m ²)	1,82	Gjennomsnitt i klinisk studie RELATIVITY-047

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Systemisk behandling i norsk klinisk praksis forutsetter god allmenntilstand, ECOG 0-2, og ingen alvorlig komorbiditet (4). Norske kliniske fageksperter som DMP har konferert, sier at pasienter som behandles for avansert melanom i norsk klinisk praksis antakelig vil ha noe dårligere allmenntilstand enn studiepopulasjonen. De gir et grovt anslag på at ca. 50 – 80 % er i ECOG funksjonsklasse 0; 15- 30 % i ECOG 1 og ca. 5- 25 % i ECOG 2.

Data som DMP har fått utlevert fra Kreftregisteret, viser at median alder for norske pasienter med metastatisk melanom var 70 år i 2022 (6). De medisinske fagekspertene mener denne alderen stemmer overens med antatt median alder for norske pasienter som er aktuelle for metoden, men legger til at noen eldre kan ha økt komorbiditet som gjør dem mindre aktuelle for systemisk behandling. De anslår at gjennomsnittsalder for aktuell populasjon ligger litt lavere enn 70 år.

Fagekspertene mener at andelen pasienter med metastaser til sentralnervesystemet er høyere i norsk klinisk praksis enn andelen inkludert i RELATIVITY-047. De fleste av disse vil antakelig bli tilbudt nivolumab + ipilimumab, men noen vil kunne få nivolumab + relatlimab, også i kombinasjon med strålebehandling.

I 2022 var kjønnsfordelingen for nye tilfeller av metastatisk melanom omtrent 39,1 % kvinner ved første diagnose (5). Omtrent samme fordeling forventes i klinisk praksis.

3.3.4 DMPs vurdering

Pasientene i RELATIVITY-047 er i hovedsak representative for aktuelle norske pasienter når det gjelder

demografi og sykdomskarakteristika. I den kliniske studien var imidlertid kun pasienter med ECOG 0-1 inkludert. Tilbakemelding fra medisinske fageksperter er at også pasienter med ECOG 2 vil være aktuelle for behandling med nivolumab + relatlimab i norsk klinisk praksis. Funksjonsstatus kan påvirke pasientenes evne til å tåle behandling, oppleve bivirkninger og kan påvirke behandlingseffekter. På samme måte antas det en noe høyere andel av pasienter med hjernemetastaser i norsk klinisk praksis. Hjernemetastaser er en negativ prognostisk faktor, og sannsynligvis også en effektmodifiserende faktor ved immunterapi for avansert melanom (16).

Det er vanskelig å vurdere hvor mye disse forskjellene eventuelt kan påvirke de relative effektestimatene i denne metodevurderingen.

For aktuell populasjon i norsk klinisk praksis, har medisinske fageksperter anslått gjennomsnittsalder til å være litt lavere enn 70 år. Dette er en del eldre enn gjennomsnittsalderen i PD-L1 negativ populasjon i studien og i BMS' grunnanalyse i innsendt modell, som var henholdsvis 61 og 60 år. Det er vanlig forekommende at pasienter som inkluderes i kliniske studier er yngre enn i klinisk praksis. Dette har sannsynligvis sammenheng med strenge inklusjonskriterier for funksjonsstatus og komorbiditeter i klinisk utprøving, og disse parameterne korrelerer gjerne med alder. Data tyder imidlertid på at effekten av immunterapi generelt ikke er forskjellig hos eldre sammenlignet med yngre (17-19). Pasientenes utgangsalder har likevel en stor betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen i denne metodevurderingen. Dette har sammenheng med at helsegevinster beregnes i et livstidsperspektiv, og denne tidsperioden blir lengre jo yngre pasienten er ved behandlingsoppstart. For å gjenspeile intern validitet i studien, finner DMP det riktig å legge gjennomsnittsalder i aktuell subpopulasjon i studien til grunn i vår hovedanalyse, og endrer derfor utgangsalderen i analysen til 61 år og justerer tidshorisonten til 39 år, i tråd med dette. Antatt gjennomsnittsalder for pasienter i norsk klinisk praksis (67 år) belyses i en scenarioanalyse.

Kjønnfordeling inngår i modellen ved beregning av bakgrunnsdødelighet. BMS har lagt samme kjønnfordeling til grunn som i studien RELATIVITY-047. Denne er antakelig omtrent lik som forventet for pasientpopulasjonen aktuell for metoden i norsk klinisk praksis, og DMP legger derfor samme kjønnfordeling til grunn i sin hovedanalyse. Kjønnfordeling har liten betydning for resultatene i denne metodevurderingen.

Kroppsvekt og kroppsareal har betydning for legemiddelkostnader for påfølgende behandling i modellen. Vekt og kroppsareal som inngår i den helseøkonomiske analysen forventes å være omtrent likt for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis, og DMP legger derfor samme til grunn i sin hovedanalyse.

DMP vurderer pasientpopulasjonen i RELATIVITY-047 som tilstrekkelig lik forventet populasjon i norsk klinisk praksis, og legger i hovedsak til grunn det samme som BMS, men endrer følgende:

- Startalder til 61 år
- Modellens tidshorisont til 39 år

Endringenes påvirkning på IKER er belyst i kapittel 4.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: BMS, klinikerinnspill og (20)).

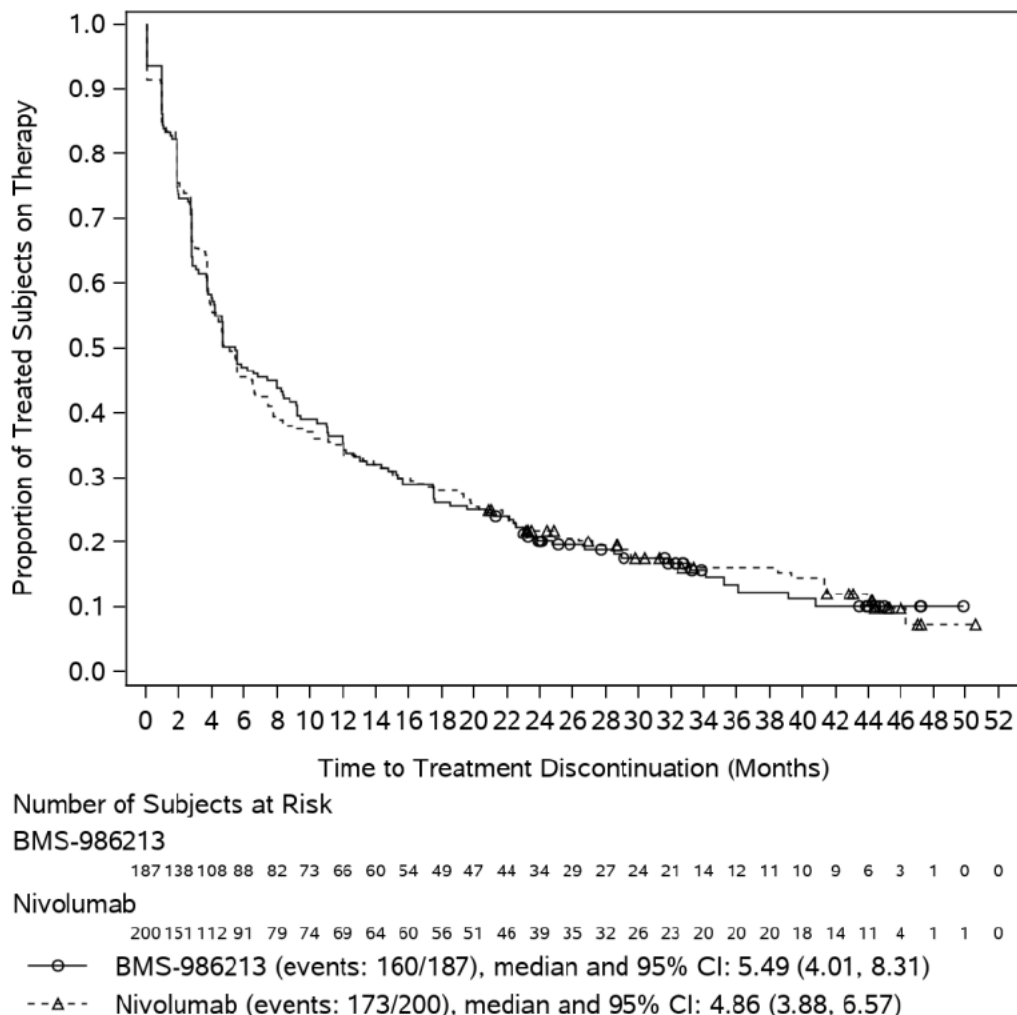
	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke	480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke	Det antas at nivolumab/relatlimab vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	Median behandlingsvarighet for ITT-populasjonen i RELATIVITY-047 var 8,31 (min, maks 0,03 - 49,87) måneder.	K-M-kurver fra RELATIVITY-047 for populasjon med PD-L1 < 1 % med behandlingsstopp 2 år.	Ifølge godkjent preparatomtale, bør behandling fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. De norske medisinske fagekspertene sier det ikke er etablert konsensus

	Behandling utover progresjon var tillatt dersom utprøver vurderte at pasienten hadde klinisk nytte av behandlingen. I subpopulasjonen med PD-L1 uttrykk < 1% mottok ca. 20 % av pasientene i intervensjonsarmen behandling i mer enn 2 år i RELATIVITY-047.		om maksimal behandlingsvarighet for immunterapier, men tror at de fleste pasienter i Norge vil behandles i maksimalt to år.
Relativ doseintensitet (%)	Median relativ doseintensitet var 99,75 %	Antatt 100 %	Ukjent
Påfølgende behandling	Ved datakutt hadde 36,9% av <i>alle pasienter</i> i nivolumab + relatlimab-armen (ITT-populasjonen) mottatt påfølgende systemisk behandling: Anti-PD-1/CTLA-4: 14,9% BRAf/MEK hemmer: 13, % Annet: 8,2%	56,7 % av pasienter som <i>progredierer</i> mottar påfølgende behandling i modellen. Fordeling i nivolumab + relatlimab-armen: Nivolumab monoterapi: 9,5% Nivolumab + relatlimab: 0,5% Nivolumab + ipilimumab: 9,5% Ipilimumab: 7,9% Pembrolizumab: 3,7% Dabrafenib + Trametinib: 15,3% Encorafenib + Binimetinib: 10,2% Ingen behandling: 43,3%	Påfølgende behandling fra RELATIVITY-047 antas ikke å være representativ for norske forhold. Medisinske fageksperter angir at ca. 60 - 75 % av pasienter som <i>progredierer</i> antas å være aktuelle for påfølgende behandling. De forventer følgende fordeling: Nivolumab monoterapi: 0-15% Nivolumab+ipilimumab: 40-50% Dabrafenib+trametinib: 20-25% Temozolomid: 0-10% Ingen behandling: 25 – 40%

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

3.4.2.1 Behandlingsvarighet

I sin grunnanalyse har BMS basert behandlingsvarigheten med nivolumab + relatlimab direkte på Kaplan-Meier-data fra RELATIVITY-047 for pasientpopulasjon med PD-L1 < 1 %, men med en maksimal behandlingsvarighet på to år. Kaplan-Meier (K-M) kurver er vist i figuren under. Ca. 20 % av pasientene i intervensjonsarmen mottok behandling med nivolumab + relatlimab i mer enn to år i RELATIVITY-047 (subpopulasjon PD-L1 < 1 %). I den helseøkonomiske modellen er kostnader forbundet med intervensjonsbehandling stoppet etter to år. Dette begrunner BMS med at maksimal behandlingstid på to år er i tråd med norske behandlingsanbefalinger for bruk av immunterapier.



Figur 2: K-M kurve for behandlingstid fra RELATIVITY-047-studien (PD-L1 < 1%), datakutt 27. oktober 2022 (BMS, innsendt dokumentasjon)

3.4.2.2 Etterfølgende behandling

Fordeling av type etterfølgende behandlinger i den helseøkonomiske modellen (Tabell 7) er basert på RELATIVITY-047 studien (ITT-populasjon), og behandlingstid er ifølge BMS basert på Zimmer et al. (21), bortsett fra ipilimumab, hvor behandlingstid er basert på CheckMate-067. I opprinnelig innsendelse var fordelingen av etterfølgende behandling beregnet basert på totalt antall pasienter i behandlingsarmen. Dette førte til et resultat hvor 31 % i intervensjonsarmen fikk etterfølgende behandling. På forespørsel fra DMP sendte BMS en oppdatert modell der beregning av fordelingen av etterfølgende behandling er basert på antall pasienter som *progredierer* i hver behandlingsarm. Dette førte til et resultat hvor 56,7 % av pasientene som progredierte i intervensjonsarmen fikk etterfølgende behandling.

3.4.3 DMPs vurdering

BMS antar i modellen at pasientene vil stoppe behandling med nivolumab + relatlimab etter maksimalt 2 år. I studien RELATIVITY-047 mottok ca. 20 % av pasientene fortsatt behandling utover to år. Siden studiens effektdata er lagt til grunn i modellen, er eventuelle effekter av slik fortsatt behandling inkludert i den helseøkonomiske modellen. Imidlertid innebærer modellering med behandlingsstopp etter to år, at kostnadene knyttet til fortsatt behandling utover to år, ikke blir medregnet i den helseøkonomiske analysen. Behandlingsstopp etter 2 år har stor betydning for analyseresultatet: ved å modellere uten behandlingsstopp øker IKER med ca. 1 103 000 kr (se kapittel 4 og Tabell 22).

Ifølge de norske medisinske fagekspertene er det ikke konsensus i det norske fagmiljøet om hva maksimal behandlingsvarighet med immunterapi bør være ved avansert melanom. Det er mulig at de fleste vil motta behandling med nivolumab + relatlimab i inntil to år, men det kan ikke avkreftes at noen vil bli behandlet utover dette. Ifølge fagekspertene, er det vanlig praksis at pasienter som går i komplett remisjon innen 2 år vurderes for *behandlingspause*: Pasienter som har hatt 2 års behandling med respons, men som etter en lenger tid etter behandlingsstopp (> ca. 12 måneder) får tilbakefall kan vurderes å gjenoppta behandling. Hvis tilbakefall kommer etter kort tid eller uakseptable bivirkninger (grad 3/4 i hovedsak) oppstår bør behandling ikke gjenopptas. Modelleringen av behandlingsvarighet med stopp ved 2 år for nivolumab + relatlimab kan derfor være mer i henhold til norsk klinisk praksis. For å bevare modellens integritet (intern validitet) velger DMP å ikke benytte behandlingsstopp etter 2 år i vår hovedanalyse. I modellen er det mulig å velge mellom K-M-data eller parametrisering med Weibull funksjon. Funksjonsvalg har antakelig mindre betydning når data er såpass modne, og DMP velger derfor å framskrive behandlingsvarighet med Weibull funksjon.

Usikkerheten som er tilknyttet behandlingsvarighet med behandlingsstopp etter maksimalt to år belyses i scenarioanalyser. Det er vanskelig å estimere hvilke eventuelle konsekvenser behandlingsstopp etter to år vil ha for effekten av behandling med nivolumab + relatlimab. DMP har derfor ikke justert for dette i våre scenarioanalyser.

DMP har bedt de medisinske fagekspertene om å vurdere hva slags etterfølgende behandling som vil være aktuell for norske pasienter etter progresjon på nivolumab + relatlimab. De ga innspill på at de fleste som progredierer etter førstelinjebehandling med immunterapi vil motta etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (anslagsvis ca. 60 - 75 %), og at andelen eller type

behandling, samt varighet av etterfølgende behandling, sannsynligvis ikke vil være forskjellig om man mottar nivolumab + relatlimab eller nivolumab monoterapi i første linje. Nærmere beskrivelse av etterfølgende behandling, inkludert andel, fordeling og varighet, finnes i kapittel 3.7.2. Ved å bruke anslagene til de medisinske fagekspertene vil IKER øke med ca. 68 000 kr. For å bevare den interne validiteten, velger DMP å bruke studiedata fra RELATIVITY-047 i hovedanalysen. Påfølgende behandling som er antatt mer i tråd med norsk klinisk praksis er belyst i en scenarioanalyse.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BMS, men inkluderer ikke kostnadsbesparelser forbundet med behandlingsstopp etter 2 år i hovedanalysen. Effekten av å utelate kostnader for intervensjon utover 2 år er vist i en scenarioanalyse. Behandlingslengde fremskrives med Weibull funksjon.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er) ((Kilde: BMS, (22))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	480 mg nivolumab hver 4. uke.	480 mg nivolumab hver 4. uke.	Anbefalt dosering iht. preparatomtalen er enten 240 mg hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke Norske medisinske fagekspert mener de

			aller fleste mottar 480 mg hver 4. uke.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon over 60 minutter	Intravenøs infusjon	240 mg hver 2. uke gis som intravenøs infusjon over 30 minutter. 480 mg hver 4. uke gis over 60 minutter.
Behandlingsvarighet	<p>Median behandlingsvarighet for ITT-populasjonen i RELATIVITY-047 var 6,5 (min, maks 0,03 – 50,63) måneder.</p> <p>Behandling utover progresjon var tillatt dersom utprøver vurderte at pasienten hadde klinisk nytte av behandlingen. I subpopulasjonen med PD-L1 uttrykk < 1% mottok ca. 23 % av pasientene i kontrollarmen behandling i mer enn 2 år i RELATIVITY-047.</p>	K-M-kurver fra RELATIVITY-047 (subpopulasjon PD-L1 < 1 %) med maksimal behandlingsvarighet ved 2 år.	Ifølge preparatomtalen bør behandling fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. De norske kliniske fagekspertene sier det ikke er etablert konsensus om maksimal behandlingsvarighet for immunterapi, men tror at de fleste pasienter i Norge vil behandles i maksimalt to år.
Relativ doseintensitet (%)	Median relativ doseintensitet var 99,69 %	Antatt 100 %	
Påfølgende behandling	<p>Ved datakutt hadde 37,9 % av <i>alle pasienter</i> i nivolumab-armen (ITT-populasjonen) mottatt påfølgende behandling:</p> <p>PD-1/CTLA-4 hemmer: 18,4 %</p> <p>BRAF/MEK hemmer: 15,9 %</p>	<p>66,9 % av pasienter som <i>progredierer</i> mottar påfølgende behandling.</p> <p>Fordeling i nivolumab monoterapi-armen:</p> <p>Nivolumab monoterapi: 10,3 %</p>	Påfølgende behandling fra RELATIVITY-047 antas ikke å være representativ for norske forhold. Medisinske fagekspertene angir at ca. 60 - 75 % av pasienter som <i>progredierer</i> antas å være aktuelle for

	Annet: 3,6 %	Nivolumab + relatlimab: 0,4 % Nivolumab + ipilimumab: 12,9 % Ipilimumab: 10,3 % Pembrolizumab: 4,9 % Dabrafenib + Trametinib: 18,8 % Encorafenib + Binimetinib: 9,3 % Ingen behandling: 33,1%	påfølgende behandling. Følgende fordeling antas: Nivolumab monoterapi: 0-15% Nivolumab+ipilimumab: 40-50% Dabrafenib+trametinib: 20-25% Temozolomid: 0-10% Ingen behandling: 25 – 40%
--	--------------	---	---

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Komparator som ligger til grunn i modellen er nivolumab monoterapi.

Behandlingslengden med nivolumab modelleres basert på tid på behandling i RELATIVITY-047 (med Kaplan-Meierdata), men det er lagt inn behandlingsstopp etter to år. Kaplan-Meier (K-M) kurver er vist i Figur 2. I RELATIVITY-047 mottok ca. 23 % av pasientene i komparatorarmen behandling med nivolumab monoterapi i mer enn to år.

I den opprinnelige grunnanalysen til BMS var dosering av komparatoren basert på kroppsvekt. Dette er ikke i tråd med fremgangsmåten i RELATIVITY-047 eller i preparatomtalen for Opdivo, hvor nivolumab monoterapi administreres som fast dose uavhengig av kroppsvekt. BMS rettet dette i en oppdatert modell på forespørsel fra DMP.

I opprinnelig innsendelse var fordelingen av etterfølgende behandling beregnet basert på totalt antall pasienter i behandlingsarmen. Dette førte til et resultat hvor 42,6 % i komparatorarmen fikk etterfølgende behandling i modellen. På forespørsel fra DMP sendte BMS en oppdatert

modell der beregning av fordelingen av etterfølgende behandling er basert på antall pasienter som *progredierer* i hver behandlingsarm. Dette førte til et resultat hvor 66,9 % av pasientene som progredierte i komparatorarmen fikk etterfølgende behandling.

3.5.3 DMPs vurdering

Firmaets komparator i innsendt helseøkonomisk modell, nivolumab monoterapi, samsvarer med den mest aktuelle komparatoren i norsk klinisk praksis, DMP legger derfor denne til grunn i den helseøkonomiske analysen.

Som i intervensjonsarmen, er det ikke konsensus i fagmiljøet om maksimal behandlingstid for immunterapi, men det er mulig at maksimal behandlingstid for de fleste pasienter behandlet med nivolumab vil være to år. I RELATIVITY-047 fikk en andel av pasientene behandling utover to år, og dermed kan de ha oppnådd effekter av forlenget behandling som inkluderes i modellen, uten at kostnadene for denne behandlingstiden blir fanget opp i modellen. For å bevare modellens integritet (intern validitet) velger DMP å ikke inkludere behandlingsstopp etter 2 år i hovedanalysen. I modellen er det mulig å velge mellom K-M-data eller parametrisering med Weibull. Siden K-M-data fra RELATIVITY-047 ikke er komplett, velger DMP å modellere framskrivning av behandlingsvarighet med Weibull funksjon. Usikkerheten som er tilknyttet behandlingsstopp vil belyses i scenarioanalyser.

DMP har bedt de medisinske fagekspertene om å vurdere hva slags etterfølgende behandling som vil være aktuell for norske pasienter etter progresjon på nivolumab monoterapi. De ga innspill på at de fleste som progredierer etter førstelinjebehandling med immunterapi vil motta etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (anslagsvis ca. 60 - 75 %), og at andelen eller type behandling sannsynligvis ikke vil være forskjellig avhengig av hvilken av behandlingene man mottar i første linje. Nærmere beskrivelse av etterfølgende behandling, inkludert andel, fordeling og varighet, finnes i kapittel 3.7.2. Ved å bruke anslagene til de medisinske fagekspertene vil IKER øke med ca. 68 000 kr. For å bevare den interne validiteten, velger DMP å bruke studiedata fra RELATIVITY-047 i hovedanalysen. Påfølgende behandling i tråd med norsk klinisk praksis er belyst i en scenarioanalyse.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BMS, men inkluderer ikke behandlingsstopp etter 2 år i vår hovedanalyse. Behandlingslengde fremskrives med Weibull funksjon.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt i den helseøkonomiske modellen for nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab er basert på resultater for populasjonen med PD-L1 uttrykk under 1 % fra RELATIVITY-047. Sikkerhet og helserelatert livskvalitet er basert på resultater for ITT-populasjonen fra RELATIVITY-047. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Publiserte effektdata fra RELATIVITY-047, hvor nivolumab + relatlimab var sammenlignet med nivolumab monoterapi, er fra en eksplorativ analyse med median oppfølging på 17,78 måneder (15).

Datakutt for analysen av effektdata som er benyttet i modellen, var fra et senere datakutt; 27.10.2022. Median oppfølgingstid var da 25,3 (min, max 0,3 – 51,3) måneder. BMS har levert effektdata fra nok et senere datakutt (oktober 2023) etter forespørsel fra DMP, vist i Tabell 9 og Appendiks 3 (Kaplan-Meier kurver). Data fra denne analysen er ikke inkludert i modellen, men er hensyntatt ved vurdering av framskriving.

Primærendepunktet i RELATIVITY-047 er PFS (basert på BICR) i ITT-populasjonen. OS og ORR i ITT-populasjonen er sekundære endepunkter. Siden denne metodevurderingen angår pasienter med PD-L1 uttrykk under 1 %, vises ikke effektresultater for ITT-populasjonen. Studien var stratifisert for PD-L1 uttrykk. PFS og OS i subgruppen med PD-L1 uttrykk < 1 % er eksplorative endepunkter. Den innsendte helseøkonomiske analysen baserer seg på effektdata fra subgruppen med PD-L1 uttrykk < 1 %, i tråd med godkjent indikasjon, og effektdata fra denne subgruppen gjengis her. Tabell 9 viser en oversikt over effektresultater fra RELATIVITY-047-studien for subpopulasjonen med PD-L1 uttrykk under 1 %.

I den helseøkonomiske modellen inngår utfallsmålene PFS og OS for å etablere relativ effekt. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene i avsnittene under.

Tabell 9. Oversikt over effektresultater fra RELATIVITY-047 i subgruppen med PD-L1 uttrykk under 1 %, datakutt oktober 2023 (kilde: BMS)

	Nivolumab + relatlimab (N=209)	Nivolumab monoterapi (N=212)	HR
Progresjonsfri overlevelse, PFS Median, måneder (95% KI) Andel progresjonsfrie overlevende ved 12 måneder 24 måneder 36 måneder 48 måneder			
Overlevelse, OS Median, måneder (95% KI) Andel i live ved 12 måneder 24 måneder 36 måneder 48 måneder			

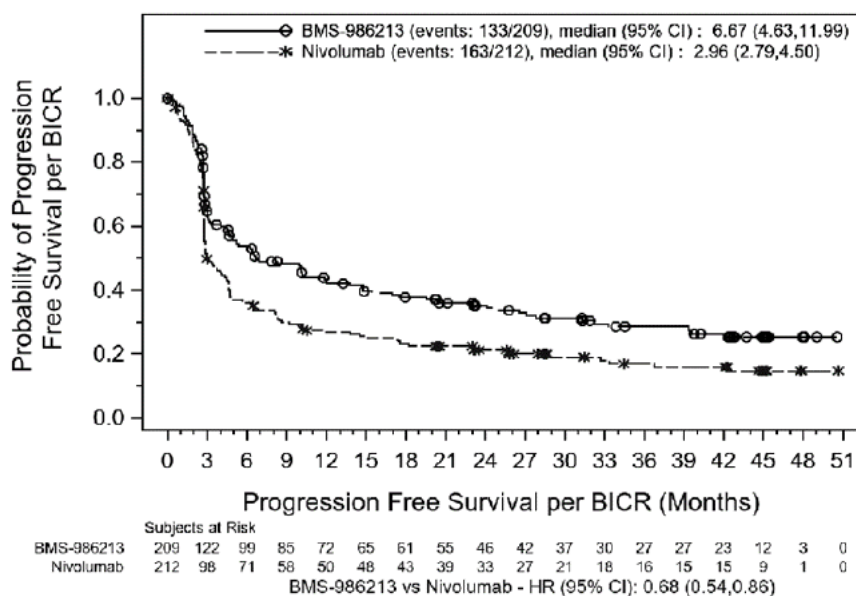
Abbreviations: PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NA: not assessable; CI: confidence interval.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse, PFS

Innsendt klinisk dokumentasjon

Publiserte resultater viser en statistisk signifikant forlengelse av PFS på 3,7 måneder for nivolumab + relatlimab (median 6,7 (95% KI 4,7 – 12,0 måneder)), sammenlignet med nivolumab monoterapi (median 3,0 måneder (95 % KI 2,8 – 4,5)).

