

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedelsuppdraget

Opdualag (nivolumab i kombination med relatlimab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 240 mg/80 mg

Utvärderad indikation

Opdualag är indicerat för första linjens behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre med PD-L1 tumörcellsuttryck < 1 %.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Företag	Bristol-Myers Squibb
Produkt	Opdualag (relatlimab + nivolumab), koncentrat till infusionsvätska, ATC L01FY02
Utvärderad patientgrupp	Obehandlade patienter, 12 år och äldre, med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom och med PD-L1 tumörcellsuttryck <1 %. Företaget uppskattar att cirka 100 patienter årligen kan komma att bli aktuella för behandling med Opdualag.
Företagets prognostiserade försäljning	Fullskalig försäljning till angivet pris uppskattas till [----] kronor årligen
Datum för expediering av underlag	2024-10-03

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Oskar Hellquist (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Klinisk expert: Hanna Eriksson, docent och överläkare i onkologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till behandling med Opdualag utgörs av antingen monoterapi med Opdivo/Keytruda eller kombinationen Opdivo + Yervoy för patienter med PD-L1-uttryck <1% som bedöms vara lämpliga för kombinationsbehandlingen. Företaget uppger dock att Opdualag, i klinisk praxis, huvudsakligen kommer att erbjudas patienter som bedöms vara olämpliga för kombinationen Opdivo + Yervoy och har därför valt att inte inkomma med underlag mot detta alternativ.
Relativ effekt och säkerhet	Effekt och säkerhet av relatlimab + nivolumab (RELA-NIVO) mot monoterapi med nivolumab (NIVO) som första linjens behandling av avancerat melanom hos patienter med PD-L1-uttryck <1% har undersökts i den randomiserade, dubbelblinda fas 2/3-studien RELATIVITY-047. I studien var progressionsfri överlevnad (PFS) primärt effektmått och total överlevnad (OS) ingick som sekundärt effektmått. Studiedata visar längre progressionsfri överlevnad med RELA-NIVO jämfört med NIVO. Denna effektskillnad bedöms av EMA som kliniskt relevant. Senare resultat från studien visar även en numerär fördel för RELA-NIVO avseende total överlevnad.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival modell där Opdualag jämförs med Opdivo i monoterapi. Mot bakgrund av osäkerhet kring behandlingens längd presenterar TLV inget grundscenario, utan redovisar i stället två scenarionalyser. I det ena scenariot antas behandlingen avslutas efter två år och därefter upphör även effektfördelen för Opdualag. I det andra scenariot antas behandling med Opdualag pågå fram till progression eller oacceptabel toxicitet och effektfördelen är inte justerad.
Modellering av klinisk effekt	Effekten av RELA-NIVO mot NIVO baseras på den direkt jämförande studien RELATIVITY-047. Eftersom modellens tidshorisont (40 år) överskrider uppföljningstiden från RELATIVITY-047 har företaget extrapolerat KM-data med parametrisk metod.
Hälsorelaterad livskvalitet	Hälsorelaterad livskvalitet uppmättes i studien RELATIVITY-047 med hjälp av EQ-5D-3L. Företaget tillämpar nyttovikter baserade på tid till död. TLV tillämpar nyttovikter baserade på hälsotillstånd (progressionsfri och progredierad).
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna är läkemedelskostnaderna. Det är främst läkemedelskostnaderna som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Mot bakgrund av att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) skiljer sig mycket mellan scenario 1 och 2 bedömer TLV osäkerheten som hög. Känslighetsanalyserna inom varje scenario visar dock att analyserna och resultaten är robusta.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV undersöker i två scenarionalyser hur olika antaganden om behandlingens längd och effektfördel för Opdualag påverkar kostnaden per vunnet QALY. I scenario 1 antas en stoppregel efter två år samt att effektfördelen antas upphöra vid samma tidpunkt. Kostnaden per QALY i scenario 1 uppgår till cirka 1,4 miljoner kronor med en QALY-vinst på 0,59. I scenario 2 antas ingen stoppregel och ingen justering av effektfördelen görs. I detta scenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 2,6 miljoner kronor med en QALY-vinst på 0,74. Opdivo har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Med anledning av detta redovisar TLV även resultatet vid olika prisnivåer på läkemedlet.

Innehåll

1	Maligt melanom	1
2	Läkemedlet.....	1
2.1	Indikation.....	1
2.2	Verkningsmekanism.....	1
2.3	Dosering/administrering	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ	3
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	4
5.1	Klinisk studie	4
6	Hälsoekonomi	9
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	9
6.2	Effektmått	10
6.3	Kostnader.....	14
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	20
7.1	Företagets grundscenario.....	20
7.2	TLV:s scenarioanalyser.....	21
7.3	Samlad bedömning av resultaten	25
8	Referenser.....	26