Datakutt 27.10.2022 viser omtrent samme PFS-resultater som ved tidligere (publiserte) datakutt: median PFS, vurdert ved BICR for populasjonen med PD-L1 uttrykk < 1%, var 6,67 måneder (95 % KI 4,64 – 11,99) i intervensjonsarmen og 2,96 måneder (95 % KI 2,79 – 4,50) i komparatorarmen. Hasardratio var 0,68 (95 % KI 0,54 – 0,86) (Figur 3). Oppdaterte data med ett års ekstra oppfølgingstid (datakutt oktober 2023) ble levert på forespørsel (Tabell 9 og Appendiks 3).



Figur 3. Kaplan-Meier kurve for PFS i RELATIVITY-047, pasienter med PD-L1 < 1 %, BICR vurdert, datakutt 27.10.2022 (kilde: BMS)

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved datakutt 27.10.2022 hadde 64 % og 77 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en PFS-hendelse (første av progresjon eller død). Tabell 10 viser hvilke undersøkelser BMS har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 10. Framskrivning av PFS i BMS' grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

BMS' analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved «piecewise» modellering med K-M-data de første 3 måneder, og deretter ved bruk av lognormal funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plott. Plott er vist i Appendiks 1.

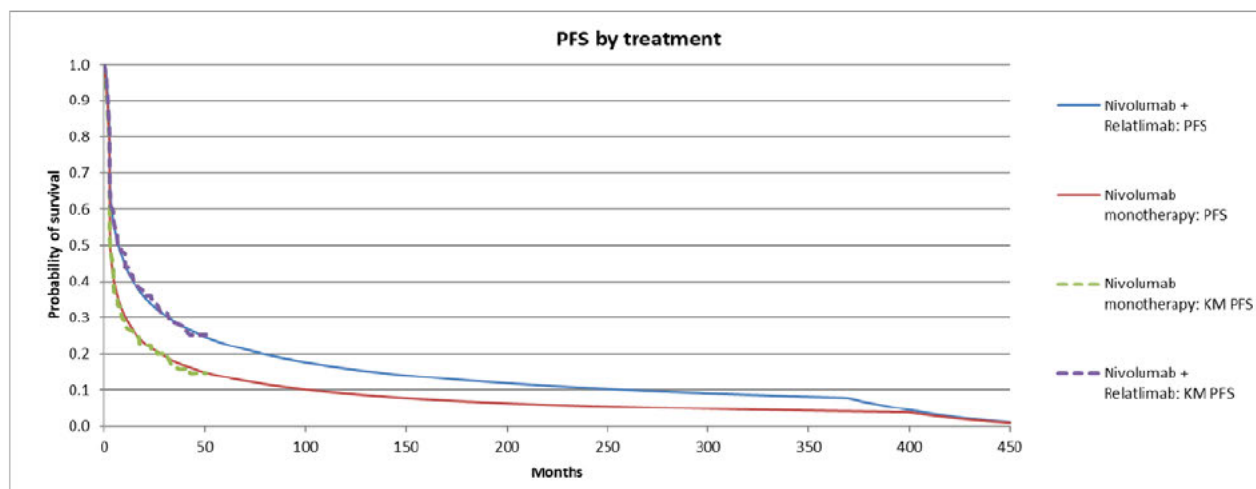
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet gjennom validering mot resultater fra Check-Mate-067, ga grunnlag for kurvevalg.
-----------------------------	--

Framskrivning av PFS ble modellert med parametriske modeller, i tillegg til såkalt «piecewise» tilnærming basert på datakutt 27. oktober 2022. Splinmodellene er inkludert som valg i den helseøkonomiske analysen. Siden splinmodellene ikke viste bedre tilpasning sammenlignet med parametriske modeller, men gir høyere kompleksitet, ble de ikke vurdert som aktuelle av BMS, og omtales ikke videre.

BMS har valgt en piecewise modell for PFS. Dette innebærer bruk av Kaplan-Meier data de første tre månedene, og deretter tilpassede standard parametriske modeller. Begrunnelsen for piecewise modellering oppgis å være, at alle modeller var dårlig tilpasset Kaplan-Meier data de første tre månedene, da begge behandlingsarmene utviser et lignende og bratt fall i denne perioden, før de deretter skiller. BMS forklarer dette med protokolltekniske detaljer, da den første kontrollen i studien ble satt opp 12 uker etter randomisering.

BMS har undersøkt PH-antagelsen for PFS ved statistisk testing og visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer, log-kumulativ hasard plott, samt undersøkt AFT-antagelsen med QQ-plott (Appendiks 1). BMS mener at undersøkelsene i hovedsak demonstrerer at PH-antakelsen holder. Imidlertid peker BMS på at inspeksjon av log-kumulativ hasard plott innledningsvis viser kryssende log-kumulative hasard kurver, noe som tyder på at PH-antakelsen ikke holder i starten. Videre skriver BMS at QQ plot indikerer noe avvik fra AFT-antakelsen. BMS har derfor inkludert både uavhengige og avhengige modeller som valgmuligheter i den innsendte modellen. BMS skriver videre at de har fokusert på avhengig modellerte framskrivninger av PFS i sin innsendelse, for å best mulig reflektere likheten mellom de to behandlingsarmene, da begge er immunterapier med lignende virkemekanismer, og fordi antakelsen om PH ikke kan forkastes.

BMS valgte en piecewise tilnærming med Kaplan-Meier data frem til tre måneder, og deretter avhengig log-normal modellering for PFS i sin grunnanalyse (Figur 4). BMS mener at også Gompertz gir sannsynlige langtidsestimater, men med en sterkere platåfase. Gompertz er derfor inkludert i en scenarioanalyse.



Figur 4. Framskrivning brukt i BMS' grunnanalyse for PFS: KM + avhengig lognormal hale for nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi

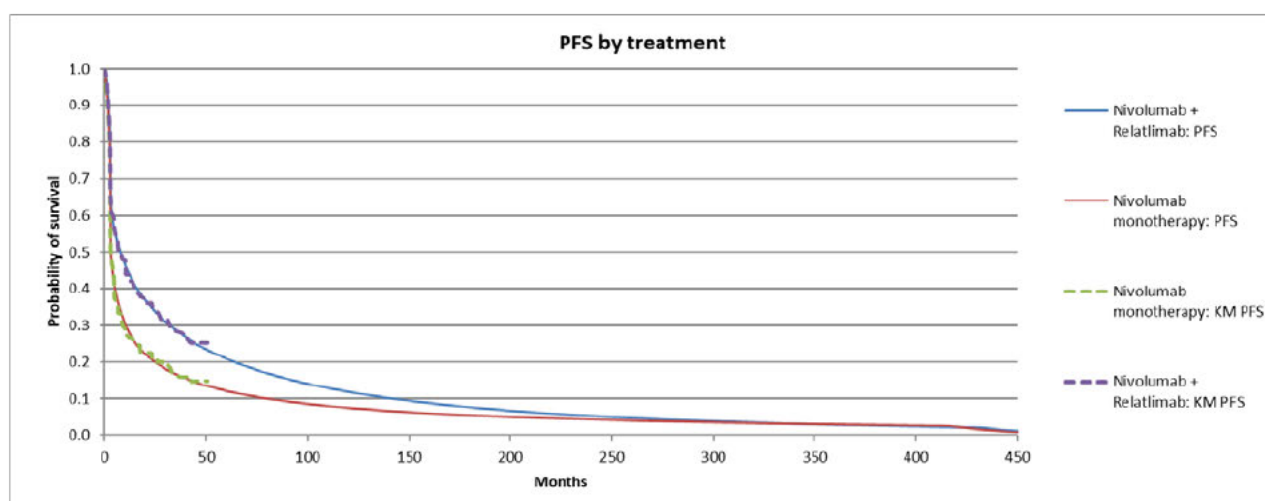
DMPs vurdering

BMS har levert en modell hvor der er mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, og også med og uten piecewise tilnærming. Dette er en styrke. DMP er enig med BMS i at piecewise tilnærming med bruk av K-M data frem til 3 måneder, og parametriske modeller deretter, gir bedre kurvetilpasning, og velger derfor, i likhet med BMS, dette. DMP er enig med BMS i at statistiske tester ikke forkaster PH-antakelsen, men mener at det også er argumenter for at PH for PFS ikke skal legges til grunn ved framskrivning av PFS. Log-kumulative hasardplott viser tidlig krysning av linjene, som også påpekt av BMS, noe som taler mot PH. I tillegg mener DMP at det kan ses en tendens til konvergering av linjene, noe som også taler mot PH. K-M data fra RELATIVITY-047 viser også tendens til konvergering av kurvene, og avhengig modellering av PFS-kurvene fanger ikke opp denne tendensen. QQ plot viser noe avvik fra AFT-antakelsen (Appendiks 1). DMP mener videre at PH/AFT for PFS i et livsperspektiv er en sterk antagelse, gitt at tilgjengelige data fra RELATIVITY-047 foreløpig er begrenset i forhold til dette. Avhengig modellering av behandlingsarmene begrenser valg av funksjonsformer og derfor valgmulighetene i modellen. Av disse grunnene velger DMP å modellere behandlingsarmene uavhengig av hverandre for PFS.

Ved uavhengig modellering av PFS-kurven for nivolumab-armen, viser lognormal modellen best statistisk og visuell tilpasning til dataene i RELATIVITY-047 i form av AIC og BIC. Loglogistisk og Generalisert Gamma viser også god tilpasning i form av små numeriske forskjeller i AIC/BIC og god visuell tilpasning. Gompertz viser intermedier tilpasning, mens de andre parametriske

modellene (Weibull, Gamma, Eksponentiell) skiller seg ved noe dårligere tilpasning, og er vurdert som mindre relevante (Appendiks 1). De tre best tilpassede kurvevalgene gir nokså like langtidsestimater, og gir også resultater som viser plausible PFS-estimer sammenlignet med nivolumab-armen i Check-Mate 067. DMP velger å bruke KM opp til 3 måneder og fremskrive PFS for nivolumab-armen med lognormal modell (en piecewise tilnærming).

For modellering av PFS-kurven for nivolumab + relatlimab-armen, viser de fleste parametriske framskrivningsmodellene nokså lik statistisk tilpasning til studiedataene i form av AIC og BIC, og nokså lik visuell tilpasning (Appendiks 1). Unntak er Gompertz og eksponentielle modeller, som ikke har like god statistisk tilpasning. Weibull viser best statistisk tilpasning men gir, i likhet med Gamma, kurver som krysser framskrivningskurven for nivolumab monoterapi etter 15-20 år (avhengig av kurvevalg), og disse er dermed ikke helt biologisk plausible. Loglogistisk viser omtrent lik statistisk tilpasning til studiedata som Weibull, men denne gir, i likhet med lognormal, mer optimistiske men etter DMPs mening mindre sannsynlige framskrivninger av PFS sett i sammenheng med aktuelle framskrivningskurver for nivolumab monoterapi. Dette tatt i betraktning at log kumulativ hasard plott viser en tendens mot konvergering av kurvene mot slutten, noe som også kan anes fra K-M data. Tilgjengelige data fra RELATIVITY-047 viser en svak tendens til konvergering av PFS-kurvene. Generalisert Gamma gir sammen med lognormal modell i nivolumab monoterapi-armen framskrivningskurver for PFS som virker å være biologisk plausible, og viser denne tendensen til konvergering av PFS-kurvene.



Figur 5. PFS framskrivning i DMPs hovedanalyse: KM+uavhengig framskrivning med lognormal i komparatorarmen og generalisert gamma i intervensjonsarmen

Endring fra avhengig til uavhengig modellering for framskrivning av PFS, og fra lognormal til generalisert gamma funksjonsform i nivolumab + relatlimab-armen, fører til en øking i IKER på omtrent 13 000 NOK fra BMS' grunnanalyse.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP godtar ikke BMS' antakelse om proporsjonal hasard, og velger uavhengig framskrivning av behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen. DMP velger, i likhet med BMS, en piecewise tilnærming med KM brukt opp til 3 måneder etterfulgt av en lognormal parametrisert hale for nivolumab monoterapi, og en generalisert gamma hale for nivolumab + relatlimab.

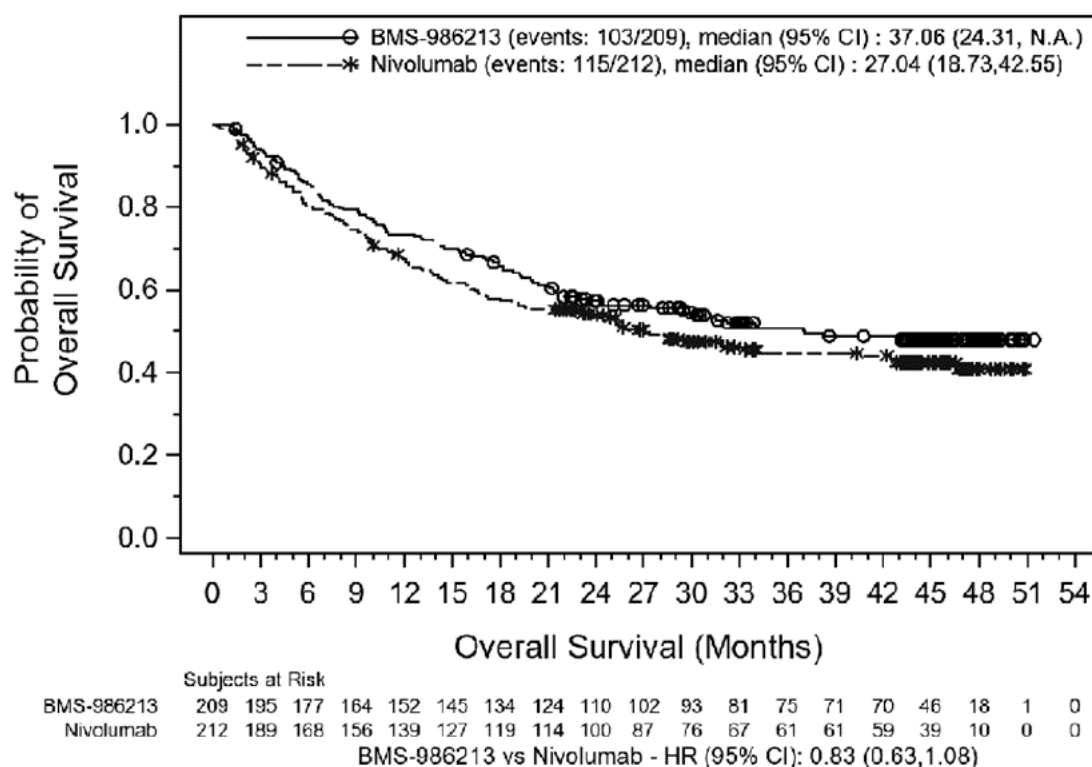
3.6.1.2 Totaloverlevelse, OS

Innsendt klinisk dokumentasjon

Publiserte OS-data var ikke modne, og viste ikke statistisk signifikant forbedring av overlevelse med nivolumab + relatlimab (median OS ikke nådd for nivolumab + relatlimab, og 27,0 (95 % KI 17,1 – ikke nådd) måneder for nivolumab), HR 0,78 (95% KI 0,59 – 1,04).

Ved datakutt 27.10.2022 var median totaloverlevelse 37,06 måneder (95% KI: 24,31 - ikke estimerbart) i intervensjonsarmen og 27,04 måneder (95% KI: 18,73 - 42,55) i kontrollarmen. Hasardratio var: 0,83 (95% KI: 0,63-1,08), og viste ikke statistisk signifikant forbedring av overlevelse (Figur 6).

Data fra et senere datakutt i oktober 2023 var konsistent med datakutt fra oktober 2022, HR var [redacted] (95 % KI: [redacted]) se Figur 29 (appendiks 3). Andelen i live i de to behandlingsarmene ved ulike tidspunkt vises i Tabell 9.



Figur 6. Kaplan-Meier kurve for OS i RELATIVITY-047, pasienter med PD-L1 < 1 %. Datakutt 27.10.2022 (kilde: BMS)

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

I RELATIVITY-047 var andelen døde 45,6 % i nivolumab + relatlimab-armen, og 51,5 % i nivolumab monoterapi- armen ved datakutt 22. oktober 2022. DMP har anmodet BMS om at data fra oppdatert datakutt i oktober 2023 inkorporeres i den helseøkonomiske modellen, men BMS har ikke levert dette. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser BMS har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

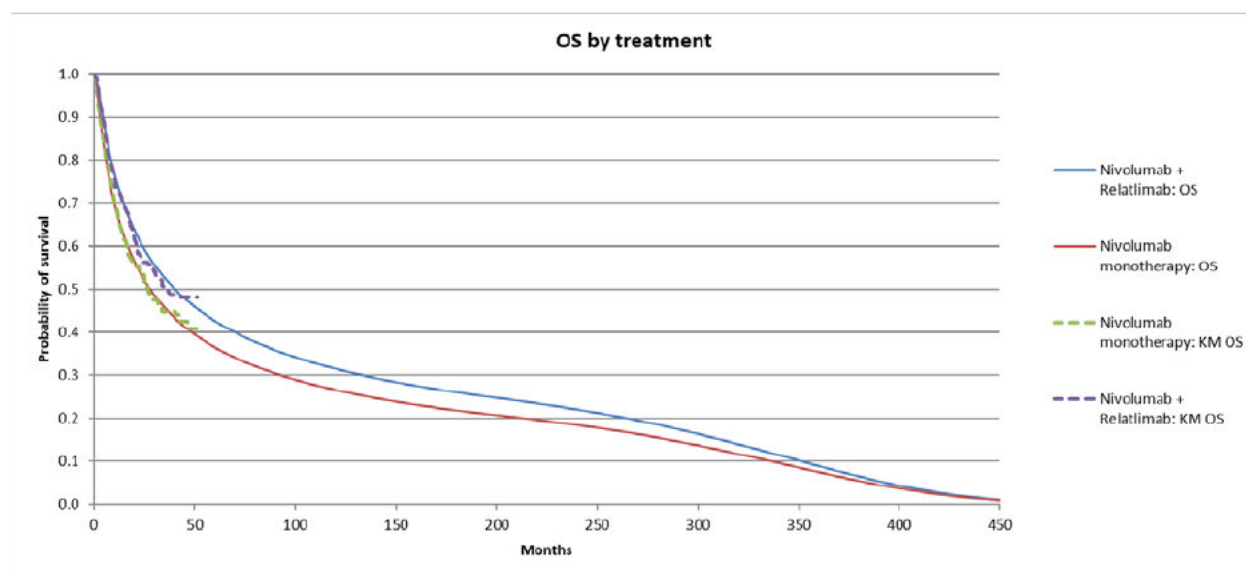
Tabell 11. Framskrivning av OS i BMS' grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

BMS' analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av K-M-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	

Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott, Grambsch-Therneau test og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet ved sammenligning med eksterne kliniske data fra Check-Mate-067, ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

BMS har undersøkt PH-antagelsen for OS ved statistisk testing og visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer, log-kumulativt hasard plott, samt undersøkt AFT-antagelsen med QQ-plott. Grambsch-Therneau testen viste ikke-signifikant resultat ($p=0,34$). BMS mener at dette, samt inspeksjon av log-kumulativt hasard plott og Schoenfeld residualer, demonstrerer at PH-antakelsen holder, og at QQ plot indikerer at AFT antakelsen holder. Basert på antagelse om proporsjonal effekt, og at behandlingen i begge studiearmene er immunterapier med lignende virkningsmekanismer, mener BMS at modeller som fremskriver kurvene avhengig av hverandre er mest passende, og har valgt å kun presentere resultater fra avhengige analyser. BMS har tilpasset både standard parametriske modeller og ulike splinemodeller til studiedata, og har vurdert statistisk tilpasning samt klinisk plausibilitet mot Check-Mate-067-data for disse. BMS skriver at splinemodellene viste god statistisk tilpasning til K-M data fra RELATIVITY-047, men at sammenligning av splinemodeller med overlevelsessannsynligheter fra Check-Mate-067 ikke ga noen forbedring over generalisert gamma og Gompertz, men med økt kompleksitet. De valgte derfor å ikke vurdere splinemodellene videre.

BMS har validert de ulike modellene opp mot overlevelsesdata fra Check-Mate-067, samt indikatorer for statistisk tilpasning (AIC og BIC). Av standard parametriske kurvevalg, viste generalisert gamma modell best tilpasning (Appendiks 1). BMS mener at modellen som best beskriver det observerte mønsteret med en platåfase i nivolumab-armen, er Gompertz-modellen. BMS har valgt avhengig generalisert gamma i sin grunnanalyse for ekstrapolering av OS (Figur 7). Siden denne ikke fullt ut fanger den forventede platåfasen, er Gompertz inkludert som scenarioanalyse.



Figur 7. OS framskrivning i grunnanalyse til BMS; avhengig generalisert gamma

DMPs vurdering

OS data fra RELATIVITY-047 er delvis modne, og median OS er nådd i begge armer. Ved datakutt for oppdaterte data (oktober 2023) var [redacted] av OS-hendelser inntruffet ($n = [redacted]$). HR var ikke statistisk signifikant ved oppdatert datakutt. BMS har ikke inkludert oppdaterte data i den helseøkonomiske modellen. Kliniske data tyder på en beskjeden effekt av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi (HR på [redacted] og absolutt risikoreduksjon omtrent [redacted] etter to år).

Modellen som BMS har levert gjør det mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, og dette er en styrke. BMS har forutsatt proporsjonal hasard (PH) mellom behandlingsarmene, og har derfor benyttet avhengig modellering i sine framskrivninger av OS. DMP er enig med BMS i at noen av de spesifikke undersøkelsene av data kan vurderes å understøtte antakelsen om PH (Appendiks 1). Det er imidlertid andre argumenter som taler mot en slik fremgangsmåte: Avhengig modellering av OS er en svært sterk antagelse som også begrenser valg av funksjonsformer og således valgmulighetene i modellen. Sett i et livstidsperspektiv, er det foreløpig begrenset med kliniske data tilgjengelig for å underbygge antakelsen om PH. Det bemerkes at tendensen til konvergering av K-M kurvene som foreløpig kan

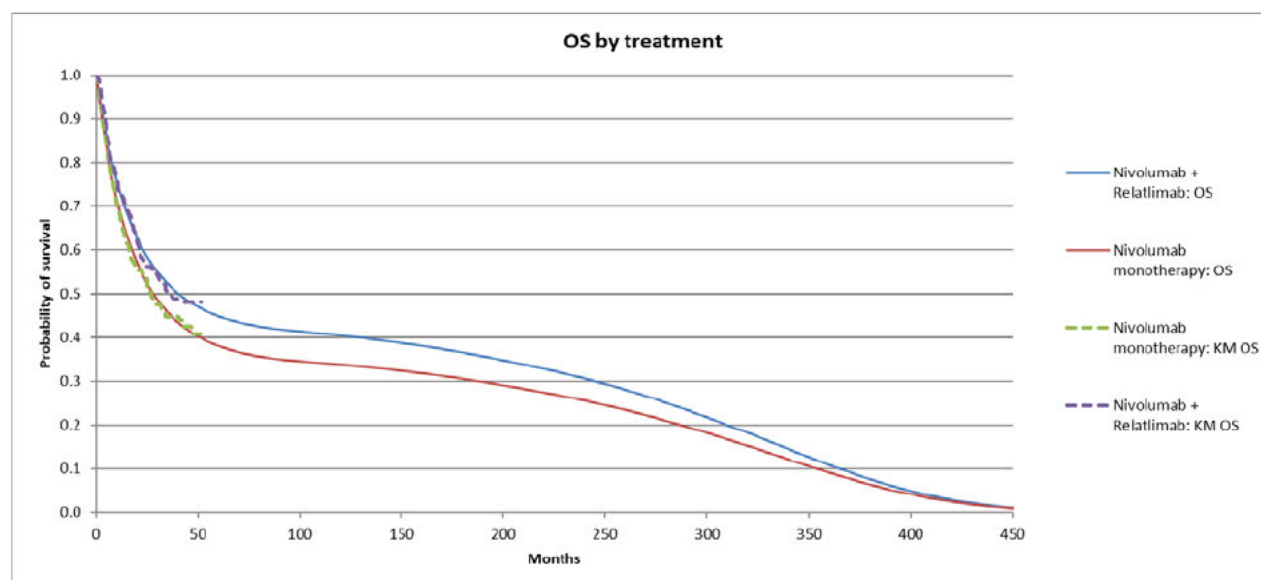
ses på PFS, muligens vil kunne bety konvergering også av OS-kurvene, men med en forsinkelse i tid som ennå ikke er oppnådd i RELATIVITY-047. Ingen av de avhengige modellvalgene gir kurver som viser konvergeringstendens innenfor et realistisk tidsvindu. Begge behandlingsarmene inneholder nivolumab, men virkningsmekanismen og forståelsen for effekten av relatlimab sammen med nivolumab er fortsatt stort sett ukjent (15). Konsistens med tidligere metodevurdering av nivolumab + ipilimumab (ID2015_053/ ID2016_092) hvor det også var brukt uavhengig modellering mot samme komparator taler for uavhengig modellering.