1 Malignt melanom

Mellan överhuden (epidermis) och läderhuden (dermis) finns så kallade melanocyter som utsondrar hudens pigment och som skyddar andra celler från bland annat solens ultravioletta strålning. Vid malignt melanom i huden blir melanocyterna cancerogena och bildar tumörer. Malignt melanom drabbar vanligen huden men kan även uppstå i ögon och slemhinnor. Vid hudmelanom är tumören initialt lokaliserad till epidermis men kan sprida sig till dermis. Hudmelanom innehåller en stor mängd mutationer, framför allt i melanom som har uppkommit i solbelyst hud. Bland annat uppvisar 40–50 procent av patienter med malignt melanom någon typ av mutation i genen för ett enzym som kallas för BRAF¹. Enligt TLV:s kliniska expert visar studier att PD-L1 uttrycket varierar i melanom beroende av multifaktoriella faktorer som inkluderar analysmetoder, bedömningen av PD-L1 uttryckt och biologiska faktorer men att drygt hälften av alla melanom har ett PD-L1-uttryck under 1 procent i sina tumörceller. PD-L1 är ett protein som uttrycks på ytan av tumörceller och genom bindning till PD-1-receptorn på ytan av immunförsvarets T-celler försämrar immunförsvarets möjligheter att attackera tumörcellerna.

Årligen diagnostiseras malignt melanom hos cirka 5 000 individer i Sverige. Cirka 400–500 patienter årligen utvecklar avancerad (icke-resektabelt eller metastaserande) sjukdom. Diagnosen är lika vanlig hos män och kvinnor. Medianåldern vid diagnos år 2020 var 70 respektive 65 år. Årligen avlider omkring 500 personer i Sverige till följd av spridd sjukdom.

Cirka 10–20 procent av patienterna får antingen en regional spridning (stadium III) eller fjärrmetastasering (stadium IV). Små tumörhärdar nära primärtumören (så kallat satellitmetastaser) eller längs med lymfkärl som dränerar tumörområdet (så kallat "in-transit"-metastaser) kan också förekomma. Spridning av malignt melanom innebär i regel sämre prognos för patienten. Fjärrmetastaser kan uppstå i till exempel hud, lunga, skelett, lever och centrala nervsystemet (CNS).

Prognostiskt ogynnsamma faktorer vid malignt melanom består bland annat av dålig funktionsstatus (ECOG > 2), hög tumörbörda (förhöjda nivåer av LD²), lymfkörtelengagemang, visceral/CNS-metastasering, ökad tumörtjocklek och förekomst av mikroskopisk ulceration [1, 2].

2 Läkemedlet

Opdualag är en fast kombination innehållande de aktiva substanserna nivolumab och relatlimab. Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i september 2022.

2.1 Indikation

Opdualag är indicerat för första linjens behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre med PD-L1 tumörcellsuttryck < 1 %.

2.2 Verkningsmekanism

Opdualag är en fast doskombination av nivolumab, en programmerad celldöd 1-hämmare (anti-PD-1) och relatlimab, en lymfocytaktiveringsgen-3-hämmare (anti-LAG-3). Nivolumab är en human IgG4 monoklonal antikropp som binder till PD-1-receptorn, blockerar interaktion

¹ BRAF medverkar i den så kallade MAPK- signalvägen (mitogenaktiverat proteinkinas). Denna signalväg är viktig både i normal cellfunktion och i cancerceller. Mutationer i BRAF-genen gör att cancercellerna förökar sig okontrollerat. Den vanligaste mutationsformen i BRAF-genen kallas för V600E och näst vanligast är V600K

² LD = laktatdehydrogenas är ett enzym som ingår i glukosmetabolismen. Alla kroppens celler har detta enzym. Nivåerna på LD i blodet ger en samlad bild av tumörmassa och tillväxt.

med dess ligander PD-L1 och PD-L2, och minskar den PD-1-signalvägsmedierade hämningen av immunsvaret, inklusive anti-tumörimmunsvaret. Relatlimab är en human IgG4 monoklonal antikropp som binder till LAG-3-receptorn, blockerar dess interaktion med ligander, inklusive MHC II, och minskar LAG-3-signalvägsmedierade hämningen av immunsvaret. Blockeringen av denna signalväg främjar T-cellsproliferation och cytokinsekretion.

2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar 12 år och äldre är 480 mg nivolumab och 160 mg relatlimab (i form av en fast kombination) var fjärde vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter. Behandling med Opdualag ska fortsätta så länge klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Onkologisk antitumoral behandling rekommenderas i regel inte till patienter med WHO funktionsstatus > 2 och allmäntillståndet bör regelbundet bedömas under behandling. Systemisk behandling vid avancerad melanomsjukdom omfattar:

- Immunterapi
- Perorala kinashämmare (BRAF-hämmare i kombination med MEK-hämmare)
- Cytostatikabehandling

Förstahandsvalet (oavsett förekomst av BRAF-mutation) vid metastaserat melanom av stadium IV eller inoperabel stadium III är i Sverige immunterapi med PD-1-hämmarna Opdivo (nivolumab) eller Keytruda (pembrolizumab) i monoterapi. Dessa ges intravenöst vanligen var fjärde (nivolumab) eller var tredje/sjätte (pembrolizumab) vecka i fast dos.

Hos vissa patienter kombinerar man PD-1-hämmare med CTLA-4³-hämmare. Den kombination som idag är registrerad i Sverige är Yervoy (ipilimumab) i kombination med Opdivo (IPI-NIVO). Kombinationsbehandling ger upphov till avsevärt fler och mer allvarliga biverkningar än behandling med PD-1-hämmare i monoterapi. Kombinationsbehandling är därför förbehållen patienter med hög sjukdomsburda och aggressiv tumörsjukdom. Faktorer som talar för kombinationsbehandling är:

- Gott allmäntillstånd med förutsättning att klara svår toxicitet (grad 3–4)
- Förväntad god följsamhet till biverkningsuppföljning
- PD-L1-uttryck < 1% i tumörceller
- Hög tumörburda (förhöjd LD)
- Förekomst av BRAF-mutation
- Avsaknad av betydelsefull samsjuklighet

IPI-NIVO är även en vanlig immunterapiregim efter progress på PD-1-hämmare i monoterapi som första linjens behandling. Andra immunterapiregimer i denna situation är upprepad behandling med samma PD-1-hämmare i monoterapi (särskilt om responsen på denna behandling var god vid första behandlingstillfället) och behandling med IPI i monoterapi.

Även om kliniska studier med immunterapiregimer har tillämpat behandling fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet så anger vårdprogrammet att det finns stöd för att avsluta denna behandling efter två års behandling om patienten har fortsatt stabil sjukdom. Denna bild bekräftas även av TLV:s kliniska expert som anger att behandlingspaus efter högst två års behandling eller tidigare vid god behandlingsrespons tillämpas i stor utsträckning i klinisk praxis.

³ CTLA-4 receptorn uttrycks på ytan av T-celler och utgör ytterligare immuncheckpoint-mekanism vid sidan av PD-1 och LAG-3 receptorerna. Hämning av CTLA-4 med ipilimumab resulterar i aktivering av immunförsvaret.

Perorala kinashämmare i form av BRAF-hämmare (exempelvis dabrafenib och enkorafenib) i kombination med MEK-hämmare (exempelvis trametinib och binimetinib) utgör ytterligare behandlingsmöjligheter för patienter med BRAF-muterad sjukdom. Dessa läkemedel kan användas både som första och andra linjens behandling. Nuförtiden väljs dock ofta immunterapi i första linjen och perorala kinashämmare används främst vid sjukdomsprogression hos patienter med BRAF-muterad sjukdom. För patienter med mycket symtom, stor sjukdomsörda och aggressiv sjukdom (snabbt progredierande sjukdom) kan perorala kinashämmare användas som ett första behandlingsalternativ. Anledningen till detta är kinashämmarnas mycket snabbt insättande behandlingseffekt. Även patienter med hjärnmetastasering har nytta av dessa läkemedel. Vid progress på perorala kinashämmare som första linjens behandling kan immunterapi användas.

Cytostatika (temozolomid, dakarbazin och paklitaxel) används numera mycket sällan som första linjens behandling av avancerat melanom men kan övervägas vid förekomst av kontra-indikationer mot immunterapi och kinashämmare. Cytostatika kan också övervägas efter progress på immunterapi hos patienter utan BRAF-mutation särskilt vid hjärnmetastasering. Behandlingseffekterna är dock ofta kortvariga och används bara i palliativa situationer [1, 2, 3, 4].

4 Jämförelsealternativ

Företaget anför att Opdualag i första linjen kommer, i klinisk praxis, att användas för patienter med PD-L1-uttryck <1% som av olika skäl inte är lämpliga för kombinationen IPI-NIVO. Patienter olämpliga för kombinationen IPI-NIVO behandlas i dagsläget med PD-1-hämmare i monoterapi. Företaget väljer dessutom att jämföra Opdualag med Opdivo i sin hälsoekonomiska modell och menar att en jämförelse mot Keytruda kommer att kräva en nätverksmetaanalys och därmed öka komplexiteten i analyserna. Resultatet av den hälsoekonomiska analysen av Opdualag mot Opdivo skulle, enligt företaget, vara representativt även för Keytruda.

TLV:s diskussion

TLV anser, i enlighet med företaget, att monoterapi med PD-1-hämmare utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Opdualag. NT-rådet likställer behandlingseffekterna av Opdivo och Keytruda vid malignt melanom i första linjen och rekommenderar Opdivo i första hand för denna indikation [5].

TLV bedömer däremot att det föreligger en överlappning i indikationerna för Opdualag och kombinationen Yervoy + Opdivo (IPI-NIVO). Detta innebär att en andel patienter aktuella för behandling med Opdualag kommer även att kunna behandlas med IPI-NIVO. Baserat på detta bedömer TLV att även kombinationen IPI-NIVO utgör ett relevant jämförelsealternativ till Opdualag. TLV har efterfrågat en indirekt effektjämförelse och hälsoekonomisk analys mot IPI-NIVO. Företaget har meddelat att de inte avser inkomma med en sådan jämförelse eftersom framtagande av denna analys kan ytterligare försena processen för den hälsoekonomiska bedömningen av Opdualag. Företaget uppger därmed att Opdivo i monoterapi ska utgöra relevant jämförelsealternativ till Opdualag i denna hälsoekonomiska bedömning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till behandling med Opdualag består av både monoterapi med Opdivo samt kombinationen Yervoy + Opdivo. En hälsoekonomisk analys mot Yervoy + Opdivo kan däremot inte göras eftersom TLV saknar underlag för en sådan analys.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

5.1 Klinisk studie

Det kliniska underlaget för Opdualag (relatlimab + nivolumab = RELA-NIVO) hos patienter med obehandlat avancerat melanom baseras på den pågående studien RELATIVITY-047 [6].