DMP støtter seg til BMS' vurdering om at splinemodellene som er inkludert i den helseøkonomiske analysen, ikke bidrar til bedre framskrivning av OS, men gir økt kompleksitet. DMP har derfor ikke beskrevet splinemodellene videre i denne rapporten. Forankring av forventet langtidseffekt i nivolumab monoterapi-armen fra RELATIVITY-047, gir et godt utgangspunkt for vurdering av de ulike parametriske framskrivningsmodellene, siden kliniske data med relativt lang oppfølgingstid med nivolumab monoterapi er tilgjengelig fra Check-Mate-067, hvor en relativt lik studiepopulasjon var inkludert. Av de parametriske modellene, mener DMP i likhet med BMS, at Gompertz-modellen er den som best fanger den forventede platåfasen i overlevelse med nivolumab monoterapi. Oppdaterte data fra RELATIVITY-047 med ett års ekstra oppfølgingstid, viser samme platå-tendens i nivolumab-armen. DMP mener at alle andre potensielle kurvevalg underestimerer nivolumab monoterapi-armen i et lengre tidsperspektiv. Gompertz kurvevalg viser i tillegg god statistisk og visuell tilpasning til Kaplan-Meier data og smoothed hasard-plott (Appendiks 1). DMP velger derfor Gompertz som modell for framskrivning av nivolumab monoterapi-armen. Valg av framskrivningsmodeller ble også validert mot oppdaterte data fra RELATIVITY-047 med datakutt oktober 2023.

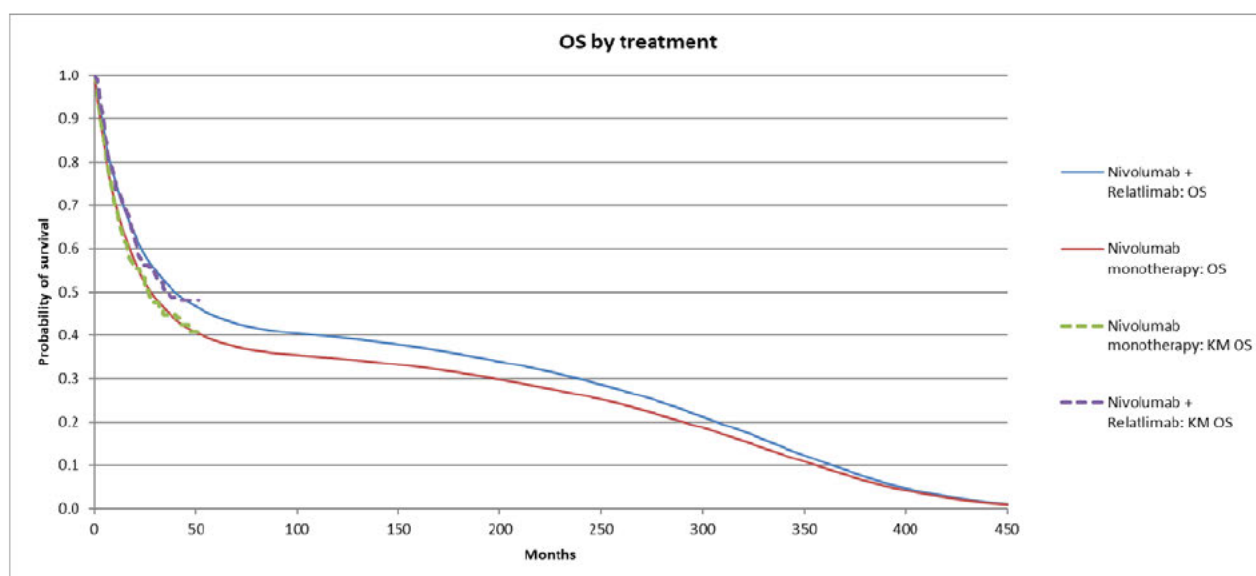
Når det gjelder alternativer for framskrivning av intervensjonsarmen med nivolumab + relatlimab, er det kun to av de parametriske modellalternativene som gir realistiske kurver i et lengre tidsperspektiv: generalisert gamma og Gompertz. Alle de andre parametriske modellene gir kurver som krysser kontrollarmen, noe som ikke uten videre er biologisk plausibelt når nivolumab inngår i begge behandlingsarmer. Generalisert gamma gir en mer pessimistisk framskrivning av effekten til nivolumab + relatlimab. Etter 10-15 år er det ikke lengre høyere sannsynlighet for overlevelse i intervensjonsarmen sammenlignet med nivolumab monoterapi med generalisert gamma som valg av framskrivning i intervensjonsarmen (kurvene konvergerer her). Virkningsmekanismen til relatlimab sammen med nivolumab er fortsatt stort sett ukjent, og kliniske data fra RELATIVITY-047 viser foreløpig en beskjeden og ikke-statistisk signifikant overlevelsesfordel av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi. Denne

usikkerheten taler for en mer konservativ framskrivning av overlevelsesfordelene med nivolumab + relatlimab. Det påpekes at tendensen til konvergering av PFS-kurvene som kan ses av K-M kurvene, vil kunne bety at OS-kurvene vil konvergere i et lengre tidsperspektiv. Imidlertid innebærer modellering med generalisert gamma i intervensjonsarmen og Gompertz i kontrollarmen høyere hasardrate etter 5-10 år i intervensjonsarmen, noe som ikke er åpenbart sannsynlig når nivolumab inngår i begge behandlingsarmene, og påfølgende behandling antas å være lik i begge armer. Gompertz *smoothed hazards* viser noe bedre visuell tilpasning av studiedata sammenlignet med generalisert gamma (Appendiks 1). Den ene medisinske fageksperten som DMP har diskutert med, mener at en mer pessimistisk framskrivning med generalisert gamma kan være klinisk plausibel, mens en annen tror kanskje at den mer optimistiske framskrivningen, med Gompertz i begge armer, gir en mer realistisk prediksjon av langtidsoverlevelse. Alle presiserer at det er vanskelig å spå om effekten i et langtidsperspektiv.

DMP velger framskrivning med Gompertz i begge armer i vår hovedanalyse. Siden det finnes argumenter både for og mot å anta PH, velger DMP å vekte modellering med uavhengig og avhengig tilpasning av kurvene. Valg av uavhengig eller avhengig modellering med Gompertz har stor betydning for IKER, som øker med om lag 600 000 NOK ved uavhengig modellering. Den mer pessimistiske framskrivningen med Gompertz + generalisert gamma er inkludert i en scenarioanalyse.



Figur 8. OS framskrivning i DMPs hovedanalyse 1 (50% vekt): avhengig modellering med Gompertz i begge armer



Figur 9. OS framskrivning i DMPs hovedanalyse 2 (50% vekt): uavhengig modellering med Gompertz i begge armer

Endringene i framskrivningsvalg for OS som DMP har foretatt har noe innvirkning på IKER, som reduseres med ca. 90 000 NOK sammenlignet med BMS' grunnanalyse (Tabell 22).

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

Fordi antakelsen om proporsjonal hasard er usikker, velger DMP å vekte framskrivning 50% - 50% med avhengig og uavhengig modellering av behandlingsarmene. DMP endrer framskrivning av OS-data fra generalisert gamma til Gompertz i begge armene fordi Gompertz gir best tilpasning av nivolumab monoterapi-armen til K-M-data fra Check-Mate-067, og er også et rimelig valg for armen med nivolumab + relatlimab.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskede medisinske hendelser er rapportert for populasjonen som mottok behandling i RELATIVITY-047. Det ble ikke observert gjennomgående forskjeller i bivirkningsprofilen mellom PD-L1 subgrupper (10 % og 1 % grense) i studien (15).

Bivirkningsprofilen til nivolumab + relatlimab er, i likhet med andre immun-sjekkpunkthemmere som brukes i behandling av melanom, forbundet med immunrelaterte bivirkninger. Det var ikke påfallende forskjeller i insidens eller varighet av immunrelaterte hendelser mellom behandlingsarmene i studien, og det ble ikke identifisert nye sikkerhetssignaler.

Som ventet, var kombinasjonsbehandling med nivolumab + relatlimab mer toksisk enn nivolumab monoterapi. I RELATIVITY-047 ble grad 3-4 behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos 18,9 % av pasientene med nivolumab + relatlimab, mot 9,7 % av pasientene med nivolumab monoterapi. Omtrent 15 % av pasientene avsluttet behandling med nivolumab + relatlimab grunnet bivirkninger, mot omtrent 7 % for nivolumab monoterapi. Dødsfall på grunn av bivirkninger i RELATIVITY-047 var omtrent likt fordelt mellom behandlingsarmene: 0,8 % (3 pasienter) døde av bivirkninger av nivolumab + relatlimab, tilsvarende 0,6 % (2 pasienter) av nivolumab monoterapi. (15)

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene i RELATIVITY-047 for henholdsvis nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi var kløe (23,4 % vs. 15,9 %); fatigue (23,1% vs. 12,8 %), hudutslett (15,5% vs. 12,0 %), leddsmerter (14,4% vs. 7,2 %), hypotyreoidisme (14,4% vs. 12,0 %), diaré (13,5% vs. 9,2 %), og vitiligo (10,4% vs. 9,7 %). De fleste bivirkninger var lavgradige. For ytterligere informasjon, se Tabell 26 (appendiks 3) og (20).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer behandlingsrelaterte uønskede hendelser fra RELATIVITY-047. Bare uønskede hendelser av grad 3-4 er tatt med i modellen, og bare for de bivirkninger hvor rapportert frekvens var > 5 % (alle grader).

BMS har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. BMS har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.4.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til nivolumab + relatlimab er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og

komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Behandling med nivolumab + relatlimab gir noe mer bivirkninger enn nivolumab monoterapi. I RELATIVITY-047 ga kombinasjonsbehandling bivirkninger i de samme organsystemer som ved monoterapi, men med høyere frekvens. BMS har ikke inkludert alle grad 3-4 bivirkninger som ble observert i RELATIVITY-047, men har inkludert grad 3 og grad 4 hendelser i modellen for de bivirkninger hvor rapportert frekvens var > 5 % (alle grader). I modellen regnes det med at totalt 7,8 % av pasientene i intervensjonsarmen får grad 3-4 bivirkninger, mot 18,9 % i RELATIVITY-047. DMP mener at bivirkninger dermed trolig ikke er fanget opp i tilstrekkelig grad i modellen. I den økonomiske analysen har bivirkninger imidlertid ikke stor betydning for resultatene.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som BMS med hensyn til hvordan bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

3.6.3 Livskvalitet

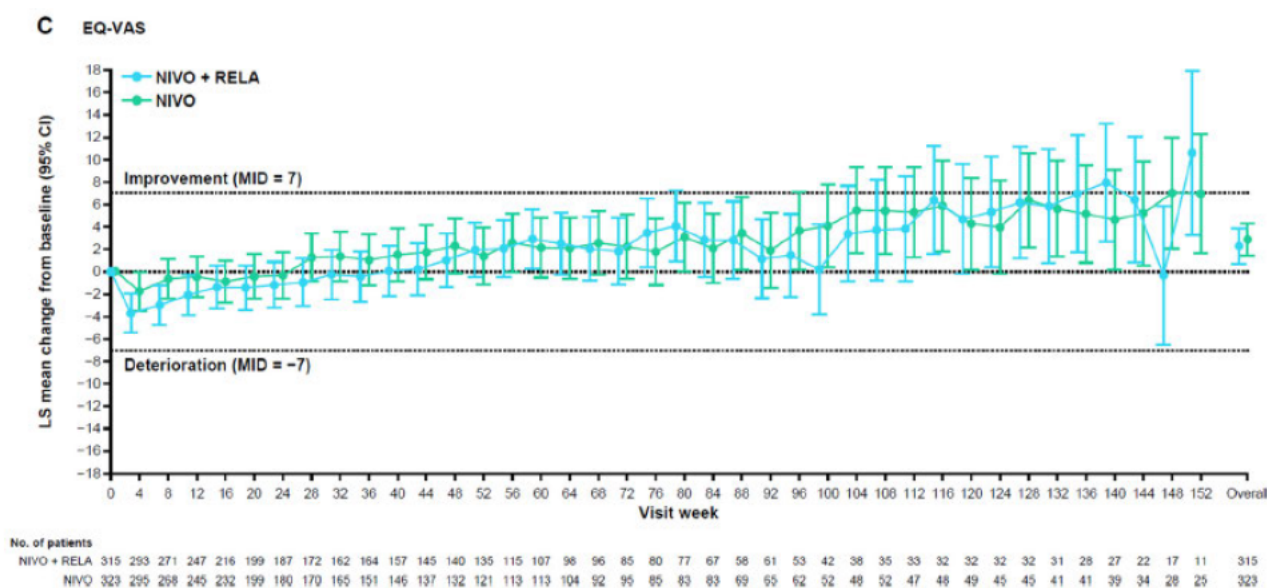
Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i RELATIVITY-047-studien ved bruk av det kreftspesifikke instrumentet Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M) og det generiske instrumentet EQ-5D-3L. Pasientene i begge studiearmene svarte på EQ-5D-3L hver fjerde uke opp til uke 220 og på 17 oppfølgingsvisitter.

For FACT-M målingene var det ingen forskjeller av klinisk betydning i gjennomsnittsskåren mellom begge gruppene: nivolumab + relatlimab 135,61 (SD: 24,1) vs. nivolumab monoterapi 136,4 (SD: 22,9). I løpet av behandlingen forble resultatene på FACT-M-underkategoriene stabile, da

endringene fra baseline ikke nådde klinisk meningsfulle terskler. Den opplevde behandlingstoleransen til nivolumab + relatlimab var lignende som for nivolumab monoterapi, med en lav andel av pasienter som rapporterte å være "svært plaget av bivirkninger av behandlingen". På samme måte ble det ikke observert noen klinisk meningsfulle forskjeller (+/- 7 poeng) for gjennomsnittsskåren på EQ-5D VAS mellom behandlingsgruppene: nivolumab + relatlimab vs. nivolumab monoterapi. Både nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi opprettholdt VAS-skårene ved baseline gjennom hele studiebehandlingsfasen (se Figur 13).



Figur 10: Gjennomsnitt forskjell fra baseline EQ-VAS indeks score per behandlingssyklus (kilde: BMS)

Svar fra FACT-M kan imidlertid ikke brukes direkte til å beregne QALYs (quality-adjusted life years). Derfor omtaler resten av kapitlet hovedsakelig EQ-5D data.

Innsendt helseøkonomisk modell

BMS beregnet nyttevekter basert på ITT-populasjonen i RELATIVITY-047-studien (datakutt oktober 2022), uavhengig av PD-L1 uttrykk. Alle pasientene i ITT populasjonen som hadde en EQ-5D-3L måling ved baseline i tillegg til minst en måling senere i studieperioden, ble inkludert i studiepopulasjonen for måling av livskvalitet (EQ-5D-3L populasjonen). Svarene ble konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen (23) Noen av besvarelsene manglet en EQ-5D-3L komponent slik at 354 pasienter i nivolumab + relatlimab armen og 357 pasienter i nivolumab monoterapi armen (99,6 % av totalt antall pasienter i studien), totalt 11 510 observasjoner, ble til slutt inkludert i livskvalitetssanalysen (regresjonsmodell).

BMS har levert to sett av nyttevekter basert på 1) tid-til-død-tilnærmingen og 2) progresjonsbaserte helsetilstander. Progresjonsbaserte helsetilstander er stadiebaserte helsetilstander som følger stadiene i den helseøkonomiske modellen. BMS har levert nyttevekter målt fra to stadier; progrediert og progresjonsfri.

BMS grunnanalyse: Tid-til-død-tilnærming

BMS har benyttet en tid-til-død-tilnærming i sin grunnanalyse. Tid-til-død-tilnærmingen er ment å reflektere reduksjonen i kreftpasienters helse relaterte livskvalitet etter hvert som de nærmer seg døden (24, 25). I denne tilnærmingen benyttes det flere tidsbaserte helsetilstander. Dermed har tilnærmingen potensiale til å gjenspeile pasienters livskvalitet i sykdomsforløpet mer nøyaktig. I RELATIVITY-047-studien hadde 218 av 421 pasienter i ITT-populasjonen kjent dødsdato. I tillegg, hadde 2 124 av 11 510 5Q-5D målinger ukjent dødsdato (18,5 %) og kunne ikke brukes til å beregne tid-til-død-nyttevekter. Tabell 14 oppsummerer hvor mange målinger og personer tid-til-død-nyttevekter er basert på.

Tabell 12: Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for tid-til-død-nyttevekter (kilde: BMS)

Tid-til-død (uker)	Antall observasjoner	Antall pasienter
>52	8 069	524
27–52	684	200
5–26	584	251
≤4	49	48
Ukjent	2 124	281

BMS leverte resultater fra en lineær *mixed effects* modell som inkluderte indikatorer for tid-til-død, fordelt på 4 grupper (>52 uker, 27-52 uker, 5-26 uker og ≤4 uker fra døden) og behandlingsstatus (av eller på behandling). Behandlingseffekten var ikke statistisk signifikant, og

derfor ikke inkludert i *mixed effects* modellen. Modellen skiller dermed ikke mellom livskvaliteten til pasientene som mottar intervensjons- eller komparatorbehandlingen, og resulterer i samlede nyttevekter for begge armer. Tid til død-nyttevekter fra den lineære *mixed effects* modellen som BMS brukte i den helseøkonomiske modellen er oppsummert i Tabell 13.

Tabell 13: Oversikt over «tid-til-død»-nyttevekter som benyttes av BMS i sin grunnanalyse

	>52 weeks to death	27-52 weeks to death	5-26 weeks to death	≤4 weeks to death
Utility value, mean (SE)	0.800 (0.002)	0.760 (0.010)	0.64 (0.015)	0.33 (0.073)

Abbreviations: TD, time to death; EQ-5D-3L, Euroqol 5-dimension 3-level; ITT, Intention to treat; SE, standard error

Nyttevekter basert på progresjonsbaserte helsetilstander:

BMS har levert progresjonsbaserte nyttevekter som et alternativ i modellen. Progresjonsbaserte nyttevekter er stadiebaserte nyttevekter for de helsetilstandene som benyttes i den helseøkonomiske modellen. Progresjonsbaserte nyttevekter er livskvalitetsdata som varierer med pasientens sykdomsprogresjon. Forskjellige nyttevekter er knyttet til det å være i progresjonsfri eller i progrediert tilstand, i tråd med de ulike stadiene i modellen (PFS, PD og død). Tabell 15 oppsummerer hvor mange målinger og personer progresjonsbaserte nyttevekter er basert på.

Tabell 14: Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for progresjonsbaserte nyttevekter (kilde: BMS)

Progresjonsstatus	Antall observasjoner	Antall pasienter
Progresjonsfri	8807	711
Progresjon	2703	326

BMS har beregnet progresjonsbaserte nyttevekter basert på en lineær blandet effekt modell som inkluderte indikatorer for helsetilstand (PFS eller PD) og behandlingsstatus (på eller av).

Behandlingseffekt variabelen var ikke statistisk signifikant. Blandet effekt modellen skiller ikke mellom livskvaliteten til pasientene som mottar intervensjons- eller komparatorbehandlingen og

resulterer i samlede nyttevekter. Progresjonsbaserte nyttevekter per helsetilstand fra den lineære blandet effekt modellen som BMS leverte er oppsummert i Tabell 15.

Tabell 15: Oversikt over progresjonsbaserte nyttevekter som levert av BMS

Health state	Mean utility (SE)	Reference
PF	0.77 (0.008)	RELATIVITY-047, utility analysis
PD	0.74 (0.008)	
Death	0 (-)	Assumption

Abbreviations: PD, progressed disease; ITT, Intention to treat; PF, progression-free; SE, standard error.

BMS mener at progresjonstidspunktet ikke fanger opp den faktiske effekten av sykdomsprogresjon fordi forskjellen mellom nyttevektene for progresjonsfri og progredierende pasienter er relativt liten. Dette er også en grunn til at BMS bruker nyttevekter basert på tid til død.

BMS har utforsket flere modeller hvor kombinasjoner av følgende variabler har blitt testet: helsetilstand, behandlingsarm, behandlingsstatus, helsetilstand*behandlingsarm, behandlingsarm*behandlingsstatus, pasientkarakteristika ved baseline (alder, kjønn, sykdomsstatus, LAG-3 og ECOG). Resultatene for PFS- og PD-nyttevekter er konsistente på tvers av regresjonsmodellene. Unntak er regresjonsmodellen med pasientkarakteristika ved baseline (PFS-nyttevekt er 0,68 og PD-nyttevekt er 0,67). Resultater fra regresjonsmodellen med kun helsetilstand presenteres i Appendiks 2.

Bivirkninger

BMS inkluderte nyttetap som følge av uønskede hendelser i analysen. BMS anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har BMS multiplisert forekomsten av bivirkninger i hver behandlingsarm (se 3.6.2 for en nærmere beskrivelse) med det estimerte nyttetapet fra bivirkninger av grad 3+. Verdier for nyttetap som følge av uønskede hendelser er hentet fra litteraturen (Tabell 17).

Tabell 16: Nyttetap grad 3/4 av uønskede hendelser inkludert i DMPs hovedanalyse (Kilde: BMS)

Adverse Event	Disutility value	Source
Pruritus	-0.146	Assumed same as rash
Fatigue	-0.288	Nafees 2017 (26)
Rash	-0.146	
Diarrhoea	-0.216	
Arthralgia	-0.288	Assumed same as fatigue
Asthenia	-0.288	
Alanine aminotransferase increased	0.000	Attard 2014 (27)
Aspartate aminotransferase increased	0.000	Assumed same as alanine aminotransferase increased
Myalgia	-0.288	Assumed same as fatigue
Infusion related reaction	-0.146	Assumed same as rash

Det totale tapte QALYs som engangshendelse per behandlingsarm, uavhengig av tilnærming for beregning av nyttevekter, er 0,0123 i intervensjonsarmen og 0,0061 i komparatorarmen.

DMPs vurdering

DMP etterspurte ytterligere dokumentasjon for nyttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen. Dette gjaldt spesielt dokumentasjon knyttet til utvalgsstørrelsen, samt spørsmål forbundet med regresjonsmodellene.

DMP mener det er positivt at BMS har samlet inn livskvalitetsdata med flere pasientrapporterte utfallsmål i RELATIVITY-047-studien. Sentralt for vurdering av kostnadseffektivitet er livskvalitetsdata samlet inn med det generiske, preferansebaserte instrumentet EQ-5D som kan konverteres til QALYs.

EQ-5D dataene er ikke selektert for populasjonen med PD-L1 uttrykk < 1 %. Dermed er livskvalitetsdata inkludert fra en bredere populasjon enn PD-L1 < 1 % populasjonen, som skal vurderes i denne metodevurderingen. BMS mener at PD-L1 uttrykk ikke er en avgjørende faktor i

beregningen av nyttevekter og at det er ønskelig med en større utvalgsstørrelse, representert ved ITT-populasjonen. DMP aksepterer bruk av EQ-5D dataene fra hele ITT-populasjonen.

BMS har ikke aldersjustert i tråd med DMPs retningslinjer, og DMP oppdaget en feil i aldersjusteringen av nyttevektene i modellen: aldersjusteringsindeksen økte etter syklus 32 og reduserte seg igjen etter syklus 162. DMP har rettet feilen og har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning basert på Stavem et al. (2018) for korrekt aldersjustering av nyttevektene.

DMP aksepterer hvordan QALY-tapet relatert til bivirkninger er modellert i den helseøkonomiske modellen.

DMP anerkjenner fordelene ved bruk av tid-til-død-tilnærmingen for å beregne nyttevekter i grunnanalyse til BMS, men ser også ulemper: Tid til død-nyttevektene er basert på et mindre utvalg enn progresjonsbaserte nyttevekter, siden spørreskjemaer som ble målt innenfor 52 uker fra OS-sensurering ble avvist fra analysesettet grunnet uviss tid-til-død-kategori. Beregningen av progresjonsbaserte nyttevekter ble gjort med 2 124 flere observasjoner enn beregningen av tid til død-nyttevekter. Dette kan gi dårligere prediksjon av tid til død-nyttevekter på grunn av et lavere utvalg, spesielt i de gruppene som er nærmest døden, der antall observasjoner/pasienter som har fullført EQ-5D-spørreskjema i utgangspunktet er lavt (se Tabell 14). BMS har videre ikke tilstrekkelig begrunnet at 52 uker er en fornuftig cut-off for deres beregninger av nyttevekter.

BMS har inkludert progresjonsbaserte nyttevekter som et alternativ i den helseøkonomiske modellen. Ifølge medisinske fageksperter er progresjon et viktig tidspunkt for pasientens livskvalitet. De mener at endringer i pasientens livskvalitet er spesielt knyttet til respons på behandling, grad 3 og 4 bivirkninger av immunterapi, organsvikt, og hjernemetastaser. DMP vurderer progresjonsbaserte nyttevekter som mer troverdig og mer konsistent med modellstrukturen. Progresjonsbaserte nyttevekter gjenspeiler livskvalitet etter progresjon. DMP mener at det er en begrensning at tid-til-død-nyttevektene kun avhenger av totaloverlevelse (OS) og vil ikke skille mellom om pasienten befinner seg i progresjonsfri eller progrediert helsetilstand. DMP vurderer det som viktig at de nyttevektene som benyttes i modellen støtter opp modellstrukturen i den helseøkonomiske modellen som BMS har levert for denne metodevurderingen. Modellen er basert på helsetilstandene: progresjonsfri, progrediert sykdom

og død (se 3.2 for nærmere beskrivelse av modellstruktur). Selv om BMS mener at forskjellen mellom PF og PD nyttevekter (0,77 og 0,74, henholdsvis) er for liten for å gjenspeile effekten av sykdomsprogresjon, er disse verdiene tilsvarende de som ble brukt i metodevurdering av nivolumab + ipilimumab (D2016_092) for en lignende pasientpopulasjon (0,786 for PF og 0,767 for PD). DMP velger å bruke progresjonsbaserte nyttevekter i vår hovedanalyse.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke BMS sitt valg av tid-til-død nyttevekter. DMP velger å benytte progresjonsbaserte nyttevekter i vår hovedanalyse. Aldersjustering av nyttevekter er rettet i tråd med DMPs retningslinjer.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i BMS sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene BMS har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av Opdualag (nivolumab + relatlimab) og Opdivo (nivolumab).

Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandling sarm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Nivolumab + relatlimab	240mg/80mg Infusjon	480mg/160mg	80 167,20	100 %	100 %	160 334,40
Nivolumab	240mg Infusjon	480mg	26 757,68	100 %	100 %	53 314,68

DMPs vurdering

Kostnadene BMS har lagt til grunn har riktig prisnivå. BMS la opprinnelig til grunn at dosering i komparatorarmen var basert på pasientens vekt. DMP ba om at oppdatert modell ikke skulle inneholde denne antagelsen. Dette ble etterfulgt. Det er ikke gjort andre antagelser om dosering, deling av hetteglass, doseintensitet eller annet som må endres.

Det er viktig å ta med i betraktning at Opdualag er formulert som en fast dosekombinasjon. Dette innebærer at eventuelle fremtidige biosimilars av nivolumab ikke kan gi sammen med relatlimab alene, så lenge relatlimab ikke er tilgjengelig som monokomponent. Dette vil på sikt være kostnadsdrivende for Opdualag sammenlignet med andre terapier som inneholder nivolumab.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP godtar BMS' innsendte legemiddelkostnader for intervensjon og komparator.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

BMS tar i sin modell utgangspunkt i RELATIVITY-047, og antar at av de som progredierer (forsvinner fra PFS) vil 56,7 % i intervensjonsarmen og 66,9 % i komparatorarmen motta etterfølgende behandling. Andel av pasienter som mottar etterfølgende behandling, behandlingens lengde og kostnadene relatert til dette er oppsummert i tabellene under.

Tabell 18. Andel av pasienter som får ulike typer etterfølgende behandling (kilde: RELATIVITY-047)

Legemiddel	Gjennomsnittlig tid (mnd)	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab monoterapi
------------	---------------------------	------------------------	----------------------

Nivolumab	4,85	9,5 %	10,3 %
Nivolumab + relatlimab	4,85	0,5 %	0,4 %
Nivolumab + ipilimumab	4,85	9,5 %	12,9 %
Ipilimumab	2,35	7,9 %	10,3 %
Pembrolizumab	4,85	3,7 %	4,9 %
Dabrafenib + Trametinib	4,85	15,3 %	18,8 %
Encorafenib + Binimetinib	4,85	10,2 %	9,3 %
Totalt		56,7 %	66,9 %

Tabell 19. Kostnader relatert til etterfølgende behandling, maks AUP uten mva (kilde: innsendt dokumentasjon)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Nivolumab	240 mg IV	480 mg	26 757,68
Nivolumab + relatlimab	80 mg IV	160 mg	80 167,20
	240 mg IV	480 mg	
Nivolumab + ipilimumab	50 mg IV	3 mg/kg	35 701,28
	100 mg IV	1mg/kg	11 165,92
Nivolumab maintenance	240 mg IV	480 mg	26 757,68
Ipilimumab	50 mg IV	239 mg	35 701,28

Pembrolizumab	100 mg IV	159 mg	31 011,84
Dabrafenib + Trametinib	2100 mg oral	150 mg	13 276,88
	60 mg oral	2 mg	79 389,04
Encorafenib + Binimetinib	3150 mg oral	450 mg	13 634,64
	1260 mg oral	45 mg	25 568,96

Gjennomsnittlig kostnad for etterfølgende behandling blant de som mottar dette er modellert av firma. Denne kostnaden er 480 404 kr for pasienter som mottar nivolumab + relatlimab i første linje, og 577 091 kr for pasienters som mottar nivolumab monoterapi i første linje. Dette er hovedsakelig fordi flere pasienter i komparatorarmen mottok etterfølgende behandling.

Nivolumab + ipilimumab induksjon som etterfølgende behandling ble av BMS først modellert med 1 dose. På forespørsel fra DMP rettet BMS dette til å være 4 doser.

For pasienter som mottar nivolumab + ipilimumab som etterfølgende behandling har BMS antatt deling av hetteglass i modellen.

DMPs vurdering

DMP noterer at kostnadene knyttet til etterfølgende behandling er multiplisert med andelen pasienter som forlater PFS-stadiet i modellen som er levert av BMS. Dette betyr at kostnadene er ganget med et tall som inkluderer pasienter som døde (PFS er et kompositt endepunkt som inkluderer både tilfeller av progresjon og død). Siden pasientpopulasjonen i gjennomsnitt er 63 år (se kapittel 3.3.4), er det ikke usannsynlig at noen pasienter dør uten å først ha registrert progresjon/påfølgende behandling. DMP har bedt BMS om å endre modellen slik at kostnadene multipliseres med andelen pasienter som progredierer i hver syklus i stedet. BMS argumenterer for at en *partitioned survival* modell ikke kan skille mellom om døden kommer fra PF eller PD, og at det ikke er mulig å beregne insidensen av progresjon nøyaktig. Derfor inkluderer modellen en underliggende antakelse om at før døden, går pasientene gjennom progrediert sykdom. DMP har undersøkt muligheten til å endre modelleringen av kostnadene knyttet til etterfølgende behandling og har lagt merke til at progresjonsinsidensen er negativ i de fleste syklusene i modellen. Dette tyder på at andelen døde ($1-P(OS)$) ofte er høyere enn andelen progredierte

($PD=P(OS)-P(PFS)$), og det er ikke mulig å beregne andelen pasienter som progredierer i hver syklus. DMP legger til grunn modelleringen av etterfølgende behandling basert på andelen pasienter som forlater PFS, men påpeker at kostnadene kan være noe overestimert i begge behandlingsarmer.

DMP mener at det i norsk klinisk praksis sjelden forekommer deling av hetteglass, og endrer derfor modellen til å ikke inkludere deling av hetteglass for legemidler som administreres vektbasert.

Tabell 20 viser fordelingen av de pasientene som progredierer og mottar påfølgende behandling basert på innspill fra medisinske fagekspert. Som tidligere beskrevet vil DMP beholde fordelingen BMS har sendt inn på bakgrunn av studiedata i hovedanalysen, for å bevare den interne validiteten. Andelen og fordelingen av pasienter som mottar etterfølgende behandling, samt behandlingens lengde som synes mest sannsynlig i norsk klinisk praksis vil bli presentert i scenarioanalyser.

DMP har sjekket kostnadene for de ulike legemidlene knyttet til etterfølgende behandling i legemiddelsøk. Maksimal utsalgspris eks. mva. for trametinib i modellen avviker fra legemiddelsøk, der kostnaden for 30 x 2mg er 79 001,92 kr. Øvrige legemiddelkostnader er like i innsendt dokumentasjon og legemiddelsøk.

Tabell 20: Fordeling av pasienter som har progrediert og får etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis

Førstelinjebehandling → Påfølgende behandling ↓	Rela+nivo	Nivo monoterapi	Forventet behandlingens lengde
Nivolumab monoterapi	0-15 %	0-15 %	2,3 mnd (28)
Nivolumab + relatlimab	0	0	-

Nivolumab + ipilimumab	37-50 %	37-50 %	7,2 mnd (29)
Ipilimumab monoterapi	0	0	-
Pembrolizumab monoterapi	0	0	-
Dabrafenib + trametinib	18-23 %	18-23 %	14 mnd (14)
Encorafenib + binimetinib	0	0	-
Temozolomid	0-10 %	0-10 %	3 mnd*
Ingen behandling	25 %	25 %	

*basert på innspill fra medisinsk fagekspert

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP gjør følgende endringer i hovedanalysen:

Ikke deling av hetteglass for nivolumab + ipilimumab.

Legemiddelkostnader for etterfølgende behandling oppdateres til gyldige maksimalpriser uten mva. (13.05.24).

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

BMS har lagt inn administrasjonskostnader for legemidlene som brukes i modellen. Her benytter BMS en kostnad på 3250 kr for hver administrasjon av nivolumab + relatlimab og nivolumab. Denne kostnaden inntreffer hver fjerde uke inntil 104 uker så lenge pasienten er i progresjonsfri tilstand.

BMS har lagt inn kostnader for administrasjon av etterfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen. For de fleste av legemidlene i modellen er kostnaden satt til 1634 kr, med unntak av ipilimumab som er satt til 238,72 kr.

DMPs vurdering

DMP vurderer at kostnaden som er beskrevet i innsendt dokumentasjon egner seg til å beregne administrasjonskostnader for intervensjon og komparator. Denne kostnaden avviker noe fra oppdaterte tall i DMPs enhetskostnadsdatabase som er 3 368 kr. DMP vurderer at det er rimelig å kostnadsføre administrasjon av legemiddel hver fjerde uke så lenge pasienten er på behandling.

Administrasjonskostnadene som er lagt til grunn for etterfølgende behandling i modellen synes å være for lave for de legemidlene som administreres intravenøst. Her bruker DMP egne kostnader for administrasjon fra enhetskostnadsdatabase. Samtidig har BMS benyttet samme administrasjonskostnader for legemidler som administreres oralt. Disse legemidlene administreres flere ganger daglig, noe som medfører at administrasjonskostnadene per pasient blir nærmere 1 400 000 kr. Det er ikke sannsynlig at det vil være slik i norsk klinisk praksis, DMP setter derfor administrasjonskostnader til 0 for legemidler som administreres oralt.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP oppdaterer administrasjonskostnaden til pris fra enhetskostnadsdatabase for legemidler som administreres intravenøst.

Administrasjonskostnader for legemidler som administreres oralt inkluderes ikke.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

BMS har inkludert kostnader for de uønskede hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene i RELATIVITY-047 studien. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde grad 3 eller grad 4 av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen. BMS har brukt DRG kode

909C, som er kostnaden for poliklinisk konsultasjon vedrørende svulster i hud og underhud, for alle uønskede hendelser. I modellen er kostnaden lagt inn i første syklus som en engangskostnad.

Tabell 21. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (RELATIVITY-047)

Total kostnad (NOK)	
Nivolumab + relatlimab	123,51
Nivolumab monoterapi	61,76

DMPs vurdering

Det er få pasienter som opplever grad 3 og grad 4 uønskede hendelser ifølge firmaet. Kostnadene knyttet til uønskede hendelser er derfor minimale. Ressursbruken tilsvarer én poliklinisk konsultasjon. Som nevnt i kapittel 3.6.2 er det noen grad 3 og grad 4 bivirkninger som ikke hensyntas i modellen. Det vil sannsynligvis ikke påvirke IKER nevneverdig å inkludere disse. Bruk av DRG kode 909C synes å være en rimelig kostnad for uønsket hendelse.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP godtar BMS sine estimer av kostnader for uønskede hendelser.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

BMS har sendt inn oversikt over ressursbruk i helsestadiene progresjonsfri og progrediert sykdom.

Tabell 22. Oversikt over ressursbruk i den helseøkonomiske modellen per helsestadium (kilde: BMS)

Ressurs	Ressursbruk i progresjonsfri helsetilstand, per 4 uker	Ressursbruk i progrediert helsetilstand, per 4 uker	Enhetskostnad	Kilde
Konsultasjon med onkolog	1	1	1 583,50	Innsatsstyrt finansiering 2023, DRG 909C Poliklinisk konsultasjon vedrørende svulster i hud og underhud
PET-CT scan	0,33	0,33	28 300	Frekvens basert på uttalelse til klinisk fagekspert. Kostnad fra Evidia 2023 PET/CT (30)
Dermatologisk konsultasjon	1	1	1 583,50	Frekvens basert på innspill fra klinisk fagekspert. Kostnad fra innsatsstyrt finansiering 2023, DRG 909C Poliklinisk konsultasjon vedrørende svulster i hud og underhud
Radioterapi	0,3	0,3	1 731,90	Retningslinjer, påkrevd ved diagnose. Innsatsstyrt finansiering 2023, DRG 851J Poliklinisk ekstern strålebehandling ved hudkreft

BMS har også inkludert kostnader til monitorering i innsendt dokumentasjon og i modellen. For både intervensjon og komparator er det lagt til grunn 1 laboratorieundersøkelse med full blodprøve per fire uker i opptil 6 måneder (31). Kostnaden for denne testen er anslått til 276 kr. I modellen inkluderes denne kostnaden hver syklus så lenge pasienten står på behandling. Firmaet forventer at disse kostnadene er like i begge behandlingsarmer med full blodprøve per fire uker i opptil 6 måneder (31)..

DMPs vurdering

I modellen er det lagt inn en egen enhetskostnad for poliklinisk konsultasjon ved monitorering med samme pris som de andre polikliniske konsultasjonene. Denne er ikke inkludert i firmaets analyse, det antas derfor at laboratorieundersøkelsen inngår i én av de undersøkelsene som er estimert i ressursbruk i helsestadiene. DMP har en egen kostnad for blodprøver i enhetskostnadsdatabasen som egner seg til bruk her, den er på 133 kr. DMP godtar at kostnaden for blodprøve inkluderes så lenge pasienten står på behandling.

Medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med mener at PET-CT scan for monitorering under pågående behandling ikke brukes eller brukes i liten grad. Vanlig CT er mer aktuelt å bruke for disse pasientene. Prisen for vanlig CT kan variere, men er betydelig lavere enn PET-CT scan. DMP velger å bruke Oslo Universitetssykehus sin prislister for å estimere kostnaden i denne saken, CT-undersøkelse av bekken er 4 500 kr og CT-undersøkelse av ØNH er 3 500. DMP velger å bruke gjennomsnittet av disse to. Frekvensen på 4 undersøkelser i året er i tråd med norsk klinisk praksis, ifølge innspill fra medisinske fageksperter.

DMP har også fått innspill fra en medisinsk fagekspert om at radioterapi brukes sjeldnere enn angitt. Kostnadene er lave og har minimalt å si for IKER, derfor vurderer DMP at det ikke er nødvendig å endre frekvensen.

Frekvens og kostnad for øvrig ressursbruk forbundet med helsestadier virker sannsynlige. En generell betraktning er at det er det samme behovet for oppfølging og ressursbruk uavhengig av behandlingsarm og helsetilstand. Den eneste forskjellen i kostnader i de to behandlingsarmene vil da komme som følge av ulik andel pasienter som lever.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BMS, men endrer følgende:

Kostnad for blodprøve.

Kostnad for CT-undersøkelse i stedet for PET-CT scan.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

BMS har inkludert kostnader for livets slutfase hentet fra DMP sin enhetskostnadsdatabase. Kostnaden er inflasjonsjustert til 2023, og er da 68 032,34 kr. I innsendt modell har de modellert kostnaden som en engangskostnad som inntreffer når pasienten går inn i helsetilstanden «død». I modellen brukes kostnaden 65 502 kr.

BMS har ikke tatt med testkostnader for PD-L1 i intervensjonsarmen i sin grunnanalyse, men det er mulig å inkludere det i modellen.

BMS har lagt til transportkostnader på 2 108,53 kr som skal dekke pasientenes kostnad forbundet med å reise til hver behandling. Kostnaden brukes også når pasienten får etterfølgende behandling.

DMPs vurdering

I enhetskostnadsdatabasen til DMP er det fastsatt en kostnad for livets slutfase som legges inn som en engangskostnad når pasienten dør. Kostnaden baserer seg på 14 dager med palliativ behandling og er 68 809 kr i 2023.

PD-L1-testing er per i dag ikke en del av standard klinisk praksis i pasientgruppen som omtales i denne metodevurderingen. Dette bekreftes av medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med. Ifølge en medisinsk fagekspert vil PD-L1 status bli en del av helhetsvurderingen ved valg av behandling for avansert melanom. DMP har estimert testkostnadene til 1 250 NOK (1000 NOK pr prøve + 30 minutter fra snitting til ferdig skannet snitt med timesats for bioingeniør på 500 NOK pr time dagtid) per pasient og undersøkt hvor mye dette påvirker IKER. Dersom PD-L1 testing innføres for denne gruppen pasienter (pasienter med metastatisk eller inoperabelt melanom som er aktuelle for behandling med immunterapi) vil om lag 296 pasienter årlig måtte testes for PD-L1 uttrykk (for beregning av antall pasienter, se kap. 6.1). Ved testkostnader på cirka 1 250 NOK utgjør dette totalt 370 000 NOK på landsbasis. Kostnaden per pasient som er aktuell for behandlingen blir da 3 524 NOK. Inkludering av testkostnader for PD-L1 tester for pasientgruppen øker kun IKER med rundt 5000 NOK. DMP aksepterer BMS' valg om å ikke inkludere testkostnader i modellen.

DMP vurderer at det kan være kostnader forbundet med reise til behandling, men at disse er overestimerte i BMS' grunnanalyse. Et riktigere anslag kan være å bruke DMPs enhetskostnadsdatabase, som legger til grunn 794 kr per vei, eller 1 588 kr for hver behandling. BMS inkluderte også transportkostnader for de etterfølgende behandlingene som har oral administrasjonsform. Legemidlene som administreres oralt i modellen kan ha en frekvens på opptil 295 administrasjoner per 4 uker. Det er modellert et tilsvarende antall pasientreiser for disse pasientene, noe som gjør transportkostnadene ved denne etterfølgende behandlingen

svært høye. DMP vurderer at det ikke gjenspeiler dagens praksis å transportere pasienter til sykehus ved oral administrasjon av legemiddel.

Utover dette er det ikke store forskjeller i bruk av transport. Intervensjonen og komparatoren administreres på samme måte. DMP mener at transportkostnader kun er relevante å ta med i modellen hvis de dokumenterer forskjeller i reisetid mellom intervensjon og komparator (se DMPs retningslinjer kapittel 12.7.1). DMP vurderer derfor at det ikke er nødvendig å ha med transportkostnader i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BMS, men endrer følgende:

Kostnader knyttet til livets slutfase oppdateres til 2023 tall.

Transportkostnader inkluderes ikke i hovedanalysen.

4 Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Nivolumab + relatlimab FDK	Nivolumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 639 515	2 427 305	1 212 210
Totale QALYs	5,20	4,49	0,70
Totale leveår	6,47	5,60	0,87
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 722 954
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 386 126

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Ved justering av modellen har det vært nødvendig å foreta en avveining mellom å bevare intern validitet (samsvar mellom den helseøkonomiske modellen og de kliniske dataene som ligger til grunn for relativ effekt) og samsvar mellom modellen og norsk klinisk praksis. Justering av variabler som påvirker kostnader, uten å samtidig justere for eventuell innvirkning på relativ effekt er prinsipielt problematisk, og utfordrer modellens relevans. Dette kan potensielt ha stor innvirkning på analyseresultatene. I denne metodevurderingen er det flere slike forhold som er forskjellig i antatt norsk klinisk praksis sammenlignet med studien. Det er spesielt stor forskjell på behandlingsvarigheten i studien og antatt norsk klinisk praksis: effektresultatene fra RELATIVITY er basert på at over 20 % av pasientene mottok behandling i over to år i studien, mens i norsk

klinisk praksis forventes det at maksimal behandlingstid vil være to år. Fordi konsekvensene av å justere disse variablene i tråd med norsk klinisk praksis har ukjente konsekvenser for den relative effekten som ligger til grunn i modellen, har DMP valgt å bevare den interne validiteten i vår hovedanalyse. Det vil si at forutsetningene i modellen som kan antas å påvirke relativ effekt er justert til å være mest mulig lik slik de var i RELATIVITY-047.

Som beskrevet i kapittel 3.6.1.2 har DMP i hovedanalysen valgt å benytte «scenario averaging» av to scenarioer for framskrivning. OS ekstrapoleres ved avhengig Gompertz funksjon som et plausibelt scenario og uavhengig Gompertz i begge armer som et annet plausibelt scenario. Hovedanalysen reflekterer derfor et gjennomsnittlig estimat av kostnader og nytte som generes når OS-kurvene ekstrapoleres med avhengig og uavhengig modellering (vektet 50:50).

Forutsetningene som er endret fra BMS sin grunnanalyse:

- Startalder 61 år og 39 år tidshorisont.
- Fjerne behandlingsstopp og ekstrapolere behandlingstid.
- PFS ekstrapolering: uavhengig parametrisering med lognormal modell i komparator, og generalized gamma modell i intervensjon.
- OS ekstrapolering: parametrisering med gjennomsnitt av avhengig Gompertz modell og uavhengig med Gompertz modell i begge armene.
- Progresjonsbaserte nyttevekter.
- Aldersjustering av nyttevekter i tråd med DMPs retningslinjer.
- Ikke deling av hetteglass for etterfølgende behandling med vektbasert dosering.
- Oppdaterer administrasjonskostnader for intervensjonen, komparator og etterfølgende behandling.
- Endrer kostnader for blodprøve.
- Endrer PET-CT scan til CT undersøkelse.
- Oppdaterer kostnader knyttet til livets slutfase.
- Fjerner transportkostnader.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i BMS sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under. Spesielt fører endringer av administrasjonskostnader i etterfølgende behandling og fjerning av transportkostnader til at kostnader reduseres betydelig i både intervensjonsarmen og komparatorarmen. Samtidig fører fjerning av behandlingsstopp til at kostnadene øker i intervensjonsarmen. Derfor kan det se ut som at forutsetningene som DMP har endret fra BMS sin grunnanalyse kun har redusert kostnadene i komparatorarmen, men i virkeligheten er det totalen av alle endringene som presenteres i DMPs hovedanalyse.

Tabell 24. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i MSD sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	BMS sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i BMS' grunnanalyse				1 722 954
Startalder (og tidshorisont)	60 år (40 år)	61 år (39 år)	3.3.4	1 741 690 (+ 18 736)
Behandlingslengde	K-M-data med behandlingsstopp ved 2 år	Parametrisering uten behandlingsstopp	3.4.3 og 3.5.3	2 826 044 (+ 1 103 091)
Framskrivning PFS	PH lognormal	Uavhengig modellering med lognormal for komparator og generalisert gamma for intervensjon	3.6.1.1	1 736 086 (+ 13 133)
Framskrivning OS	PH generalisert gamma	Vekting av PH Gompertz og uavhengig Gompertz	3.6.1.2	1 632 849 (- 90 105)

Nyttevekter	Tid-til-død	Progresjonsbasert	3.6.3	1 763 913 (+ 40 959)
Aldersjustering	Ikke i tråd med DMPs retningslinjer	I tråd med DMPs retningslinjer	3.6.3	1 756 393 (+ 33 440)
Deling av hetteglass	Deling av hetteglass for etterfølgende behandling med vektbasert dosering	Ingen deling av hetteglass	3.7.2	1 719 817 (- 3 136)
Administrasjonskostnader	Fra United Kingdom	Iht. Enhetskostnads-databasen	3.7.3	1 748 112 (+ 25 159)
Monitoreringskostnader	Laboratorieundersøkelse med blodprøve	Iht. Enhetskostnads-databasen	3.7.5	1 722 918 (- 36)
PET-CT undersøkelse	PET-CT undersøkelse	CT undersøkelse	3.7.5	1 593 375 (- 129 579)
Kostnader knyttet til livets slutfase	65 502 kr	68 809 kr (Iht. Enhetskostnads-databasen)	3.7.6	1 722 794 (- 160)
Transportkostnader	Transport for all administrasjon av legemidler	Inkluderer ikke transportkostnader	3.7.6	1 711 914 (- 11 040)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 735 075	1 822 780	1 912 295
Totale QALYs	5,48	4,796,48	0,69
Totale leveår	7,40		0,92
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 773 922
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 089 793

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I tabellen under presentertes resultatene fra utførte enveis sensitivitetsanalyser. For parametere uten konfidensintervall ble parameterne testet med et intervall på $\pm 20\%$.

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelpris nivolumab + relatlimab
- Startalder
- Nyttevekter PF

Parameter		Nedre terskel (± endring fra DMP hovedanalyse) (NOK)	Øvre terskel (± endring fra DMP hovedanalyse) (NOK)
IKER i DMPs hovedanalyse (NOK)		2 773 922	
1	Legemiddelpris nivolumab + relatlimab	2 062 765 (-711 157)	3 627 310 (+853 388)
2	Startalder	2 442 457 (-331 465)	3 637 482 (+863 560)
3	Nyttevekter PF 95% CI [0,616, 0,924]	3 501 777 (+727 855)	2 296 572 (-477 350)
4	Nyttevekter PD 95% CI [0,592, 0,888]	2 757 211 (-16 711)	2 790 837 (+16 915)

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om nivolumab + relatlimab skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 26: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)
----------------------------	-------------------	----------------------	---

IKER i DMPs hovedanalyse				2 773 922
1	Startalder	61 år	67 år	3 117 619 (+ 343 697)
2	Behandlingslengde	Ingen behandlingsstopp og parametrisering av behandlingslengde med Weibull modell	K-M data med behandlingsstopp etter 2 år.	1 647 903 (- 1 126 019)
3	Etterfølgende behandling	Studiens fordeling	Fordeling iht. norsk klinisk praksis	2 852 206 (+ 78 284)
4	Norsk klinisk praksis (alder, behandlingslengde og etterfølgende behandling)	61 år, ingen behandlingsstopp og parametrisering av behandlingslengde, etterfølgende behandling som i studien	67 år, K-M data med behandlingsstopp ved 2 år, etterfølgende behandling med fordeling iht. norsk klinisk praksis	1 936 841 (- 837 081)
5	OS ekstrapolering	Gjennomsnitt av avhengig gompertz og uavhengig med gompertz i begge armene	Gompertz for komparator, generalized gamma for intervensjon	11 677 966 (+ 8 904 044)
6	OS proportional hasard	Gjennomsnitt av avhengig gompertz og uavhengig med gompertz i begge armene	Avhengig Gompertz	2 510 518 (- 263 404)
6	OS Ikke proportional hasard	Gjennomsnitt av avhengig gompertz og uavhengig med gompertz i begge armene	Uavhengig med Gompertz i begge armene	3 100 696 (+ 326 774)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Startalder.** I studien var gjennomsnittlig startalder 61 år for PD-L1 negativ subgruppe, og dette ble også brukt i DMPs hovedanalyse. Som beskrevet i kapittel 3.3.4 forventes pasienter i norsk klinisk praksis å være eldre. En eldre pasientgruppe betyr samtidig at det er en kortere tidshorison for helsegevinster, og således øker IKER.
2. **Behandlingslengde.** Denne scenarioanalysen viser konsekvensen på IKER av å begrense *behandlingskostnadene* for intervensjonen og komparator til maksimalt to år. I BMS' studie var det ikke en slik begrensning for behandlingens lengde, og en andel av pasientene mottok behandling i over to år. Denne scenarioanalysen viser stor reduksjon i IKER dersom behandlingsstopp etter 2 år innføres. Dette er fordi det er store kostnader knyttet til behandlingsvarighet utover 2 år. Som beskrevet i kapittel 3.4.3 og 3.5.3 kan pasienter i studien ha fått *effekt* av behandling utover 2 år, og dette er ikke hensyntatt i denne scenarioanalysen. Det er ikke konsensus i fagmiljøet om hva som bør være maksimal behandlingens lengde for immunterapier ved avansert melanom, men mange vil trolig avslutte behandling etter maksimalt to år. Som beskrevet i kapittel 3.4.3 vil noen pasienter vurderes for behandlingspause etter 2 år. Modellen og analysen hensyntar ikke at pasienter kan pause behandling og starte opp igjen.
3. **Etterfølgende behandling.** Norske medisinske fageksperter har gitt uttrykk for at etterfølgende behandling er annerledes i Norge enn i studien, se mer i kapittel 3.7.2. IKER øker noe når en endrer etterfølgende behandling. En av grunnene for dette er at flere pasienter i komparatorarmen sammenlignet med intervensjonsarmen fikk etterfølgende behandling i studien, mens medisinske fageksperter mener fordeling av etterfølgende behandling for pasienter som progredierer vil være lik i begge armer.
4. **Norsk klinisk praksis.** Flere forutsetninger i BMS' grunnanalyse kan være annerledes i norsk klinisk praksis. En avveining mellom å bevare den interne validiteten i studien, og hvordan dataene passer inn i norsk klinisk praksis er derfor nødvendig. I hovedanalysen har DMP valgt å legge til grunn flere forutsetninger som ivaretar den interne validiteten. Dette gjelder spesielt pasientenes utgangsalder, hvorvidt det var behandlingsstopp etter to år, og etterfølgende behandling, herunder andel, fordeling og varighet av denne. Dette er beskrevet nærmere i kapittel 3.3.4, 3.4.3, 3.5.3 og 3.7.2. Scenarioanalysen som i større grad vektlegger antatt norsk klinisk praksis er viktig for å belyse hvordan forhold som antas å gjelde i Norge kan påvirke IKER. Scenarioanalysen bør derfor tillegges vekt, men det er viktig å presisere at de relative effektestimaterne i modellen ikke lar seg justere tilsvarende. Den store endringen i IKER kommer hovedsakelig som følge av behandlingsstopp etter 2 år som beskrevet i scenario 2.