Tabell 1 Sammanfattning av RELATIVITY-047

Studie	Studiedesign	Intervention och jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
RELATIVITY-047	Randomiserad och dubbelblindad	- Relatlimab + nivolumab; n= 209 - Nivolumab; n= 212	Totalt 714 patienter med tidigare obehandlat avancerat melanom varav 421 med PD-L1-uttryck <1%	Median PFS: Opdualag [--] månader, Opdivo [--] månader. HR [--] (95% KI [--] - [--]). Median OS: Opdualag [--] månader, Opdivo [--] månader. HR [--] (95% KI [--] - [--]).

Metod

Effekt och säkerhet av Opdualag för behandling av patienter ≥ 12 år gamla med tidigare obehandlat avancerat melanom har studerats i den randomiserade, dubbelblinda fas 2/3-studien RELATIVITY-047. Studien inkluderade patienter med ECOG 0 eller 1 och histologiskt bekräftat⁴ melanom i stadium III (icke-resektabelt) eller stadium IV. Tidigare systemisk behandling med PD-1-hämmare, CTLA4-hämmare eller perorala kinashämmare i (neo)adjuvant situation var tillåten förutsatt att sjukdomsåterfall hade inträffat minst sex månader efter avslutad behandling med dessa läkemedel.

Patienterna randomiserades 1:1, dubbelblindat, till att antingen få enbart nivolumab 480 mg var fjärde vecka⁵ eller till en fast dos av 480 mg nivolumab i kombination med 160 mg relatlimab⁶. Behandlingarna gavs fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Behandling bortom initial progression tilläts om patienten bedömdes ha klinisk nytta av denna och inte uppvisade tecken på oacceptabel toxicitet.

Randomiseringen stratifierades med avseende på:

1. PD-L1-uttryck ≥ 1 % jämfört med < 1 %⁷
2. LAG-3-uttryck ≥ 1 % jämfört med < 1 %⁸
3. BRAF-mutationsstatus
4. M-stadium; M0 eller M1 med normal LDH- nivå vs M1 med förhöjd LDH-nivå

Exkluderade var bland andra patienter med aktiv autoimmun sjukdom, tidigare myokardit, ECOG ≥ 2 , medicinska tillstånd som krävde systemisk behandling med måttliga eller höga doser av kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel, uvealt melanom (ögonmelanom) och aktiva eller obehandlade hjärn- eller leptomeningeala⁹ metastaser.

Studiens effektmått var:

- *Primärt* effektmått: progressionsfri överlevnad (**PFS**) enligt oberoende bedömning. Definierat som tiden från randomisering till antingen sjukdomsprogression eller död.

⁴ Enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC) version 8

⁵ För patienter med kroppsvikt < 40 kg var doseringen 6 mg/kg

⁶ För patienter med kroppsvikt < 40 kg var doseringen 6 mg/kg nivolumab + 2 mg/kg relatlimab

⁷ Med PD-L1 immunohistochemi (IHC) 28–8 pharmDx-test och definierat som andel tumörceller med membranfärgning i minst 100 evaluerbara celler

⁸ Enligt validerad LAG-3 IHC-analys

⁹ Metastaser i hjärnans eller ryggmärgens mjuka hinnor.

- **Sekundära** effektmått var totalöverlevnad (**OS**) och total responsfrekvens (**ORR**). Responsutvärdering enligt oberoende värdering och baserat på RECIST¹⁰ version 1.1, utfördes 12 veckor efter randomisering och fortsatte sedan var 8:e vecka upp till 52 veckor och därefter var 12:e vecka fram till sjukdomsprogression eller avslutad behandling, beroende på vilket som inträffade sist.
- **Tertiärt** effektmått: **PFS2** definierat som tiden från randomisering till död oavsett orsak eller progression på behandling efter RELA-NIVO och bedömt av lokal prövare.
- Hälsorelaterad livskvalitet utgjorde ett explorativt effektmått.

Samtliga effektmått i subgrupperna (inklusive patienter med PD-L1-uttryck < 1%) klassades som explorativa och inga formella statistiska signifikansprövningar genomfördes i dessa.

Resultat

Studien inkluderade 714 patienter oavsett grad av PD-L1-uttryck mellan maj 2018 och december 2020 på totalt 111 studiecentra. 421 patienter hade PD-L1-uttryck < 1%. Eftersom fokus på denna hälsoekonomiska utvärdering, i enlighet med regulatoriskt godkännande i Europa, ligger på patienter med PD-L1-uttryck < 1% så kommer resultatet av studien att enbart redovisas för denna subgrupp. Baslinjekarakteristika i studien framgår av tabell 2.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika i RELATIVITY-047 för subgruppen patienter med PD-L1-uttryck < 1%

	Nivo+rela (n=209)	Nivolumab monotherapy (n=212)
Median age, years (range)	62.0 (20–94)	63.0 (26–90)
Mean age, years	60.7	61.0
Age category (%)		
≥18 and <65	113 (54.1)	113 (53.3)
≥65 and <75	53 (25.4)	65 (30.7)
≥75 and <85	37 (17.7)	30 (14.2)
≥85	6 (2.9)	4 (1.9)
Female, n (%)	91 (43.5)	90 (42.5)
Stage at study entry (%)		
Unresectable stage III	22 (10.5)	11 (5.2)
Metastatic stage IV	187 (89.5)	200 (94.3)
Unknown or not reported	0	1 (0.5)
Previous systemic therapy, n (%)		
Adjuvant	19 (9.1)	12 (5.7)
Neoadjuvant	1 (0.5)	1 (0.5)
Unknown or other	0	1 (0.5)
Metastasis stage, n (%) ^a		
M0	22 (10.5)	11 (5.2)
M1a or b	94 (45.0)	108 (50.9)
M1c	90 (43.1)	84 (39.6)
M1d	2 (1.0)	6 (2.8)
M1	1 (0.5)	3 (1.4)
Not reported	0	0
Melanoma subtype classification, n (%)		
Cutaneous acral	28 (13.4)	29 (13.7)
Cutaneous non-acral	136 (65.1)	146 (68.9)
Mucosal	18 (8.6)	20 (9.4)
Other	27 (12.9)	17 (8.0)
ECOG performance status, n (%) ^b		
0	137 (65.6)	142 (67.0)
1	72 (34.4)	70 (33.0)
Tumour LAG-3 expression, n %		
≥1%	134 (64.1)	129 (60.8)
<1%	75 (35.9)	83 (39.2)
BRAF mutation status, n %		
Patients with BRAF mutations	81 (38.8)	79 (37.3)
Patients without BRAF mutations	128 (61.2)	133 (62.7)
Baseline LDH level (%)		
≤ ULN	131 (62.7)	128 (60.4)
> ULN	77 (36.8)	84 (39.6)
Not reported	1 (0.5)	0

¹⁰ Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Under utredningen har företaget inkommit med resultat från den senaste databrytpunkten i oktober 2023. Median uppföljningstid i denna analys är 33,82 månader. I den hälsoekonomiska modellen används dock data från en tidigare brytpunkt i oktober 2022.

Median PFS i RELA-NIVO-gruppen var [--] månader mot [--] månader i NIVO-gruppen (HR [--]; 95% KI [--] – [--]). Kaplan-Meier-kurva för PFS framgår av figur 1.

Figur 1. Progressionsfri överlevnad (PFS) i RELATIVITY-047 i subgruppen PD-L1-uttryck < 1%

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Studiens resultat i subgrupper av patienter med PD-L1 < 1% finns inte redovisade.

Hos patienter med PD-L1 > 1% visas sämre resultat för PFS jämfört med både ITT-populationen (hela patientpopulationen oavsett PD-L1-uttryck) och subgruppen patienter med PD-L1 < 1% vilket är bakgrunden till godkännandestatus för Opdualag i Europa¹¹. Vid tidpunkten för EMA:s utvärdering var HR för PFS i ITT-populationen 0,78 (95% KI 0,64 – 0,94), hos patienter med PD-L1 > 1% var den 0,95 (95% KI 0,68 – 1,33) och hos patienter med PD-L1 < 1% var HR 0,66 (95% KI 0,51 – 0,84).

Median OS vid den senaste databrytpunkten var [--] månader i RELA-NIVO-gruppen jämfört med [--] månader i NIVO-gruppen (HR [--]; 95% KI [--] – [--]).

Kaplan-Meier-kurva för OS framgår av figur 2.

Figur 2. Totalöverlevnad (OS) i RELATIVITY-047 för subgruppen PD-L1-uttryck < 1%

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

ORR var 37,3 procent i RELA-NIVO-gruppen (varav 14,4% hade komplett och 23,0% hade partiell respons) jämfört med 25,5 procent i NIVO-gruppen (varav 12,7% hade komplett och 12,7% hade partiell respons). 18,2 procent av patienterna i RELA-NIVO-gruppen uppvisade stabil sjukdom jämfört med 14,2 procent i NIVO-gruppen.

Median PFS₂, tertiärt effektmått i studien, var [--] månader i RELA-NIVO-gruppen mot [--] månader i NIVO-gruppen (HR [--]; 95% KI [--] – [--]). Kaplan-Meier-kurva för PFS₂ framgår av figur 3.

¹¹ EMA bedömer att en klinisk effekt av RELA-NIVO mot NIVO hos patienter med PD-L1-uttryck > 1% är i dagsläget inte visat

Figur 3. Progressionsfri överlevnad 2 (PFS2) i RELATIVITY-047 för subgruppen PD-L1-uttryck < 1%

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Resultat avseende livskvalitetsmätningar visade inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna.

Data för efterföljande behandlingar finns enbart redovisade för ITT-populationen och inte specifikt för patienter med PD-L1-uttryck < 1%. Totalt erhöll 131 patienter i RELA-NIVO-gruppen någon typ av efterföljande behandling jämfört med 136 patienter i NIVO-gruppen. Efterföljande behandlingar i RELA-NIVO-gruppen bestod av immunterapi (antingen i monoterapi eller i kombination) hos 40 procent, perorala kinashämmare (antingen monoterapi eller i kombination) hos 37 procent och annan behandling 40 procent. Motsvarande siffror i NIVO-gruppen var 49 procent, 42 procent respektive 44 procent.