5. **OS ekstrapolering.** Prediksjon av relativ overlevelsesfordel i et livstidsperspektiv er usikkert, gitt at studiedata foreløpig er begrenset. Valg av framskrivningsmodell for OS har meget stor betydning for IKER. DMP og en norsk medisinsk fagekspert har vurdert at en mer pessimistisk framskrivning av overlevelsesfordelen med nivolumab + relatlimab i form av generalisert gamma modell, kan være plausibel. Dette er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.1.2.
6. **OS proportional hazard / ikke proporsjonal hasard.** For å illustrere betydningen av PH-antakelsen, er IKER beregnet med utgangspunkt i at PH-antakelsen holder (avhengig Gompertz), og med utgangspunkt i at PH-antakelsen ikke holder (uavhengig Gompertz). Forskjellen i IKER om PH-antakelsen legges til grunn eller ikke, er stor.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med Opdualag. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4.

Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	67
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	14,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	6

Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	8,9
--	------------	------------

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9 QALY.

I hovedanalysen valgte DMP å bruke 61 år som utgangsalder i modellen for å bevare den interne validiteten i analysen. Som beskrevet nærmere i kapittel 3.3.4 er pasientene i norsk praksis ifølge medisinske fageksperter og tall fra kreftregisteret eldre enn dette. I beregningen av absolutt prognosetap har DMP derfor valgt å bruke en alder på 67 år, slik som i scenarioanalysen som vektlegger norsk klinisk praksis. Til sammenligning er APT 11,9 dersom det beregnes ut fra en utgangsalder på 61 år i stedet for 67 år.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

2 774 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2 090 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere som har stor innvirkning på IKER er:

- Behandlingslengde med behandlingsstopp etter to år
- Pasientenes startalder i modellen
- Forutsetning om proporsjonal hasard ved framskrivning av OS
- Valg av framskrivningsfunksjon for OS i intervensjonsarmen
- Etterfølgende behandling

Siden DMP har lagt vekt på den interne validiteten (samsvar mellom modellen og kliniske data fra studien) i vår hovedanalyse, bør scenarioanalysen som i større grad beskriver forhold som muligens i større grad gjelder i Norge, tillegges spesiell vekt. I denne scenarioanalysen er pasientenes utgangsalder satt til 67 år, behandlingslengde er maksimalt to år, og etterfølgende behandling er justert i modellen til å være i tråd med forhold som antas å gjelde i norsk klinisk praksis. Det er viktig å påpeke at disse forholdene stort sett er bestemt i samråd med norske kliniske fageksperters beste antakelser. Det finnes ikke konkrete data som kan støtte antakelsene etter det DMP kjenner til, og variablene i denne scenarioanalysen er derfor forbundet med usikkerhet. I scenarioanalysen som vektlegger norsk klinisk praksis er merkostnad for nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1 937 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 476 000 NOK per vunnet leveår

Et alternativt plausibelt scenario for behandlingseffekt der framskrivning av intervensjonsarmen ble endret fra parametrisering med Gompertz modell til generalisert gamma økte IKER med om lag 8 900 000 NOK.

5 Nivolumab + ipilimumab som komparator

5.1 Bakgrunn

Som beskrevet i kapittel 1, vurderer DMP at kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab er en relevant komparator for denne metodevurderingen, i tillegg til nivolumab monoterapi som er benyttet som komparator i den helseøkonomiske modellen. Etter det DMP kjenner til, finnes det ikke kliniske studier som direkte sammenligner nivolumab + relatlimab med nivolumab + ipilimumab ved relevant indikasjon. DMP har ikke vurdert det som nødvendig å analysere kostnadseffektiviteten kvantitativt mot nivolumab + ipilimumab i form av en kostnad-per-QALY analyse, og har ikke bedt BMS om å levere dokumentasjon for relativ effekt mot nivolumab + ipilimumab. Dette skyldes delvis at nivolumab + ipilimumab antas å være en noe mindre relevant komparator enn nivolumab monoterapi, og delvis at en kvantitativ analyse mot nivolumab + ipilimumab sannsynligvis måtte baseres på indirekte sammenligninger, noe som potensielt kunne ha introdusert større kompleksitet og usikkerhet i analysene. DMP har derfor valgt å inkludere en overordnet beskrivelse av effekt, sikkerhet og antatte kostnader ved behandling med nivolumab + ipilimumab i relasjon til den aktuelle metoden.

DMP har ikke forespurt eller foretatt et litteratursøk for å fremskaffe all mulig relevant dokumentasjon for nivolumab + ipilimumab som førstelinjebehandling ved avansert melanom. Det kan derfor være mulig at det foreligger informasjon om effekt og sikkerhet som ikke er tatt i betraktning for denne metodevurderingen. En helhetsvurdering tilsier imidlertid at en fullstendig oversikt i form av et systematisk litteratursøk, ikke er nødvendig i dette tilfellet.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for vurderingen av nivolumab + ipilimumab som komparator i denne metodevurderingen, er CheckMate-067. Dette er studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av nivolumab + ipilimumab ved avansert melanom (NCT01844505). Denne studien lå også til grunn for metodevurderingen som førte til at metoden ble innført av

Nye Metoder til førstelinjebehandling av pasienter med avansert inoperabel føflekkreft 09.06.2017, og senere til avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje (32).

5.2 Klinisk dokumentasjon

5.2.1 CheckMate-067

En oversikt over studien er vist i kapittel 2. CheckMate-067 er en fase III studie av effekt og sikkerhet av nivolumab + ipilimumab eller nivolumab monoterapi, sammenlignet med ipilimumab hos pasienter med tidligere ubehandlet avansert melanom. Ipilimumab monoterapi var komparator i denne studien, men er ikke relevant for foreliggende metodevurdering, og resultatene for ipilimumab monoterapi vil ikke bli omtalt videre. Forskjellene mellom de to gruppene inneholdende nivolumab ble evaluert deskriptivt. Det foreligger data på PFS og OS for subgruppen av pasienter med PD-L1 uttrykk under 1 % med oppfølgingstid på minimum 7,5 år, og disse gjengis nedenfor (22).

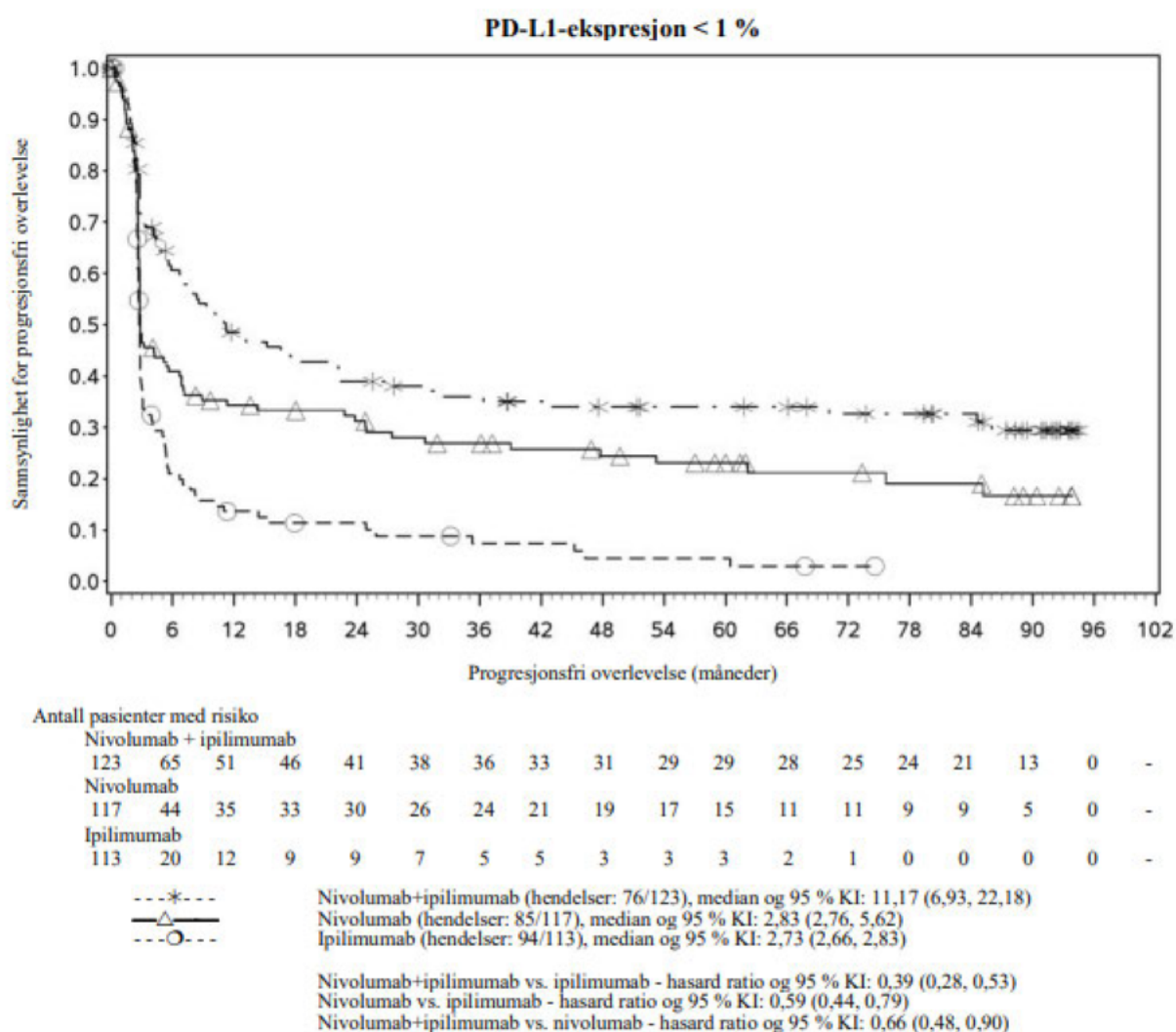
Pasientkarakteristika (ITT-populasjon)

Karakteristikker ved baseline var jevnt fordelt mellom behandlingsgruppene. Median alder var 61 år (variasjon: 18 til 90 år), 65 % av pasientene var menn og 97 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (73 %) eller 1 (27 %). De fleste pasientene hadde AJCC stadium IV sykdom (93 %), 58 % hadde M1c sykdom ved studieinkludering. Tjueto prosent (22 %) av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant behandling. Trettito prosent (32 %) av pasientene hadde BRAF-mutasjonspositiv melanom, 37,4 % av pasientene hadde PD-L1 < 1 % membranekspresjon i tumorceller. Fire prosent (4 %) av pasientene hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser og 36 % av pasientene hadde et LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludering. Pasientene med kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor var jevnt fordelt mellom de tre behandlingsgruppene.

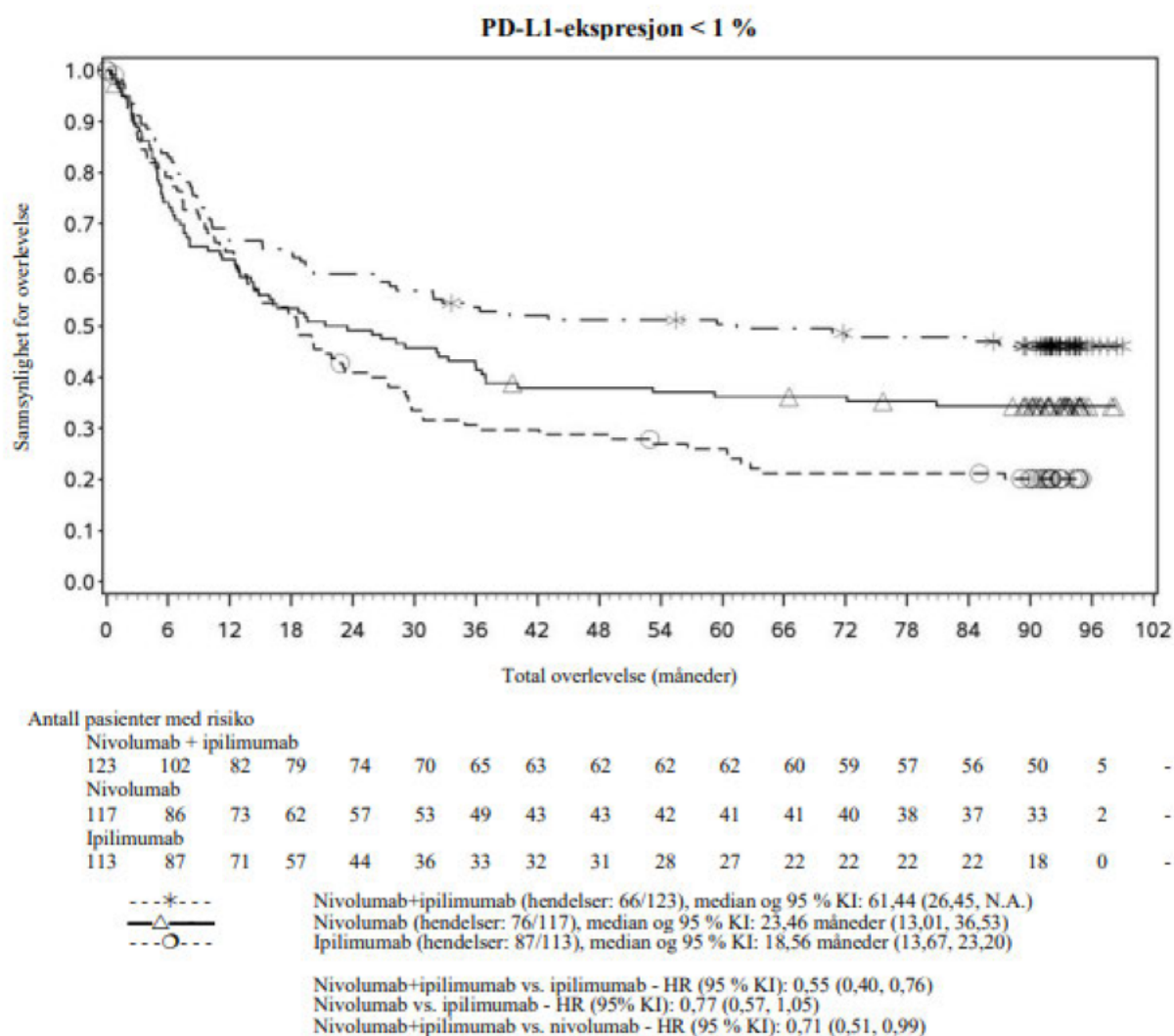
Effektresultater (subpopulasjon med PD-L1 uttrykk <1 %)

Resultater for PFS og OS i subgruppen av pasienter med PD-L1 uttrykk < 1 % er fra deskriptive analyser. Median PFS var 11,17 måneder (95 % KI 6,93 – 22,18) for nivolumab + ipilimumab, og 2,83 måneder (95 % KI 2,76 – 5,62) for nivolumab monoterapi. Hasardratio var 0,66 (95 % KI 0,48 – 0,90) (Figur 7).

OS-analysen ble ikke justert for påfølgende behandling. Median OS for nivolumab + ipilimumab var 61,44 måneder (95 % KI 26,45 – N.A.), og 23,46 måneder for nivolumab monoterapi (95 % KI 13,01 – 36,53). Hasardratio var 0,71 (95 % KI 0,51 – 0,99).



Figur 11. Kaplan-Meier kurver over progresjonsfri overlevelse i CheckMate-067 (kilde: (22)).



Figur 12. Kaplan-Meierkurver over totaloverlevelse i CheckMate-067: Kilde: (22).

Sikkerhet

Nivolumab + ipilimumab er forbundet med øket toksisitet sammenlignet med nivolumab monoterapi. I CheckMate-067 ble det observert økt forekomst av bivirkninger generelt (96 % vs 87 %), og også av immunrelaterte bivirkninger (se Tabell 28), grad 3-4 bivirkninger (59 % vs. 24 %), og bivirkninger som førte til at behandlingen måtte avsluttes (42 % vs. 14 %). De vanligste bivirkningene med nivolumab + ipilimumab var diaré (46 %), utmattelse (38 %), kløe (36 %), utslett (32 %), kvalme (28 %), feber (19 %), nedsatt appetitt (19 %), ALT økning (19 %), hypotyreoidisme (18%), og AST økning (17 %) (9). EMA konkluderte i sin vurderingsrapport ved markedsføringstillatelse med at kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab virker å være dårlig tolerert (33).

Tabell 28. Oversikt over bivirkninger av mulig immunologisk etiologi* i CheckMate 067, 6,5 års oppfølging (kilde: (9))

Organsystem	Nivolumab + ipilimumab (n = 313), ant. (%)		Nivolumab monoterapi (n = 313), ant. (%)	
	Alle grader	Grad 3 eller 4	Alle grader	Grad 3 eller 4
Hud og subkutan	195 (62)	20 (6)	149 (48)	7 (2)
Gastrointestinal	151 (48)	48 (15)	74 (24)	12 (4)
Endokrin	108 (35)	20 (6)	54 (17)	6 (2)
Hepatisk	103 (33)	62 (20)	25 (8)	9 (3)
Hypersensitivitet/ Infusjonsreaksjon	14 (4)	0	14 (4)	1 (0,0)
Lunge	25 (8)	3 (1)	6 (2)	1 (0,3)
Nyre	22 (7)	6 (2)	6 (2)	2 (1)

* Selekterte bivirkninger med forekomst $\geq 2\%$ (alle grader) i en behandlingsarm. Hendelser oppstått mellom første dose og inntil 30 dager etter siste dose er inkludert.

5.3 Legemiddelkostnader

Antatte legemiddelkostnader ved aktuell bruk av nivolumab + ipilimumab (iht. preparatomtale og med lavere dosering med ipilimumab) er presentert i Tabell 30. Legemiddelkostnader er beregnet ut fra en behandlingsvarighet som er basert på median antall doser fra CheckMate 511-studien (en randomisert fase IIIb/IV-studie som sammenlignet godkjent dosering av nivolumab + ipilimumab med en lavere dosering med ipilimumab hos pasienter med avansert melanom) (13). Det er antatt relativ doseintensitet på 100 % for alle legemidler. Pasientvekt som DMP har lagt til grunn er 79,7 kg, som er gjennomsnitt i RELATIVITY-047-studien.

Tabell 29. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år med nivolumab + ipilimumab

	Aktuell dosering	Pakning størrelse	Antall hetteglass pr dose	Totalt antall doser median behandlingstid	Maksimal AUP inkl. mva. NOK pr dose	Kostnad pr. pas. iht. gjennomsnittlig behandlingstid i Check-Mate-511 NOK
Dosering iht. preparatomtale						
Ipilimumab (induksjon)	3 mg/ kg Q3W	50 mg	5	4	223 133	892 532
Nivolumab (induksjon)	1 mg/ kg	40 mg	2	4	13 957,40	44 860
Nivolumab (vedlikehold)	480 mg Q4W	240 mg	2	15	66 894,20	1 003 413
Nivolumab + ipilimumab						1 940 805
Lavere dosering						
Ipilimumab (induksjon)	1 mg/ kg Q3W	50 mg	2	4	89 253,20	357 012,80

Nivolumab (induksjon)	3 mg/ kg	240 mg	3	4	41 872,20	133 788,40
Nivolumab (vedlikehold)	480 mg Q4W	240 mg	2	16	66 894,20	1 070 307,20
Nivolumab + ipilimumab						1 561 108,40

5.4 DMPs vurdering

Deskriptive analyser av studieresultatene fra Check-Mate 067 av subgruppen med PD-L1 uttrykk < 1 % med minimum 7,5 års oppfølgingstid tyder på en overlevelsesfordel for kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab over nivolumab monoterapi, HR 0,71 (95 % KI 0,55 – 0,99). Median overlevelse for nivolumab + ipilimumab var 61,44 måneder mot 23,46 måneder for nivolumab monoterapi. Overlevelsesfordelen ser ut til å holde seg i tidsrommet som hittil er studert. Dette overgår tidligere behandlingsresultater ved avansert melanom, hvor man tradisjonelt har sett liten effekt av tilgjengelige behandlinger, som kjemoterapi og interleukin-2. For eksempel viste en oversiktsartikkel fra 2011 median overlevelse på mellom 7 -12 måneder med datidens tilgjengelige behandlinger for avansert melanom (34).

Resultatene med nivolumab + ipilimumab fra Check-Mate 067 er sentrale for behandlingsvalg i norsk klinisk praksis, og de norske medisinske fagekspertene som DMP har diskutert med, mener andelen som vil motta nivolumab + ipilimumab som førstelinjebehandling for avansert melanom, sannsynligvis vil øke som følge av de gode langtidsresultatene som er oppnådd med kombinasjonen (for de med PD-L1 < 1%). Kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab i dosering som ble undersøkt i Check-Mate-067 (NIVO1 + IPI3), er vist å være forbundet med til dels alvorlig toksisitet, og er dårlig tolerert. Dette har begrenset bruken noe, og har ført til

undersøkelser av om en lavere dosering med ipilimumab (1 mg/kg i kombinasjon med nivolumab 3 mg/kg; NIVO3 + IPI1) kan bedre sikkerhetsprofilen av kombinasjonen. Check-Mate 511 var en fase IIIb/IV dobbeltblindet studie hvor 360 pasienter med avansert melanom ble randomisert til behandling med enten NIVO1 + IPI3 eller NIVO3 + IPI1 hver 3. uke i 4 doser, etterfulgt av nivolumab (13). Denne studien hadde grad ≥ 3 bivirkninger som primært endepunkt, mens effektendepunkter var sekundære. Studien viste vesentlig bedret bivirkningsprofil ved den lavere doseringen av ipilimumab (NIVO3 + IPI1): Etter en oppfølgingstid på minimum 12 måneder, var grad ≥ 3 bivirkningsinsidens 34 % med NIVO3 + IPI1, mot 48 % med NIVO1 + IPI3 ($p = 0,006$). Deskriptive effektanalyser viste ingen forskjeller i effekt av klinisk betydning. Norske medisinske fageksperter har gitt innspill om at den lavere doseringen med ipilimumab som ble undersøkt i CheckMate-511 i økende grad blir tatt i bruk i Norge, og sier de begynner å få god erfaring med å håndtere bivirkninger av dette regimet. I norsk klinisk praksis er derfor kombinasjonsbehandling med den lavere doseringen av ipilimumab (NIVO3 + IPI1) et relevant alternativ til det EMA-godkjente behandlingsregimet.

De oppnådde resultatene med nivolumab + ipilimumab fra CheckMate-067 og -511 er viktig å ta i betraktning når kostnadseffektiviteten av nivolumab + relatlimab skal analyseres. I følge norske kliniske fageksperter, antas bedre effekt av nivolumab + ipilimumab. Nivolumab + relatlimab kan derfor være et alternativ hvor man er usikker på tolerabiliteten av kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab. Siden det ikke foreligger studier som sammenligner disse to behandlingalternativene, er det imidlertid usikkert hvordan nivolumab + relatlimab sammenligner med nivolumab + ipilimumab, spesielt tatt i betraktning den bedrede bivirkningsprofilen ved lavere dosering med ipilimumab.

DMP har vurdert at nivolumab + ipilimumab er en relevant komparator, i tillegg til nivolumab monoterapi.

Når ovennevnte momenter om effekt og sikkerhet av nivolumab + ipilimumab settes i kontekst med foreliggende metode, virker det sannsynlig at kostnadene ved behandling med nivolumab + relatlimab ikke kan overstige kostnadene ved behandling med nivolumab + ipilimumab dersom metoden skal kunne vurderes som kostnadseffektiv. Dette gitt at nivolumab + relatlimab antakelig ikke har bedre effekt sammenlignet med nivolumab + ipilimumab. DMP har ikke vurdert det som nødvendig å foreta en kvantitativ analyse av kostnadseffektiviteten av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab.