Biverkningar

Behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4¹² rapporterades hos 21,1 procent i RELA-NIVO-gruppen mot 11,1 procent i NIVO-gruppen. Grad 3 eller 4 biverkningar som resulterade i behandlingsutsättning förekom hos 9,0 procent i RELA-NIVO-gruppen och 3,6 procent i NIVO-gruppen.

De vanligaste biverkningarna i RELA-NIVO-armen i studien var trötthet (41 %), muskuloskeletal smärta (32 %), utslag (29 %), artralgi (26 %), diarré (26 %), klåda (26 %), huvudvärk (20 %), illamående (19 %), hosta (16 %), minskad aptit (16 %), hypotyreos (16 %), buksmärtor (14 %), vitiligo (13 %), feber (12 %), förstoppning (11 %), urinvägsinfektion (11 %), dyspné (10 %) och kräkningar (10 %).

Exempel på allvarliga immunrelaterade endokrinopatier i RELA-NIVO-armen var hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt (inklusive sekundär binjurebarksvikt), hypofysit (inklusive hypopituitarism) och diabetes mellitus.

EMA bedömer att inga nya säkerhetssignaler har observerats i kliniska studier med RELA-NIVO än vad som förväntas uppstå av immunterapi. Vidare bedömer myndigheten att de läkemedelsrelaterade biverkningarna i studien generellt sett var hanterbara och har belysts väl i produktresumén.

TLV:s diskussion

Den relativa effekten av RELA-NIVO mot NIVO, som första linjens behandling av avancerat malignt melanom, har undersökts i en stor randomiserad och dubbelblind studie hos sammanlagt 714 patienter (ITT-populationen). 421 patienter hade ett PD-L1-uttryck < 1%, och är den patientpopulation som det regulatoriska godkännandet i EU baseras på. Dokumentationen av behandlingseffekten mot NIVO kan därför betraktas som robust.

TLV:s kliniska expert uppger att patientpopulationen som underlaget avser (patienter med PD-L1-uttryck < 1%) generellt är representativ för patienter som, i klinisk praxis, kan komma att behandlas med Opdualag. Medianåldern för melanompatienter som erhåller systemisk

¹² Grad 3 utgörs av allvarliga biverkningar och grad 4 av livshotande biverkningar. Grad 5 är biverkningar som leder till döden.

behandling ligger mellan 60 och 70 år enligt TLV:s kliniska expert och i RELATIVITY-047 var den cirka 62 år.

EMA bedömer i sitt utredningsprotokoll [4] att den förlängning av median PFS som rapporteras i studien till förmån för RELA-NIVO jämfört med NIVO kan betraktas som kliniskt relevant för patienter med PD-L1-uttryck under en procent. OS-data var omogna vid tiden för EMA:s utvärdering. Vidare anger EMA att då biverkningsprofilen för kombinationen IPI-NIVO inte är försvarbar föreligger det ett kliniskt behov av mindre biverkningsbelastade terapier vid avancerat malignt melanom.

Det måste betonas att EMA:s utvärdering baseras på databrytpunkten i oktober 2021. I den senaste databrytpunkten i oktober 2023 [7] uppnådde effekten av RELA-NIVO på total överlevnad i ITT-populationen gränsen för statistisk signifikans. Median OS i ITT-populationen i RELA-NIVO-gruppen var vid denna analys 51,02 månader jämfört med 34,10 månader i NIVO-gruppen (HR 0,80; 95% KI 0,66 – 0,99). Studien saknade emellertid tillräcklig statistisk styrka (power) för att kunna påvisa statistiskt signifikant effekt på OS för patienter med PD-L1 < 1%. HR för OS i denna subgrupp på [--] (95% KI [--] – [--]) [-----].

Inga patienter i åldersintervallet 12-18 år inkluderades i studien men EMA gör bedömningen att effekten av immunterapi hos patienter äldre än 18 år kan extrapoleras till att även gälla denna patientkategori. TLV:s kliniska expert anger att malignt melanom är ovanligt i åldersgruppen 12-18 år men om det förekommer så behandlas dessa patienter antingen inom kliniska prövningar eller med godkända systemiska behandlingar motsvarande som för patienter över 18 år.

Företaget anför att RELA-NIVO kommer, i klinisk praxis, främst att användas hos patienter som bedöms vara olämpliga för kombinationen IPI-NIVO. Av denna anledning har företaget valt att inte inkomma med underlag mot detta alternativ. TLV kan därför, utifrån befintligt underlag, inte bedöma den relativa effekten av RELA-NIVO mot IPI-NIVO.

RELATIVITY-047 har inte explicit studerat patienter som är olämpliga för behandling med IPI-NIVO. Detta skapar en hög osäkerhet vid bedömningen av den relativa effekten av RELA-NIVO i denna patientpopulation som företaget bedömer som målpopulation för behandling med RELA-NIVO i klinisk praxis. I den hälsoekonomiska bedömningen antas den rapporterade relativa effekten av RELA-NIVO mot NIVO i RELATIVITY-047 även gälla patienter som är olämpliga för behandling med IPI-NIVO. Detta är ett antagande som är behäftat med hög osäkerhet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med EMA att behandling med relatlimab i kombination med nivolumab (RELA-NIVO) ger en kliniskt relevant förlängning av progressionsfri överlevnad jämfört med nivolumab i monoterapi som första linjens behandling av avancerat malignt melanom hos patienter med PD-L1-uttryck < 1%. Behandlingen resulterar även i tio månaders förlängning av total överlevnad.