6 Budsjettberegninger

6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for førstelinjebehandling med Opdualag ved avansert melanom i Norge

Aktuell indikasjon er til førstelinjebehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

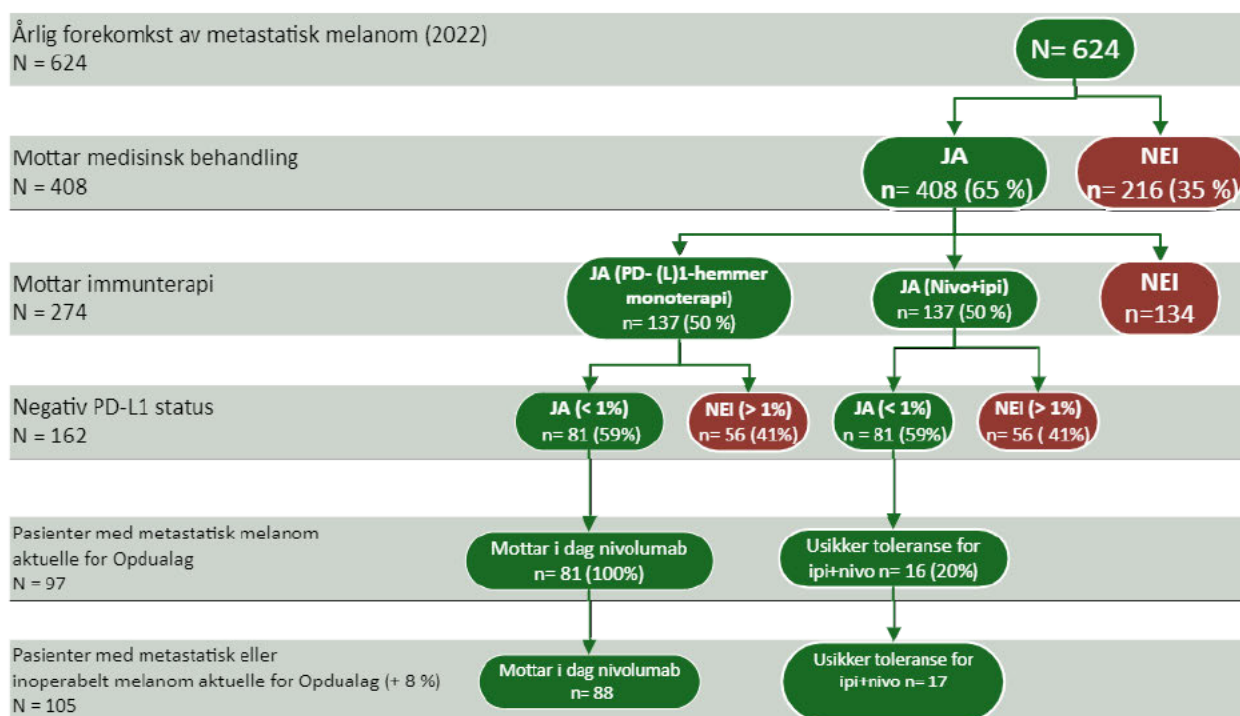
DMP har fått utlevert data fra Kreftregisteret over norske pasienter som fikk påvist metastatisk melanom i 2022 (35). Dataene viser 624 meldinger om metastaser av melanom i løpet av 2022 (pasienter bosatt i Helse Nord var ekskludert). For 408 pasienter (65 %) var det registrert medikamentell behandling, hvorav 274 (67 %) med immunterapi (PD-1 hemmer som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab). I tillegg kommer pasienter med inoperabelt melanom i stadium III. I RELATIVITY-047 gjaldt dette ca. 8 %, og DMP har i samråd med norske kliniske fageksperter lagt samme andel til grunn ved beregning av antall aktuelle pasienter for metoden. PD-L1 uttrykk < 1 % er en forutsetning for behandling med Opdualag. I den kliniske studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen for Opdualag, hadde om lag 59 % PD-L1 uttrykk i tumor < 1 %. DMP har antatt samme fordeling av PD-L1 uttrykk i norsk klinisk praksis.

DMP har lagt ovennevnte forutsetninger til grunn, og har tatt utgangspunkt i at 175 PD-L1 negative pasienter årlig antas å være aktuelle for førstelinjebehandling med immunterapi (2022 data) i år 1.

Det forventes at Opdualag i stor grad vil erstatte behandling med monoterapi PD-1 hemmer dersom metoden innføres. Det forventes at Opdualag vil erstatte eller forskyve behandling for en mindre andel som i dag mottar kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab (der hvor man er usikker på tolerabiliteten til kombinasjonsbehandling, omtrent 20 %). Norske kliniske fageksperter antyder en noe ulik praksis ved norske sykehus for valg mellom monoterapi PD-1 hemmer og kombinasjonsimmunoterapi, og andelen som mottar kombinasjonsimmunoterapi med nivolumab + ipilimumab antas å være økende. Pasienttallet er derfor noe usikkert, men DMP legger til grunn 50% - 50% fordeling mellom PD-1 hemmer som monoterapi og kombinasjonsimmunoterapi i dagens norske kliniske praksis.

Det er beregnet en økning i antall pasienter på 10 % i neste femårsperiode, basert på projeksjoner om insidensøkning fra WHO (36).

Basert på ovennevnte, har DMP lagt til grunn at 105 pasienter årlig vil kunne få behandling med Opdualag i år 1 dersom metoden innføres. Dette er et høyere anslag enn BMS' anslag på 40 pasienter årlig. Utvelgelsesalgoritmen er vist i Figur 14, og danner grunnlag for budsjettberegningene, som vist i Tabell 31.



Figur 13. Algoritme for beregning av antall pasienter aktuelle for metoden (basert på data fra Krefregisteret og innspill fra medisinske fagekspert(er))

Tabell 30. Antall PD-L1 negative pasienter med avansert melanom lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger de første fem årene.

År 1

År 2

År 3

År 4

År 5

Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Opdualag, dersom Opdualag blir innført	105	108	111	114	116
Antall (PD-L1 negative) pasienter årlig som vil bli behandlet med PD-1 hemmer i monoterapi (nivolumab), dersom Opdualag blir innført	0	0	0	0	0
Antall (PD-L1 negative) pasienter årlig som vil bli behandlet med kombinasjon av nivolumab og ipilimumab, dersom Opdualag blir innført	70	72	74	76	77
Antall (PD-L1 negative) pasienter årlig som vil bli behandlet med PD-1 hemmer i monoterapi (nivolumab), dersom Opdualag IKKE blir innført	88	91	93	95	97
Antall (PD-L1 negative) pasienter årlig som vil bli behandlet med kombinasjon av nivolumab og ipilimumab, dersom Opdualag IKKE blir innført	88	91	93	95	97

6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Budsjettkonsekvensene er beregnet for Opdualag (nivolumab + relatlimab). Kostnader forbundet med nivolumab monoterapi og nivolumab + ipilimumab inngår i beregningene. Pakningene som inkluderes i budsjettberegningene for legemidlene er presentert i tabellen under.

Tabell 31: Legemiddelpriser som inngår i budsjettanalysen, maksimal AUP med mva.

Behandling	Preparatnavn (virkestoff)	Styrke	Pakning/ antall	Maksimal AUP Inkl. mva. per pakning (NOK)
Nivolumab + relatlimab	Opdualag (nivolumab/relatlimab)	240 mg / 80 mg	20 ml	100 209,10
Nivolumab monoterapi	Opdivo (nivolumab)	10 mg/ml	24 ml	33 447,10

Nivolumab + ipilimumab	Yervoy (ipilimumab) – induksjon	5 mg/ml	10 ml	44 626,60
	Opdivo (nivolumab) – induksjon	10 mg/ml	4 ml	5 607,50
	Opdivo (nivolumab) – vedlikehold	10 mg/ml	24 ml	33 447,10

For Opdualag (nivolumab + relatlimab) og nivolumab monoterapi, har DMP hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Fordi nivolumab + ipilimumab ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen, har DMP hentet utgifter per pasient for nivolumab + ipilimumab for de første årene fra en behandlingsvarighet som er basert på median antall doser fra CheckMate 511-studien (se kapittel 5.3 og Tabell 30). For nivolumab + ipilimumab er kostnader beregnet med dosering iht. preparatomtale (3 mg/kg ipilimumab og 1 mg/kg nivolumab). I tillegg har DMP tatt høyde for svinn ved at åpne hetteglass ikke deles. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 32. Legemiddelutgifter per pasient for Opdualag, nivolumab og nivolumab + ipilimumab. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + relatlimab	1 560 091	781 010	481 760	318 326	219 254
Nivolumab	509 414	254 184	158 312	105 892	73 920
Nivolumab + ipilimumab*	1 556 163	384 642	0	0	0

*Selv om noen pasienter kan fortsette behandling med nivolumab + ipilimumab etter 75 uker (4 doser med induksjon + 3 ukers pause + 15 doser med vedlikehold), har DMP kun tatt hensyn til median antall doser i budsjettanalyse og presenterer ikke kostnader per pasient for år 3 og ut.

6.3 Budsjettkonsekvenser

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Dersom PD-L1 testing innføres for denne gruppen pasienter (pasienter med metastatisk eller inoperabelt melanom som er aktuelle for behandling med immunterapi) vil om lag 296 pasienter årlig måtte testes for PD-L1 uttrykk (for beregning av antall pasienter, se kap. 6.1). Ved testkostnader på cirka 1 250 NOK utgjør dette totalt 370 000 NOK på landsbasis. Kostnaden per pasient som er aktuell for behandlingen blir da 3 524 NOK.

Her presenteres budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

6.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vil bli behandlet med Opdualag, dersom Opdualag blir innført (105 – 116 pasienter per år), som vist i Tabell 31, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 33. Totale kostnader hvis Opdualag ikke blir innført er beregnet med vektning av de to komparatorene der ca. 84 % av aktuelle pasienter (for eksempel, 88 av 105 i år 1) mottar nivolumab monoterapi og resterende pasienter (ca. 16 %) mottar nivolumab + ipilimumab.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 34

Tabell 33. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Opdualag til behandling av avansert melanom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdualag blir innført	163 809 585	250 495 952	308 104 065	349 996 836	380 881 988

Opdualag blir ikke innført	71 283 194	102 165 327	118 953 312	131 477 636	140 812 558
Budsjettvirkning av anbefaling	92 526 391	148 330 625	189 150 753	218 519 200	240 069 430

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 240 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Kreflex. Melanom (føflekkreft) Oslo: Oslo Universitetssykehus HF; 2024 [Available from: www.kreflex.no].
2. Krefregisteret. Cancer in Norway 2023. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Norwegian Institute of Public Health. 2024.
3. Krefregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom.
Oslo: Krefregisteret, 2023. Oslo2023.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av melanom. 2023.
5. Krefregisteret. Cancer in Norway 2022. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2023.
6. Krefregisteret. Data utlevert fra Krefregisteret. Antall pasienter med bekreftet metastase /stadium IV i 2022. 2022.
7. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4102-9.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46.
9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-37.
10. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36.
11. Sykehusinnkjøp. 2307 Onkologi. 2024.
12. European Medicines Agency. Assessment report Opdivo. Procedure no. EMEA/H/C/003985/II/0003. In: (CHMP) CfMPfHU, editor. London, UK2016.
13. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With

Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(11):867-75.

14. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186-97.
15. European Medicines Agency. Assessment report Opdualag. Procedure No. EMEA/H/C/005481/0000. 2022.
16. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):976-83.
17. Wong SK, Blum SM, Sun X, Da Silva IP, Zubiri L, Ye F, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in young adults with metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2023;181:188-97.
18. Friedman CF, Wolchok JD. Checkpoint inhibition and melanoma: Considerations in treating the older adult. *J Geriatr Oncol*. 2017;8(4):237-41.
19. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, Ott P, Hodi FS, Rahma O. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):26.
20. Direktoratet for medisinske produkter. Opdualag preparatomtale. 2022.
21. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2017;75:47-55.
22. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Opdivo.
23. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
24. Batty A FD, Winn B, Wang Q, Tolley K, Rowen D,. Estimating Quality of Life in Advanced Melanoma; A Comparison of Standard Gamble, SF-36 Mapped, and Eortc QLQ-C30 Mapped Utilities. *Value in Health*. 2011;14(7):A461-A2.
25. Hatswell AJ PB, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. . Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. . *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:140.
26. Nafees B, et al.,. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. . *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(5):e195 - e203.

27. Attard CL, et al.,. Cost-effectiveness of folfirinnox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2014;21(1):e41-51.
28. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, Goldman DA, Panageas KS, Hayes SA, et al. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):1655-63.
29. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, Poklepovic AS, Bajaj M, Babu S, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2647-55.
30. Prislite Evidia 2023 [Available from: <https://www.evidia.no/pasienter/prislite/>].
31. Legeforeningen. Normaltariffen - avtalespesialister - Legeforeningen. For avtalespesialister med driftsavtale med RHF. Takster gjeldende fra 1. juli 2023 2023-2024 [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/asset/pdf/Avtalespesialister-2023-2024.pdf>].
32. Nye Metoder. ID2015_053 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo). Hudkreft - Kombinasjonsbehandling til avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje. 2022.
33. European Medicines Agency. Assessment report Opdivo. Procedure no. EMEA/H/C/003985/II/003. 2016.
34. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24.
35. Kreftregisteret. Data fra Kvalitetsregister for melanom fra 2022, utlevert til DMP på forespørsel. 2024.
36. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow - Estimated number of new cases from 2022 to 2030, both sexes, age [[Web page]. 2024 [updated 08.02.2024. Data version G:[Available from: https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en/dataviz/bubbles?mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&cancers=16&populations=578&years=2025&age_start=2].
37. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes.* 2018;16(1):204.

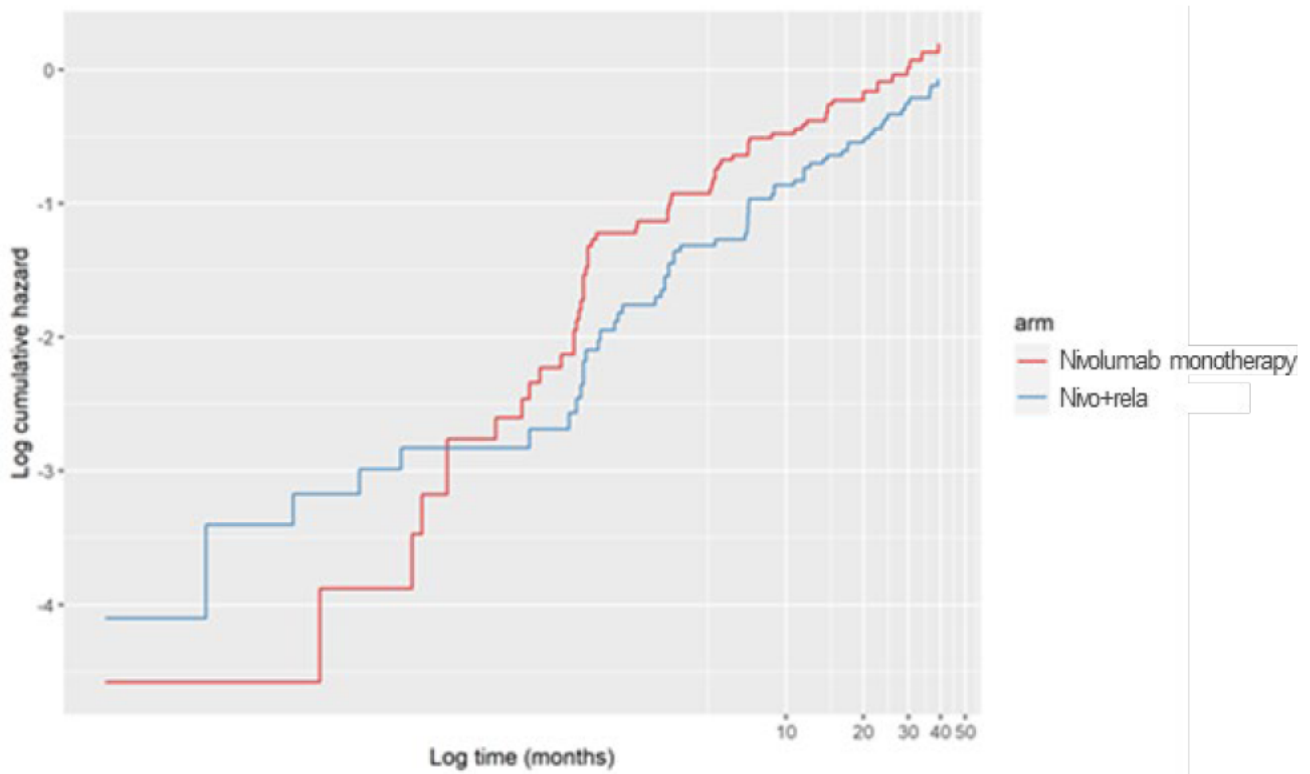
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

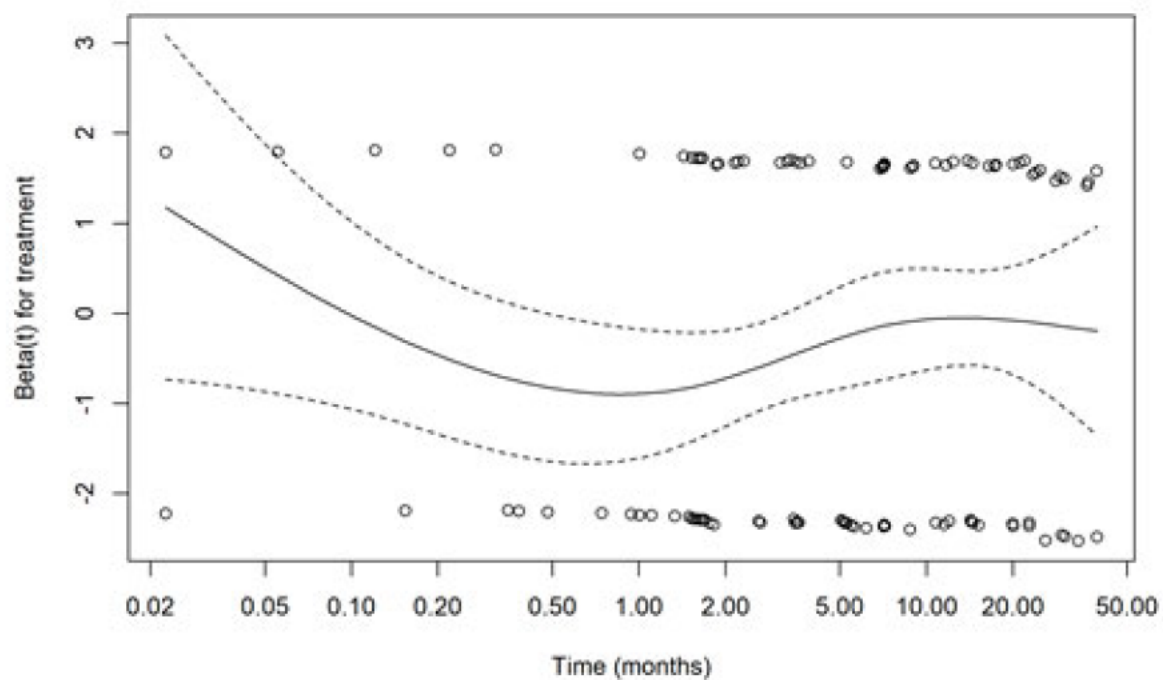
Tabell 34. Dokumentasjon levert av BMS for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. Legemiddelmidlerverkets retningslinjer	Levert av BMS
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i> <i>Grambsch- Therneau test</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra RELATIVITY-047 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra RELATIVITY-047 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (resultater fra Check-Mate-067)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja Nei

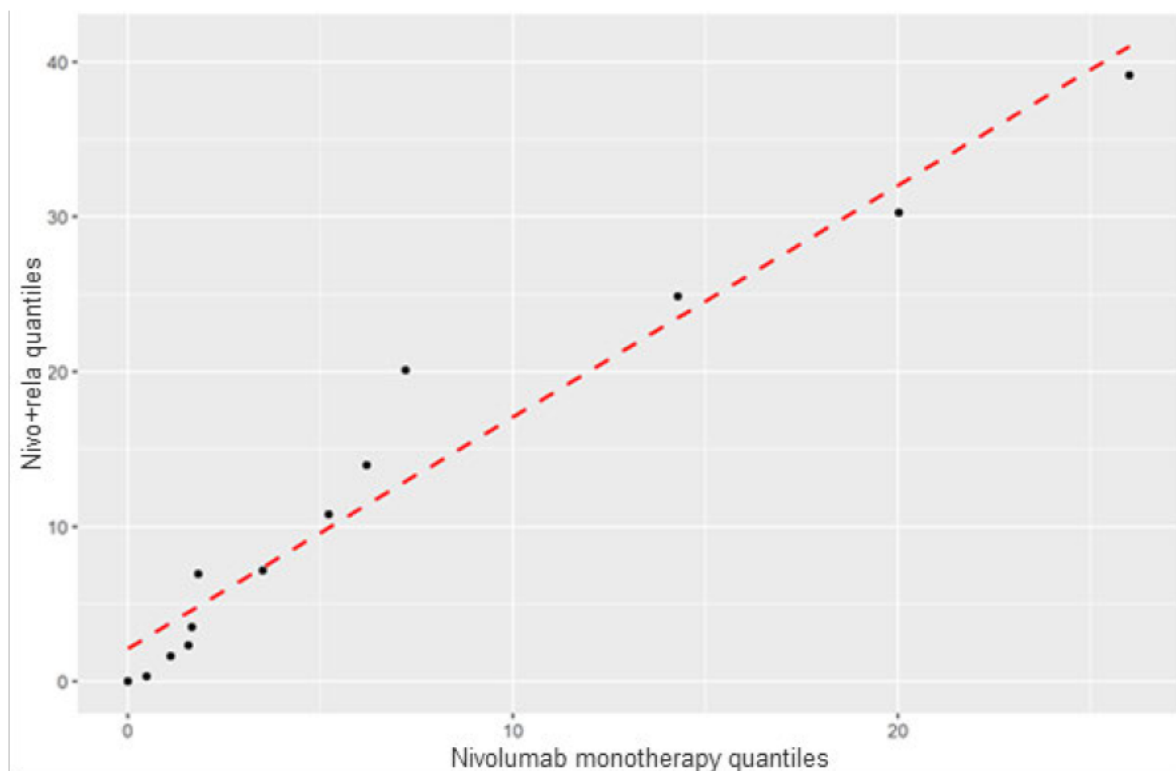
Progresjonsfri overlevelse (PFS)



Figur 14. Log-kumulativ hasard plott PFS fra RELATIVITY-047, PD-L1 uttrykk < 1 % (kilde: BMS)



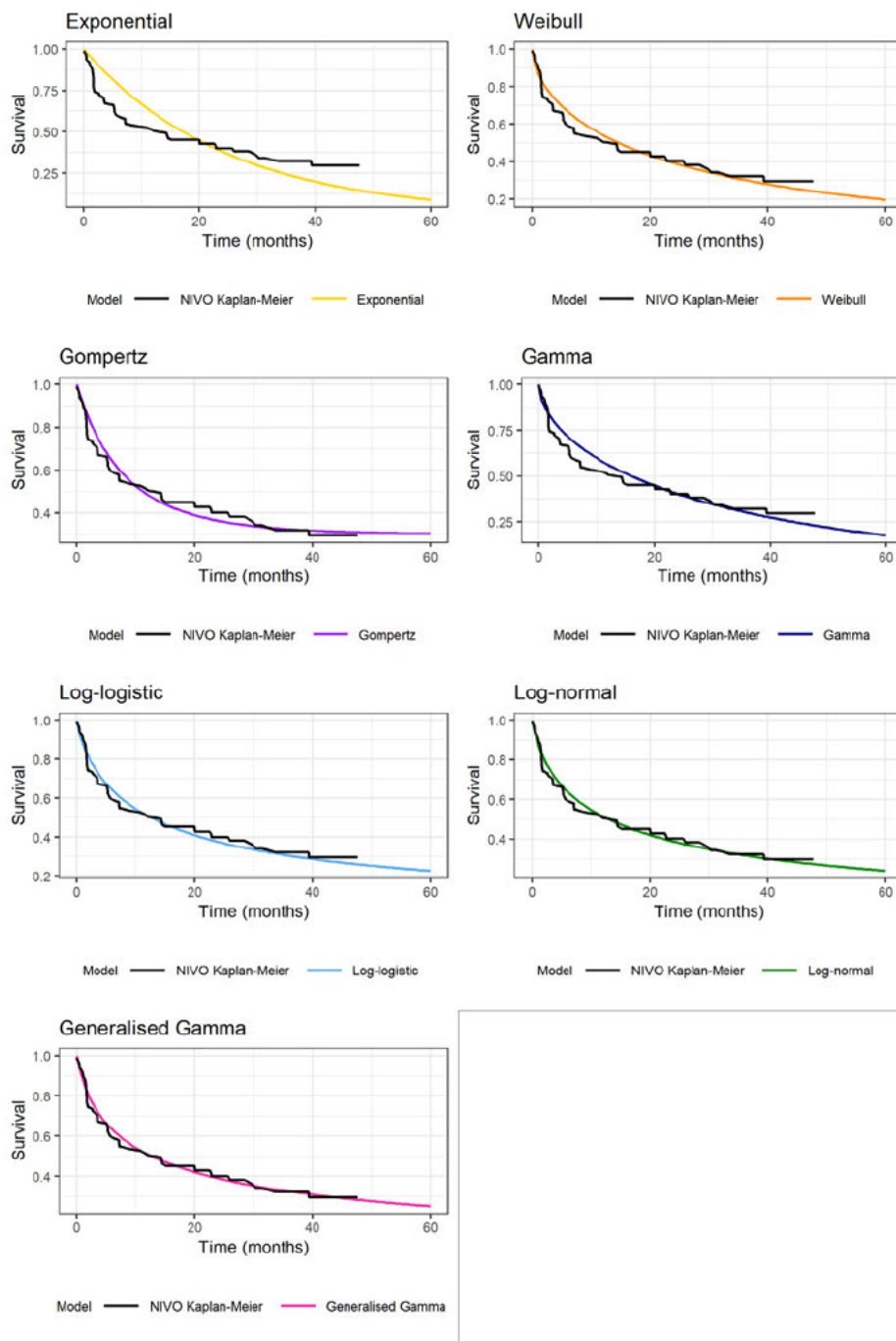
Figur 15. Schoenfeld residualplott for PFS, nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi fra RELATIVITY-047, PD-L1 uttrykk < 1 % (kilde: BMS)