Den relativa effekten av RELA-NIVO jämfört med kombinationen ipilimumab och nivolumab (IPI-NIVO) kan, utifrån befintligt underlag, inte bedömas.

RELA-NIVO har inte explicit studerats hos patienter som är olämpliga för behandling med IPI-NIVO. Effekten av RELA-NIVO i studien RELATIVITY-047 måste därför extrapoleras till att även gälla denna population, vilket innebär att storleken på behandlingseffekten för denna population är behäftad med stor osäkerhet.

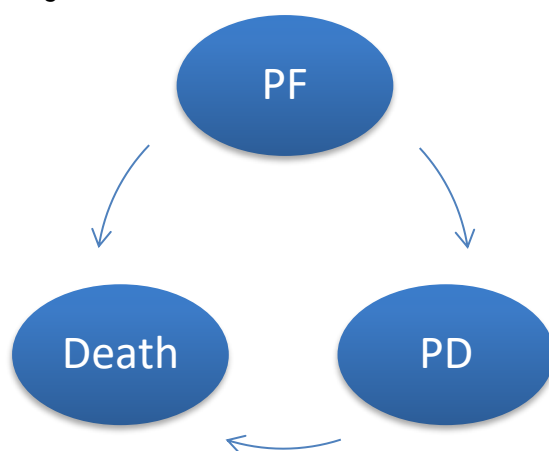
6 Hälsoekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell där behandling med Opdualag jämförs med Opdivo i monoterapi för patienter i första linjens behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre med PD-L1 tumörcellsuttryck <1 %.

Den hälsoekonomiska modellen är en partitioned survival modell med tre hälsostadier: progressionsfri överlevnad (PFS, benämns PF i figur 4), progredierad sjukdom (PD) och död (death i figur 4). Samtliga patienter startar i det progressionsfria hälsostadiet. I figur 4 nedan ges en illustration över modellen samt hur patienter kan förflytta sig mellan de olika hälsostadierna.

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell



Effektdata hämtas främst från RELATIVITY-047-studien. Data från studien CheckMate-067 används för validering av extrapoleringarna av överlevnadskurvorna för jämförelsealternativet. Checkmate-067 är en fas-III-studie för patienter med tidigare obehandlat avancerat melanom där Opdivo i monoterapi och Opdivo i kombination med Yervoy jämförs med Yervoy i monoterapi. Uppföljningstiden i Checkmate-067 som är inkluderat för valideringen var fem år.

Modellens tidshorisont är 40 år, en modellcykel är en vecka under de första 28 veckorna, och därefter övergår modellen till fyraveckorscykler. De kortare modellcyklerna som tillämpas under de första 28 veckorna syftar till att fånga de kostnader och hälsoeffekter som uppstår när en stor andel patienter i båda armarna progredierar eller dör under de första månaderna. Patientkaraktäristika baseras på studiepopulationen i RELATIVITY-047 och den genomsnittliga åldern vid modelleringsstart är 62 år. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att patientkaraktäristika i RELATIVITY-047 och därmed i modellen överlag är representativa för svenska patienter.

TLV:s kliniska expert uppger att genomsnittsåldern för svenska patienter aktuella för behandling med Opdualag är mellan 60 och 70 år. TLV bedömer därmed att den antagna genomsnittsåldern i modellen kan ha underskattats och redovisar därför känslighetsanalyser där medelåldern justeras upp.

6.2 Effektmått

6.2.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmått som används i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Företaget använder Kaplan-Meier-data (KM-data) från studien RELATIVITY-047 (databrytpunkt oktober 2022) för att extrapolera överlevnaden över tid. Kurvorna i företagets grundscenario illustreras i figur 5 och 6 nedan.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Företaget använder en "piecewise dependent model" för att modellera PFS över tid. Det innebär att överlevnadskurvorna är uppdelade i två segment. Den ena estimeringen avser de tre första månaderna där PFS följer KM-data och den andra avser resten av tiden där extrapolering sker parametriskt. Tre månader utgör den tidpunkten i RELATIVITY-047 när den första utvärderingen av patienterna gjordes.

Flera parametriska extrapoleringsfördelningar för resten av tidshorisonten har testats och den som företaget valt att tillämpa i sitt grundscenario är log-normalfördelningen eftersom den anses ha bäst statistisk passform.

Figur 5. Progressionsfri överlevnad i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Total överlevnad (OS)

För total överlevnad extrapoleras kurvorna från dag 1, utan någon segmentering. Enligt företaget är den fördelning med bäst statistisk passform generaliserad gamma. Vidare skriver företaget att behandling med Opdualag sannolikt kan leda till en plåtå i överlevnadskurvan, vilket talar för att extrapolering med en Gompertzfördelning eller en generaliserad gammafördelning kan vara lämpligt. Företaget väljer att extrapolera den totala överlevnaden i grundscenariot med en generaliserad gamma-fördelning, och inkluderar en känslighetsanalys där total överlevnad extrapoleras med en Gompertzfördelning.