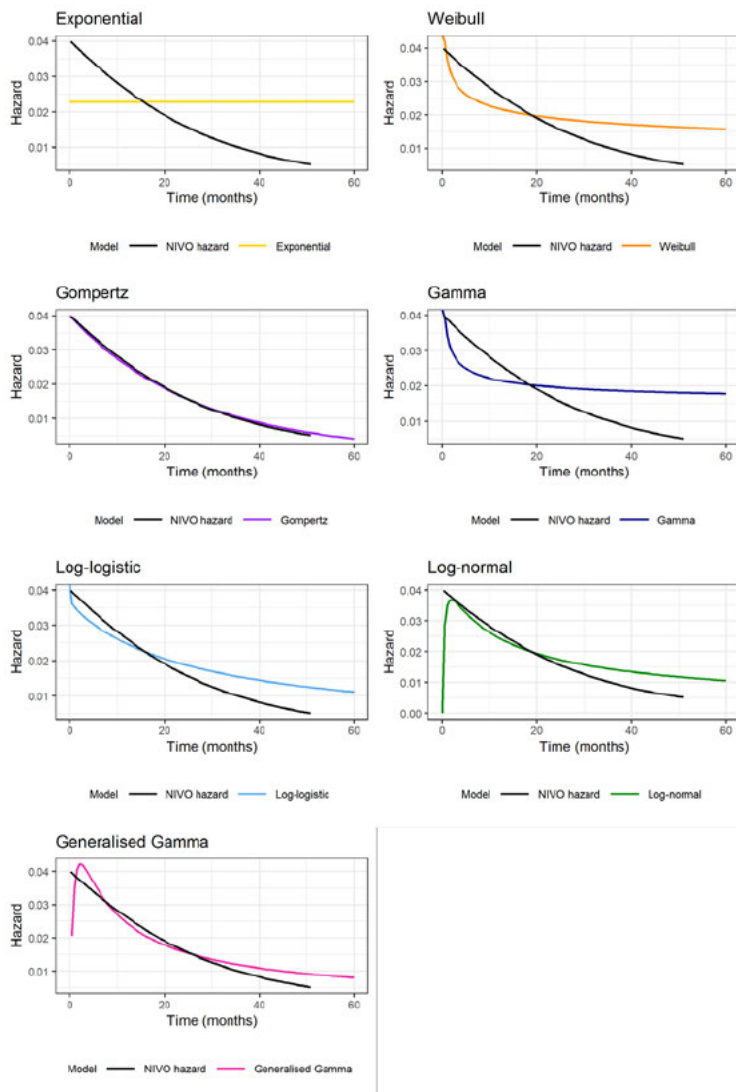
Figur 16. Quantile-Quantile plott for PFS fra RELATIVITY-047, PD-L1 uttrykk < 1 % (kilde: BMS)

Tabell 35. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av uavhengige parametriske modeller til PFS data for nivolumab i RELATIVITY-047 (PD-L1 uttrykk < 1 %) (Kilde: BMS)

Uavhengige distribusjoner	AIC	BIC
Lognormal	493,9780355	499,1479705
Loglogistic	495,68447	500,8544
Generalised Gamma	495,73738	503,49228
Gompertz	498,4149	503,5848
Weibull	500,6062	505,7761
Gamma	503,9278	509,0977
Exponential	524,1808	526,7658



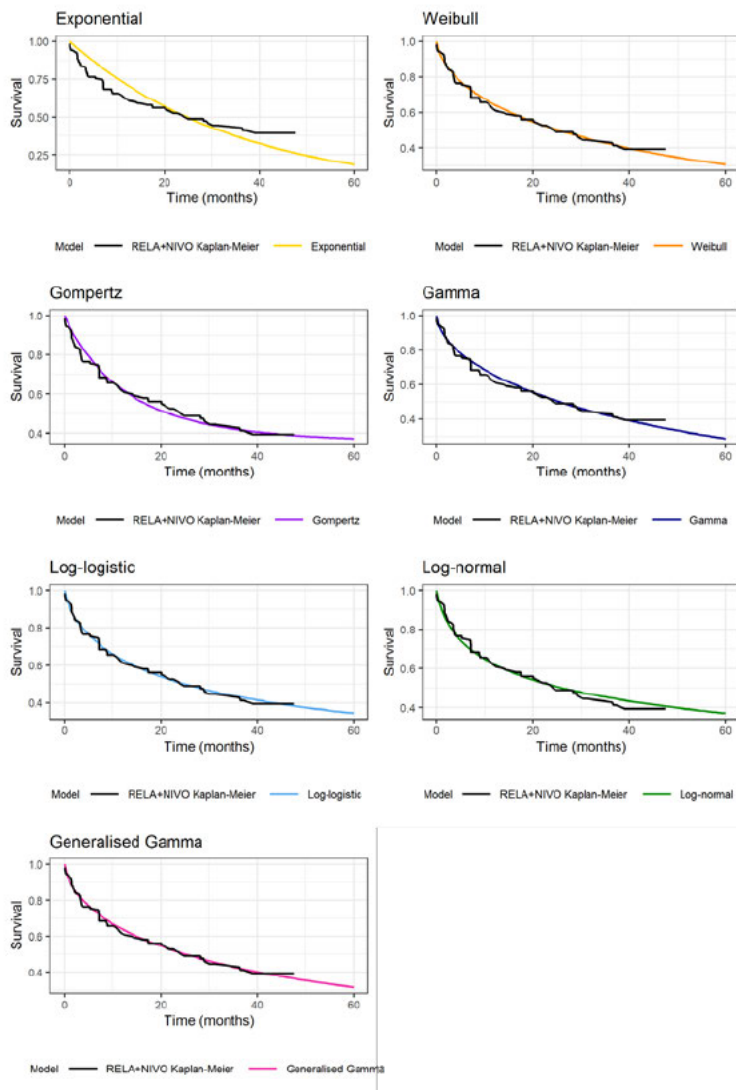
Figur 17. Uavhengig tilpassning av standard parametriske funksjoner til PFS-Kaplan-Meier data for nivolumab (datakutt 3 mnd)
Kilde: BMS.



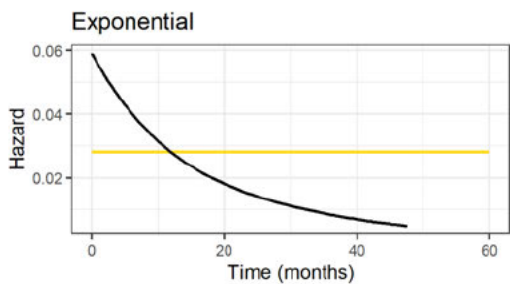
Figur 18. Uavhengig tilpassning av standard parametriske funksjoner til PFS-smoothed hazards for nivolumab (datakutt 3 mnd)
Kilde: BMS

Tabell 36. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) ved uavhengig modellering av PFS for nivolumab + relatlimab i RELATIVITY-047 (PD-L1 uttrykk < 1 %) (Kilde: BMS)

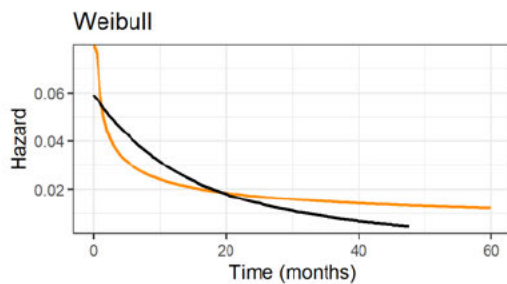
Uavhengige distribusjoner	AIC	BIC
Weibull	548,41366	554,0217
Loglogistic	548,5375	554,1455
Gamma	549,0533	554,6613
Generalized gamma	550,3059	558,718
Lognormal	551,5958	557,2039
Gompertz	555,7362	561,3443
Exponential	569,0525	571,8565



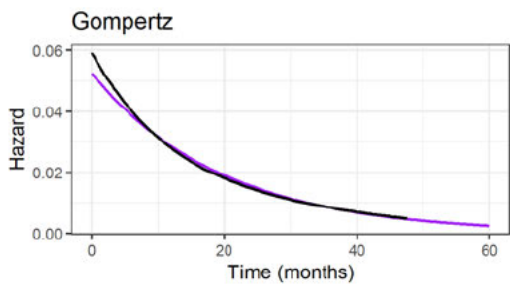
Figur 19. Uavhengig tilpassing av standard parametriske funksjoner til PFS-Kaplan-Meier data for nivolumab + relatlimab (datakutt 3 mnd). Kilde: BMS



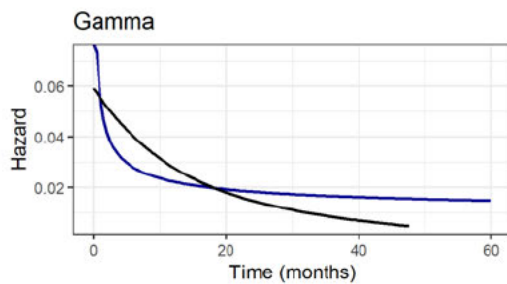
Model — RELA+NIVO hazard — Exponential



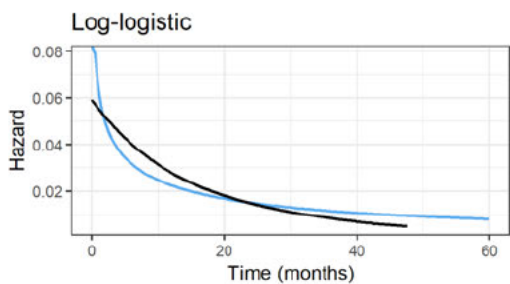
Model — RELA+NIVO hazard — Weibull



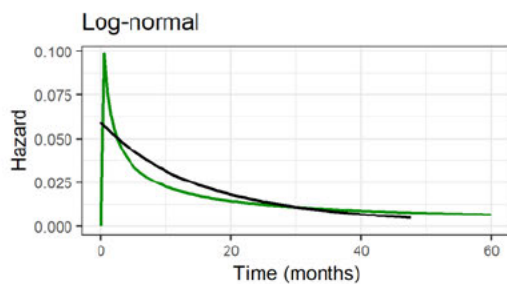
Model — RELA+NIVO hazard — Gompertz



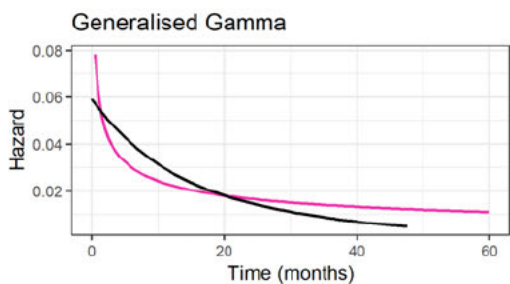
Model — RELA+NIVO hazard — Gamma



Model — RELA+NIVO hazard — Log-logistic



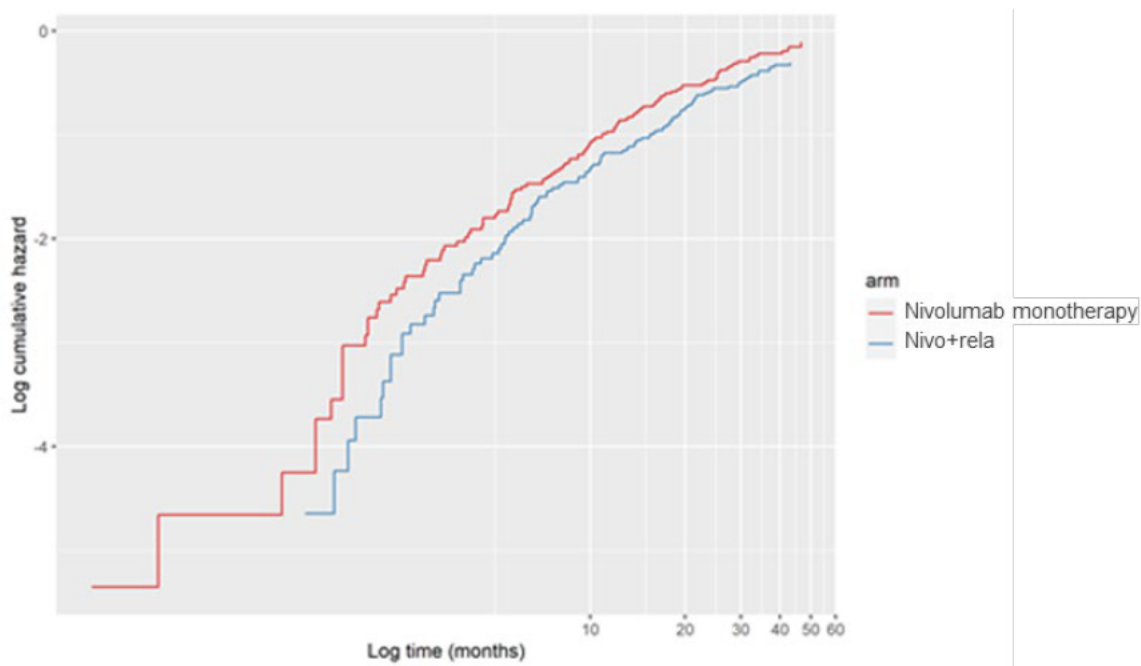
Model — RELA+NIVO hazard — Log-normal



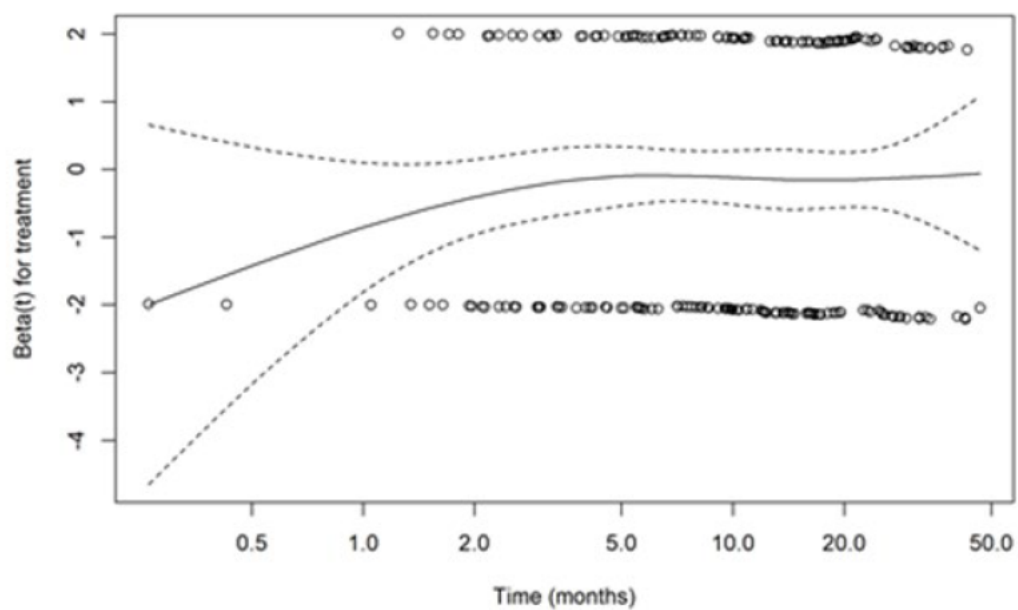
Model — RELA+NIVO hazard — Generalised Gamma

Figur 20. Uavhengig tilpasning av standard parametriske funksjoner til PFS-smoothed hazards for nivolumab + relatlimab (datakutt 3 mnd) Kilde: BMS

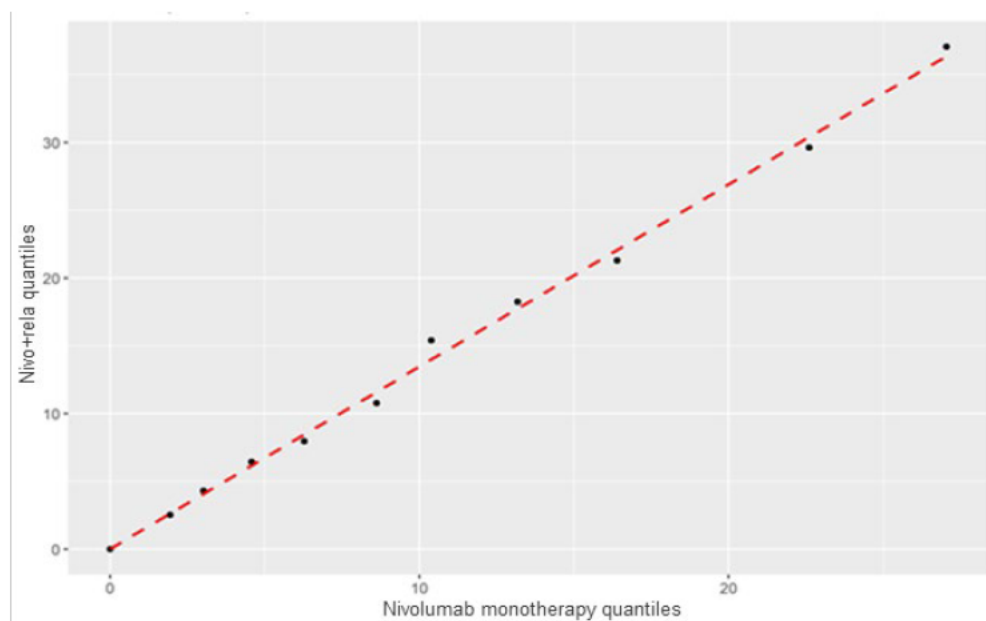
Totaloverlevelse (OS)



Figur 21. Log-kumulativ hasard-plott fra RELATIVITY-047 for OS, PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)



Figur 22. Schoenfeld residualplott RELATIVITY-047 OS nivo+rela vs. nivolumab monoterapi, PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)



Figur 23. Quantile-Quantile plott for RELATIVITY-047 OS nivo+rela vs. nivolumab monoterapi, PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)

Tabell 37. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for OS ved avhengig modellering (kilde: BMS)

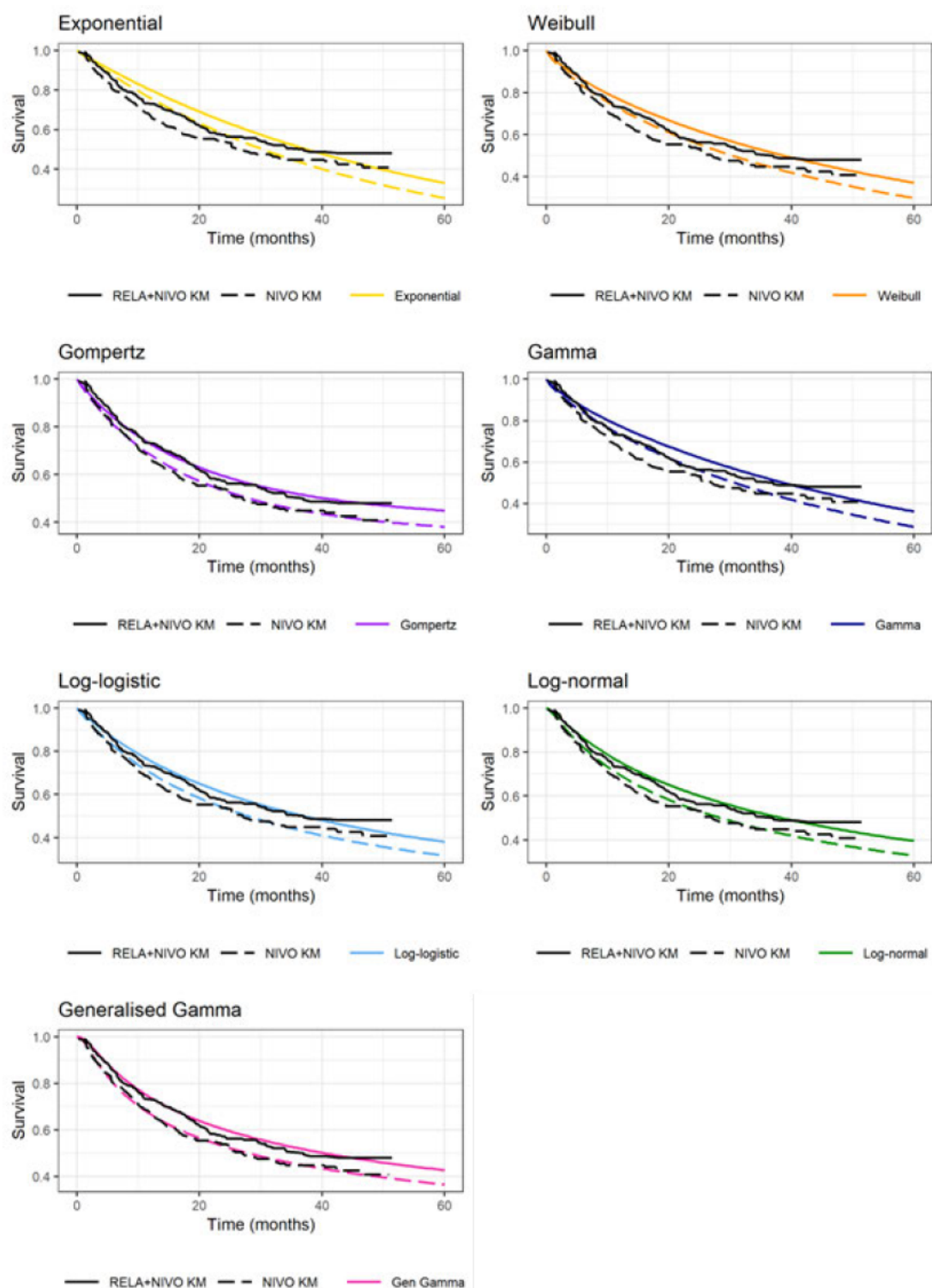
Dependent distributions	AIC	BIC
Generalised Gamma	2084.91	2101.08
Log-normal	2092.27	2104.40
Gompertz	2096.21	2108.34
Log-logistic	2104.37	2116.50
Weibull	2121.75	2133.87
Gamma	2126.00	2138.13
Exponential	2131.92	2140.01

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; OS, Overall survival; nivo, nivolumab; PD-L1, Programmed death-ligand 1.

Tabell 38. Overlevelsessansynlighet ved ulike tidspunkt i nivolumab-armen fra Check-Mate-067, relatlimab+nivolumab i RELATIVITY-047, og nivolumab + relatlimab med ulike avhengige standard parameteriseringsmodeller. (kilde: BMS og (22))(kilde:

BMS og (22))fra Check-Mate-067, relatlimab+nivolumab i RELATIVITY-047, og nivolumab + relatlimab med ulike avhengige standard parameteriseringsmodeller. (kilde: BMS og (22))(kilde: BMS og (22))

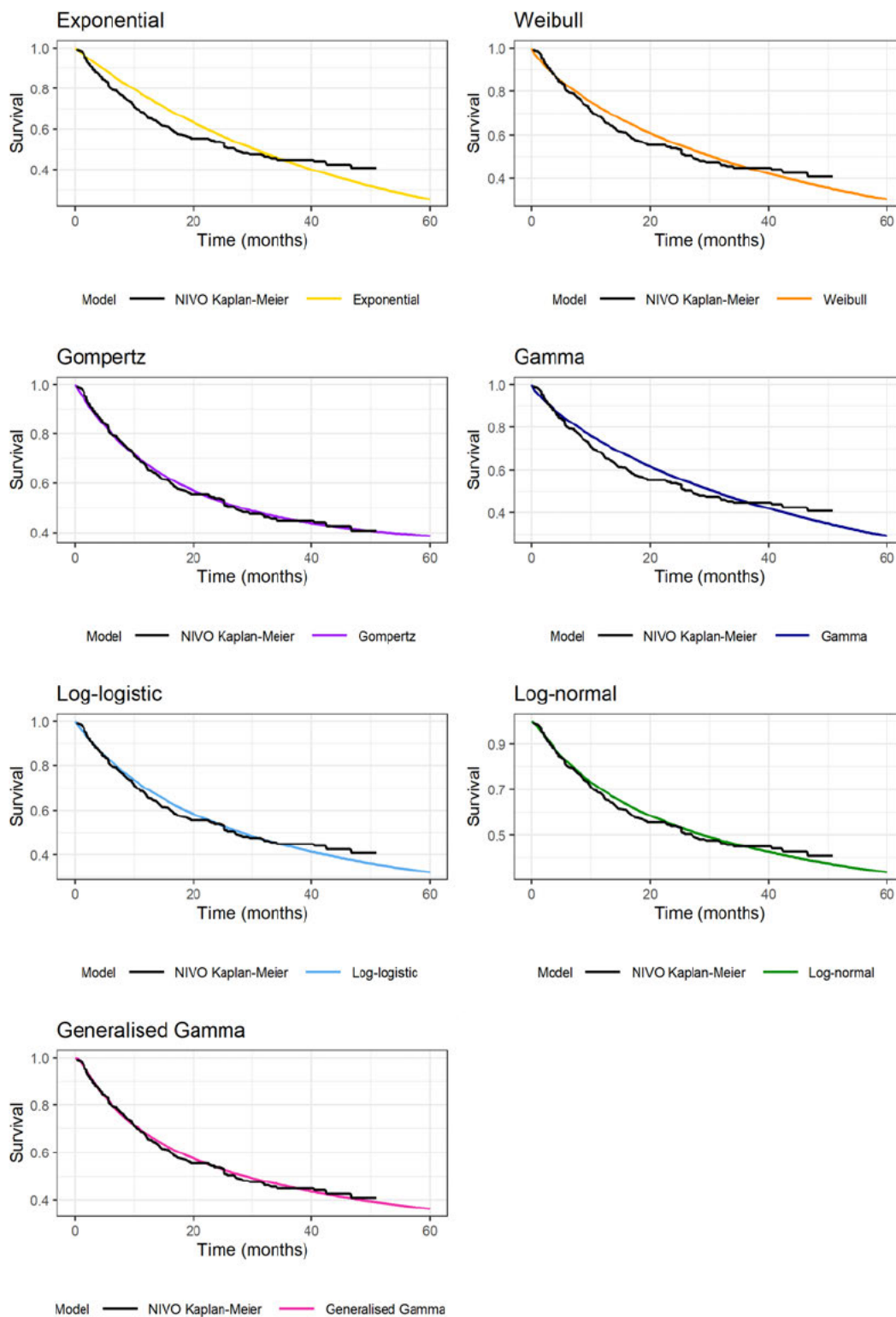
Modell										
	6mo	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år	7,5 år	10 år	15 år	20 år
Check-Mate-067 Nivolumab monotherapy K-M	74%	63%	48%	42%	37%	36%	34%	-	-	-
RELATIVITY-047 Nivo+rela K-M	85.6%	73.5%	57.3%	50.8%	48.1%	-	-	-	-	-
Generalisert Gamma	85.9%	74.0%	60.3%	52.2%	46.8%	42.7%	35,9%	31.6%	26.1%	22.7%
Log-normal	86.5%	75.5%	61.0%	51.5%	44.7%	39.5%		24.9%	17.9%	13.8%
Gompertz	84.0%	72.9%	59.4%	51.9%	47.6%	44.9%	41,9%	40.2%	35.4%	28.3%
Log-logistisk	86.2%	75.6%	60.7%	50.7%	43.5%	38.1%		23.4%	16.9%	13.2%
Weibull	86.0%	76.7%	62.6%	52.1%	43.8%	37.2%		17.5%	8.8%	4.6%
Gamma	86.7%	77.5%	63.2%	52.2%	43.4%	36.2%		15.1%	6.5%	2.8%
Ekponentiell	89.5%	80.1%	64.2%	51.5%	41.2%	33.0%		10.9%	3.6%	1.2%



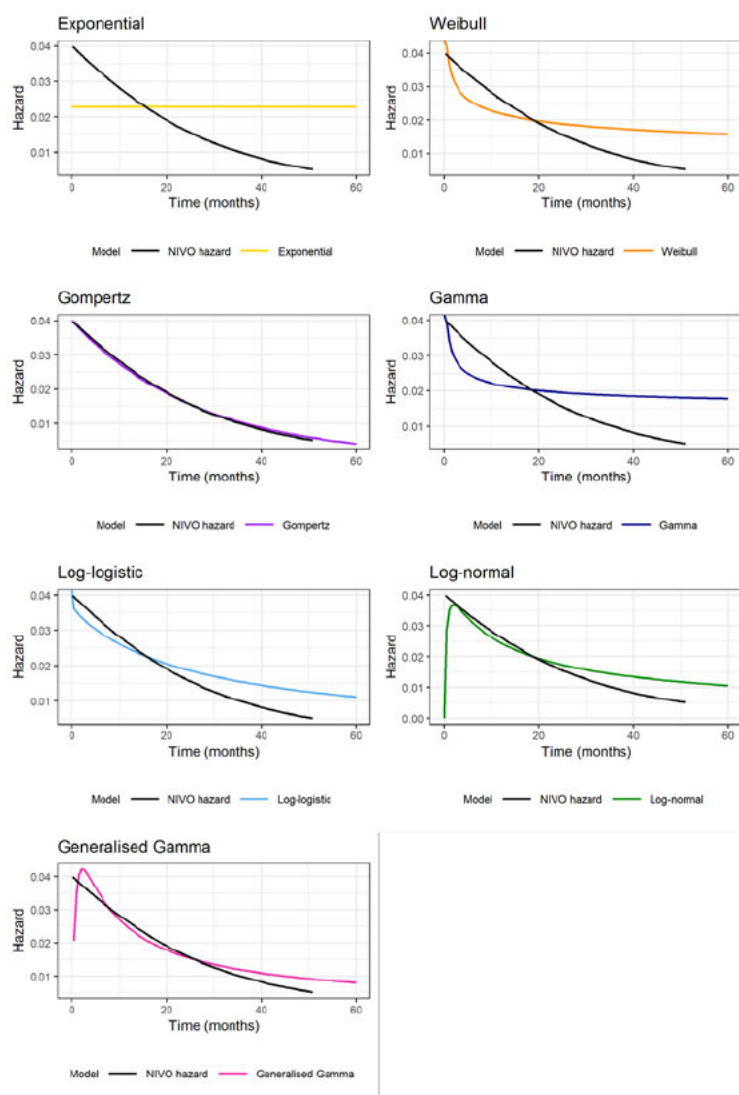
Figur 24. Visuell tilpassning av avhengige standard parametriske modeller til OS Kaplan-Meierdata for nivolumab monoterapi i RELATIVITY-047 PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)

Tabell 39. AIC og BIC for nivolumab for OS ved uavhengig modellering (kilde: BMS)

Modell	AIC	BIC
Generalised Gamma	1080,09	1090,16
Log-normal	1080,77	1087,48
Gompertz	1081,90	1088,62
Log-logistic	1085,98	1092,69
Weibull	1094,95	1101,66
Gamma	1097,50	1104,21
Exponential	1101,46	1104,82



Figur 25. Visuell tilpassing av uavhengige standard parametriske modeller til OS Kaplan-Meierdata for nivolumab monoterapi i RELATIVITY-047 PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)

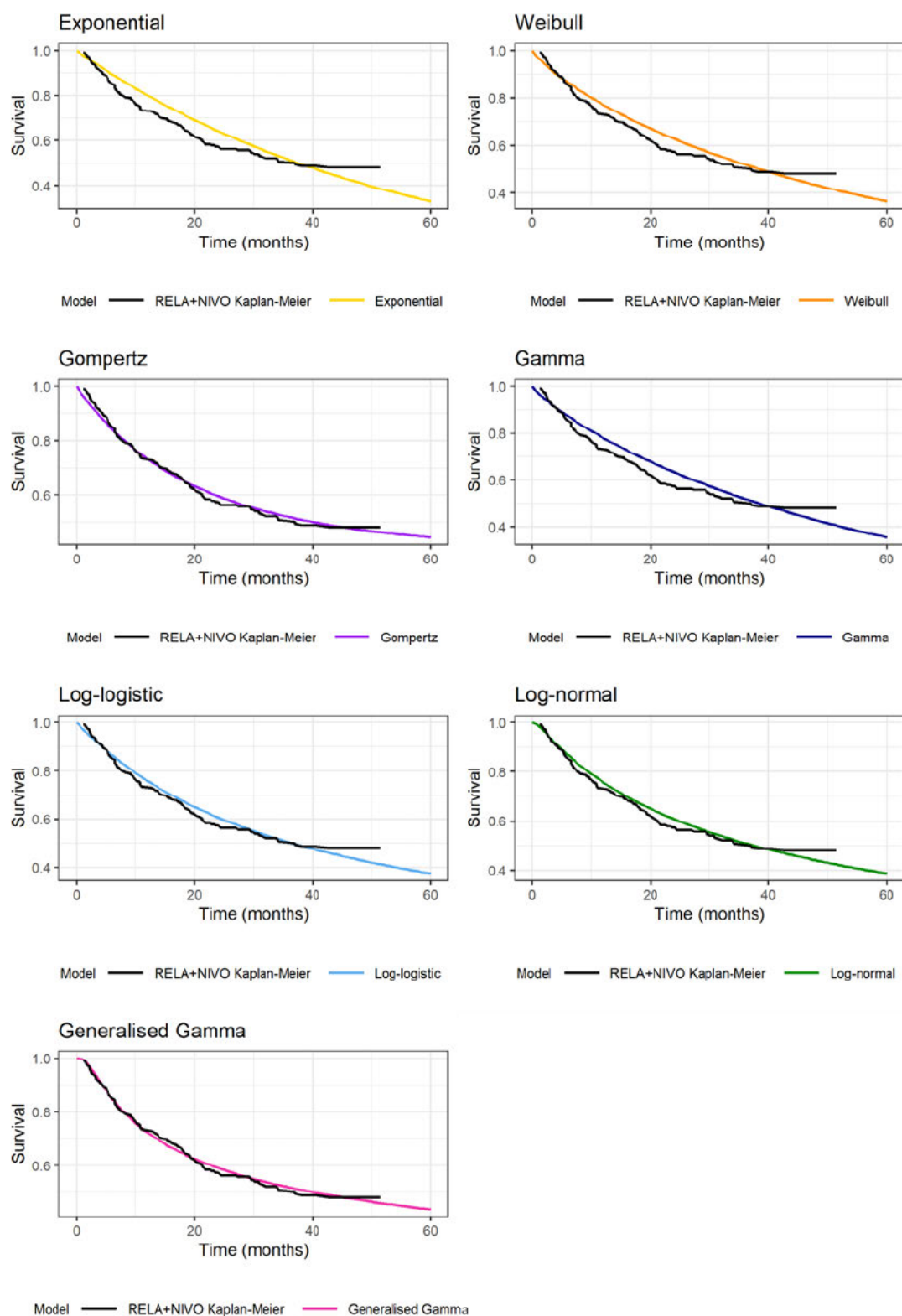


Figur 26. Uavhengige standard parametriske tilpasninger av OS-data til smoothed hazards for nivolumab (PD-L1 < 1%). Kilde: BMS

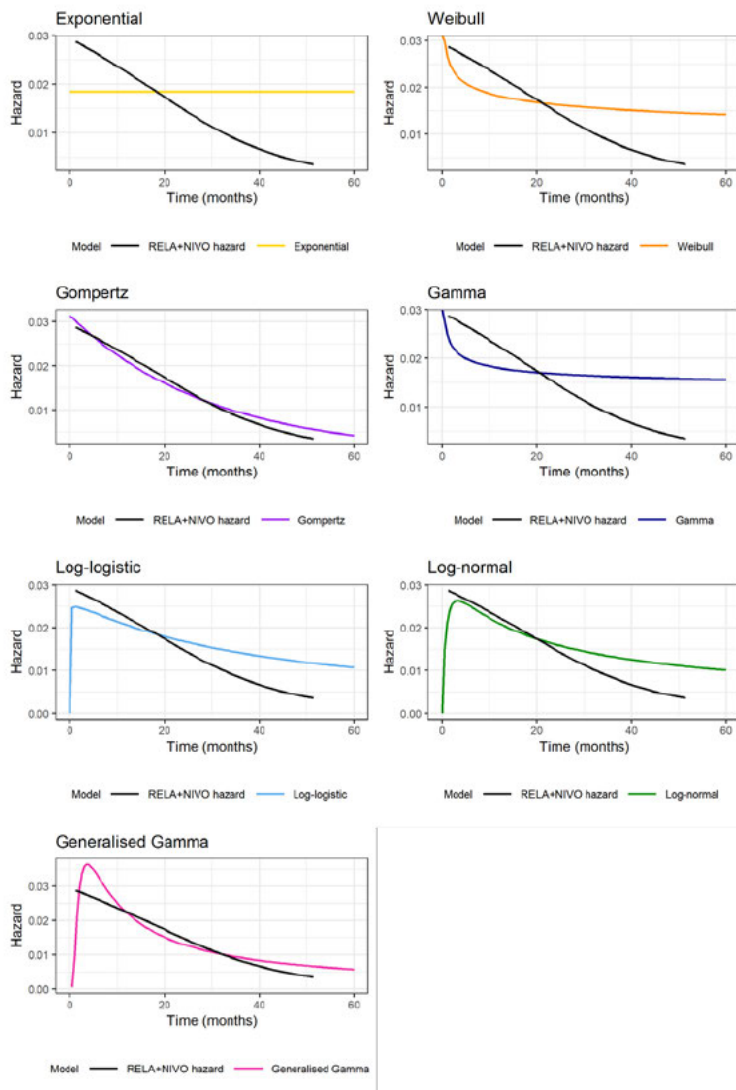
Tabell 40. AIC og BIC for nivolumab + relatlimab for OS ved uavhengig modellering (kilde: BMS)

Modell	AIC	BIC
Generalised Gamma	1006.25	1016.27
Log-normal	1013,30	1019,99
Gompertz	1016,20	1022,89

Log-logistic	1020,29	1026,97
Weibull	1028,55	1035,24
Gamma	1030,20	1036,89
Exponential	1030,46	1033,81



Figur 27. Visuell tilpassning av uavhengige standard parametriske modeller til OS Kaplan-Meierdata for nivolumab + relatlimab i RELATIVITY-047 PD-L1 uttrykk <1% (kilde: BMS)



Figur 28. Uavhengige standard parametriske tilpasninger til smoothed hazards for nivolumab + relatlimab (PD-L1 < 1 %). Kilde: BMS

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BMS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmiddeverkets retningslinjer	Levert av BMS?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis levert på forespørsel
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Levert på forespørsel

Tabell 42. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BMS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmiddeverkets retningslinjer	Levert av BMS?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Delvis levert på forespørsel
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei

Results of the mixed-effects linear regression used in the progression status approach

Resultat fra regresjonsanalysen brukt i progresjonsbasert analyse

The results of the mixed effects model including only a fixed effect for progression status alongside the random effect for subject id are shown in Table 3. The corresponding Least Squares mean estimates are given in Table 4. The progressed disease state had a statistically significant lower utility ($p < 0.0001$), but only marginally lower, with an estimated mean utility of 0.74 compared to 0.77 for the progression-free state.

Table 1: United Kingdom mixed effects model results for progression status

Parameter	Coefficient	Standard error	95% CI	P-value
Intercept	0.77	0.01	0.75 - 0.78	<0.0001
Progression status				
PD	-0.03	0.00	-0.04 - -0.02	<0.0001
PF	0	-	-	-

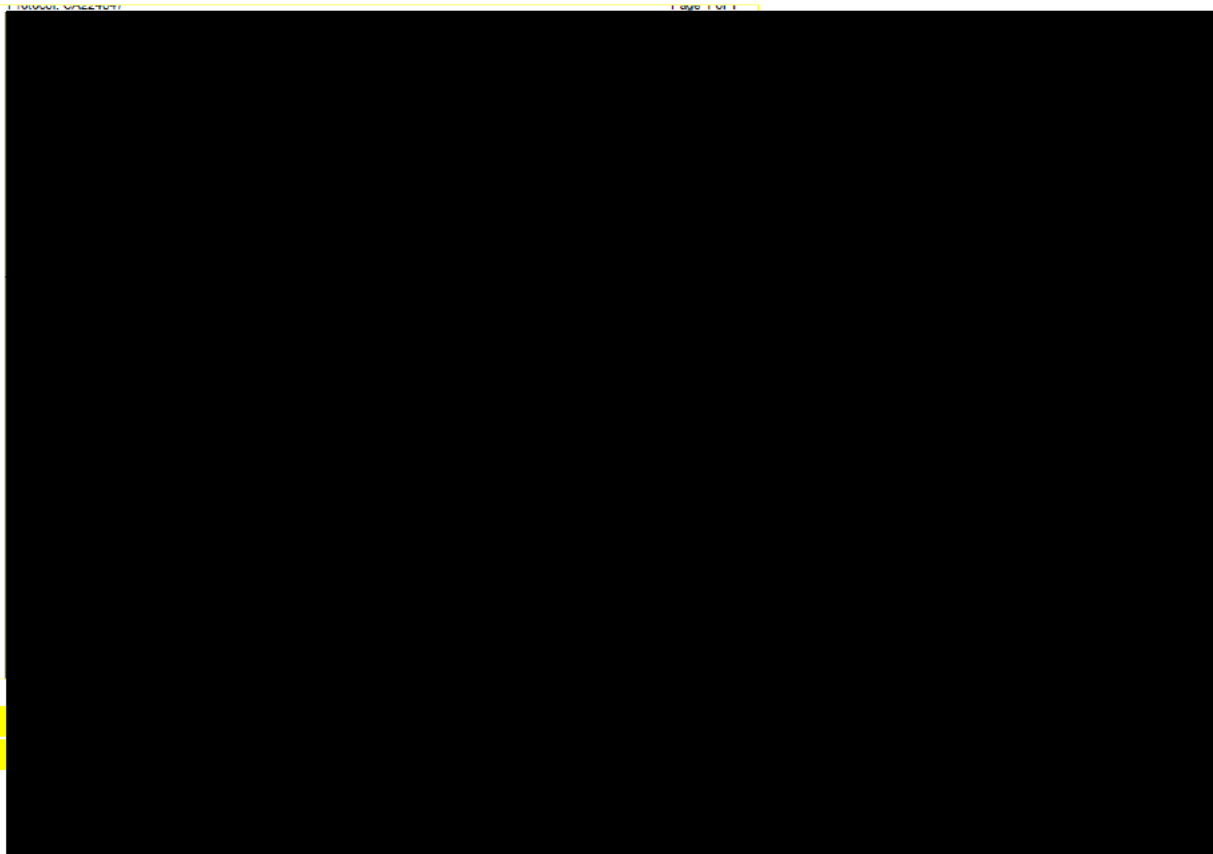
PD = Progressed disease; PF = Progression-free; CI = confidence interval

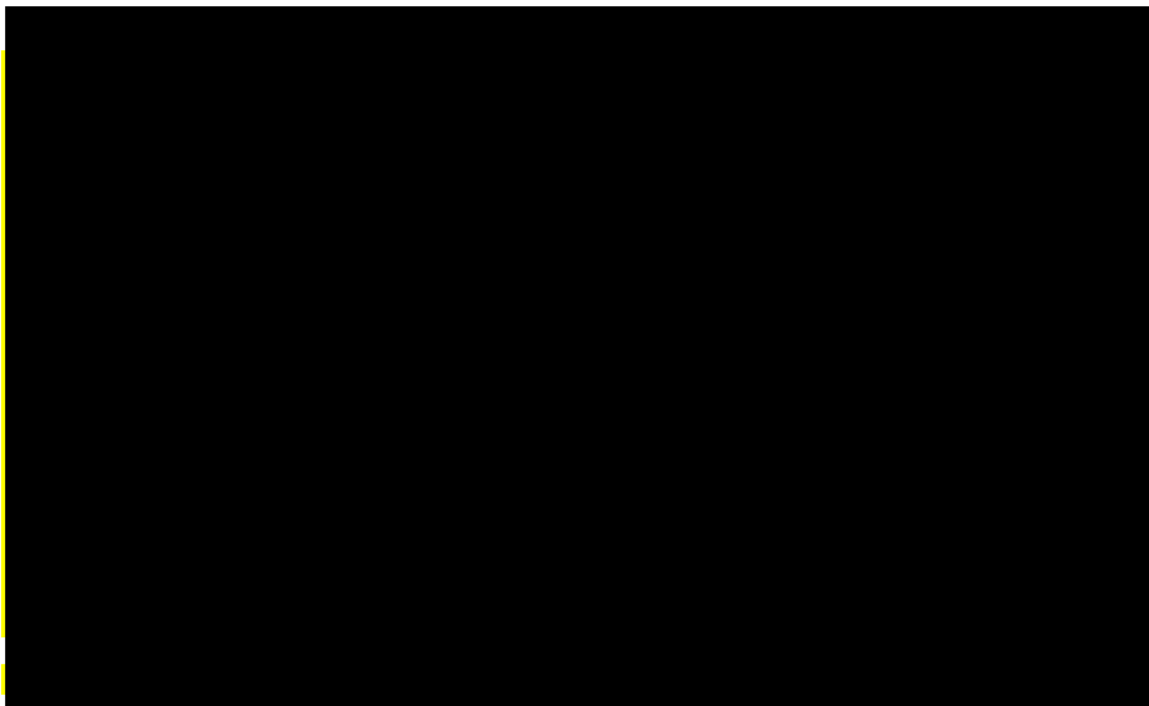
Table 2: United Kingdom mixed effects model Least Squares mean estimates by progression status

Level	Estimated mean	95% CI
PD	0.74	0.72-0.76
PF	0.77	0.75-0.78

PD = Progressed disease; PF = Progression-free; CI = confidence interval

Appendiks 3: Kaplan-Meier kurver PFS og OS, median 3 års oppfølgingstid





Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med Opdualag. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er kreftregisteret (35) og innspill fra kliniske fagekspertter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁵. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helse relaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (37), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem et al¹². For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁸ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁰ I Stavem et al er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹³ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730

26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Appendiks 5: Sikkerhet

Oversikt over sikkerhet i RELATIVITY-047. For TRAEs med en rapportert frekvens > 5 % (alle grader) er **grad 3 / 4** hendelser tatt med i modellen med enhetskostnad NOK 1583 (kilde: Innsatsstyrt finansiering 2023, DRG 909C Poliklinisk konsultasjon vedrørende svulster i hud og underhud).

Tabell 43. Oversikt over sikkerhet i RELATIVITY-047 rapportert inntil 30 dager etter avsluttet behandling (ITT-populasjon; kilde: BMS.)

	Nivo+rela (n=355)		Nivolumab monotherapy (n=359)	
	Any grade, n (%)	Grade 3/4, n (%)	Any grade, n (%)	Grade 3/4, n (%)
Any AE	352 (99.2)	161 (45.4)	344 (95.8)	139 (38.7)
TRAE	301 (84.8)	78 (22.0)	262 (73.0)	43 (12.0)
Leading to discontinuation	61 (17.2)	34 (9.6)	31 (8.6)	14 (3.9)
TRAEs >5%				
Pruritus	92 (25.9)	0	59 (16.4)	2 (0.6)
Fatigue	83 (23.4)	5 (1.4)	48 (13.4)	1 (0.3)
Rash	61 (17.2)	3 (0.8)	50 (13.9)	2 (0.6)
Hypothyroidism	58 (16.3)	0	47 (13.1)	0
Diarrhoea	57 (16.1)	5 (1.4)	37 (10.3)	2 (0.6)

Arthralgia	54 (15.2)	3 (0.8)	33 (9.2)	1 (0.3)
Vitiligo	49 (13.8)	0	43 (12.0)	0
Asthenia	32 (9.0)	1 (0.3)	18 (5.0)	1 (0.3)
Nausea	32 (9.0)	0	18 (5.0)	0
Alanine aminotransferase increased	30 (8.5)	5 (1.4)	16 (4.5)	2 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	30 (8.5)	5 (1.4)	10 (2.8)	1 (0.3)
Myalgia	30 (8.5)	1 (0.3)	17 (4.7)	0
Decreased appetite	28 (7.9)	0	10 (2.8)	0
Hyperthyroidism	23 (6.5)	0	24 (6.7)	0
Infusion related reaction	23 (6.5)	0	13 (3.6)	1 (0.3)

Any AE: alle uønskede hendelser (uansett årsakssammenheng); TRAE: behandlingsrelaterte uønskede hendelser.

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Bristol Myers Squibb(BMS) takker for muligheten til å gi kommentar til hurtig metodevurdering av ID2022_054, Relatlimab/Nivolumab (Opdualag), indisert til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %. Vi vil også takke DMP for en grundig prosess og metodevurderingsrapport.

I det følgende ønsker vi å adressere to forhold i rapporten som vi mener bør endres. Dette gjelder (1)behandlingslengde og (2)alder til beregning av alvorlighetsgrad.

Behandlingslengde

BMS har i sin grunnanalyse basert behandlingsvarigheten med Opdualag direkte på Kaplan-Meier data fra RELATIVITY-047, men med en maksimal behandlingsvarighet på to år. Dette er begrunnet med at maksimal behandlingstid på to år er i tråd med norske behandlingsanbefalinger for bruk av immunterapier.

DMP har valgt å belyse to alternative analyser med ulik behandlingslengde. Hovedanalysen inkluderer ikke behandlingsstopp etter 2 år, og behandling kan fortsette og fremskrives med Weibull funksjon utover tidshorizonten til datagrunnlaget. I DMP sin hovedanalysen antas det at omkring 5% vil motta behandling med nivolumab eller Opdualag i mere enn 6 år, noe som ikke virker klinisk plausibelt i en norsk sammenheng. Argumentet for å gjøre det på denne måten er å bevare intern validitet i modellen, ettersom 20% av pasientene i studien mottok behandling utover to år. DMP har også inkludert en scenarioanalyse kalt «norsk klinisk praksis», hvor det benyttes behandlingsstopp etter 2 år. Dette er i tråd med norsk klinisk praksis. DMP understreker også at det i norsk klinisk praksis forventes at maksimal behandlingslengde vil være 2 år.

BMS anerkjenner argumentasjonen om intern validitet i modellen, men vi mener at norsk klinisk praksis bør veie tyngre. Argumentet om at det kan forventes en annen effekt ved behandling utover 2 år går direkte mot rationale for norsk klinisk praksis og virker derfor ikke klinisk

plausibelt. Det er også et lite mindretall av pasientene som behandles utover to år i studien. DMP viser i rapporten til at «*de norske kliniske fagekspertene sier det ikke er etablert konsensus om maksimal behandlingsvarighet for immunterapier, men tror at de fleste pasienter i Norge vil behandles i maksimalt to år*». I handlingsprogrammet for melanomer omtales medikamentell behandling av inoperabel stadium III og stadium IV melanom. For immunterapi PD1-hemmere står det beskrevet at «*behandlingsvarighet er to år basert på studiene som er gjennomført så langt*». I studien RELATIVITY-047 var median behandlingsvarighet for ITT-populasjonen 8,31 måneder for Opdualag og 6,5 måneder for Nivolumab. I tillegg til uttalelse fra kliniske eksperter, faglige retningslinjer og betydelig kortere median behandlingstid enn to år i studien, støttes argumentet om maksimalt to års behandlingstid av tall fra kreftregisteret. På onkologisk forum i november 2023 presenterte Denise Reis Costa fra Kreftregisteret “Immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma: Treatment benefits and cost in an unselected real-life population”. I presentasjonen ble det vist til median behandlingstid for ulike behandlinger. For Nivolumab var median behandlingstid 10 måneder i perioden 2019 – 2020.

BMS ber derfor om at scenariet «norsk klinisk praksis» legges til grunn ved vurdering av innføring av metoden i norsk helsetjeneste.

Alder til beregning av alvorlighetsgrad

DMP har benyttet alder 67 år i scenariet «norsk klinisk praksis» og ved beregning av alvorlighetsgrad, basert på data fra Kreftregisteret. 67 år er gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt. Vi antar at gjennomsnittsalder ved behandlingstidspunkt er lavere enn 67 år basert på klinikerinnspill, ettersom flere av de diagnostiserte pasientene vil være for skrøpelige for behandling. I metodevurderingen benyttes Opdivo monoterapi og Keytruda monoterapi som komparator. I tidligere metodevurdering av Opdivo som behandling av avansert malignt melanom, ID2014_036, og Keytruda for tilsvarende indikasjon, ID2014_034, benyttes alderen 60

år for å beregne alvorlighetsgrad. BMS ber derfor om at alder 60 år også benyttes ved beregning av alvorlighetsgrad i metodevurderingen av Opdualag for tilsvarende indikasjon.