Figur 6. Total överlevnad i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Företaget har inkluderat data från CheckMate-067 som validering av data för Opdivo-armen. Progressionsfri överlevnad i jämförelsearmen var omkring 10 procentenheter högre i CheckMate-067 jämfört med RELATIVITY-047 vid tidpunkterna 2, 3 och 4 år, enligt de KM-data som företaget inkluderar. Potentiellt bör skillnaden mellan PFS-kurvorna för vardera behandlingsalternativet vara mindre. TLV bedömer att effekten av Opdualag bör överskrida den av Opdivo, men att effektskillnaden potentiellt bör vara mindre än vad som antas i företagets grundscenario, baserat på data från Checkmate-067. Däremot har valet av extrapoleringsfördelning för PFS en begränsad påverkan på resultatet. Av denna anledning gör TLV ingen justering av PFS utan antar samma extrapoleringsfördelning som företaget.

TLV är eniga i företagets val om att utföra en piecewise-modellering. De kurvor som extrapoleras från dag 1 uppvisar sämre passform till KM-estimaterna från RELATIVITY-047 och TLV bedömer att dessa inte representerar realistiska överlevnadskurvor utifrån de KM-data som finns tillgängliga. I modellen är det inte möjligt att justera tidpunkten för när extrapoleringen av PFS börjar. TLV har bett företaget att inkomma med en uppdaterad modell där detta är möjligt men företaget har valt att avstå från detta. Tre månader är potentiellt en rimlig tidsgräns eftersom första utvärderingen av patienterna skedde efter 12 veckor och därmed sker det en stor nedgång i PFS i båda armarna vid omkring tre månader. Att det inte går att justera tidpunkten för då extrapoleringen börjar bidrar dock med osäkerhet eftersom det inte går att redogöra för hur detta påverkar resultatet.

Total överlevnad (OS)

Den extrapolerade OS-kurvan för Opdualag i företagets grundscenario följer KM-data bra under de första 18 månaderna. Mellan månad 18 och 45 överskattar dock modelleringen den OS som observeras i RELATIVITY-047 något. Från månad 45 är det endast ett litet antal patienter kvar för uppföljning¹³ och skattningen bör därför beaktas med försiktighet. Överskattningen, jämfört med KM-data, är relativt liten. Data från en senare brytpunkt, oktober 2023, fortsätter att följa den extrapolerade kurvan och kan därför ses som en validering av företagets extrapolering. TLV väljer därför att anta samma extrapoleringsfördelning som företaget för OS.

I RELATIVITY-047 erhöll patienter behandling med Opdualag och Opdivo fram till progression eller oacceptabel toxicitet, vilket är i enlighet med produktresuméerna för Opdualag respektive Opdivo [8,9]. Företaget antar dock en stoppregel för båda armarna i den hälsoekonomiska modellen, vilket innebär att patienter som varit progressionsfria i två år avslutar behandlingen (detta diskuteras vidare i avsnitt 6.3.1). I RELATIVITY-047 stod fortfarande cirka 20 procent av patienterna i vardera behandlingsgrupp kvar på behandling efter två

¹³ Totalt var det 209 patienter som följdes. 46 patienter var kvar för uppföljning (at risk) vid 45 månader, 18 patienter vid 48 månader och 1 patient vid 51 månader.

år. Detta innebär att extrapolerade kurvor baserade på KM-data sannolikt är överskattade jämfört med överlevnaden hos patienter som endast får behandling i två år. Det bör även påpekas att studien saknade statistisk styrka (power) för att kunna påvisa signifikant effektfördel i denna subgrupp.

För att ta hänsyn till denna potentiella överskattning presenterar TLV, i stället för ett grundscenario, två scenarioanalyser. Det som skiljer scenarioanalyserna åt är hur länge patienterna antas stå kvar på behandling samt hur länge effektfördelen för Opdualag kvarstår. I scenario 1, likt företagets grundscenario, antas patienterna avbryta behandling med Opdualag och Opdivo efter två år. Vid samma tidpunkt antas effektfördelen för Opdualag upphöra, genom att risken för att avlida antas vara densamma i båda behandlingsarmarna. I scenario 2 antas patienterna fortsätta på behandling med Opdualag och Opdivo fram till progression eller oacceptabel toxicitet, vilket är i enlighet med Opdualags och Opdivos produktresuméer. Effektfördelen för Opdualag kvarstår fram till år 16¹⁴, i enlighet med vad som antas i företagets grundscenario.

Figur 7 nedan visar extrapolerade armar för total överlevnad i scenario 1. Extrapolerade armar för scenario 2 är desamma som i företagets grundscenario (se figur 6).

Figur 7. Total överlevnad i TLV:s scenario 1

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: TLV instämmer med företagets val av extrapoleringsfördelning (log-normal) och modellering av PFS. TLV redovisar även en känslighetsanalys där PFS modelleras med en log-logistisk fördelning. Denna justering har en begränsad påverkan på resultatet.

TLV bedömer att företagets modellering av OS är förenad med vissa osäkerheter och möjligen är överskattad. Detta då företaget antar att samtliga patienter avbryter behandling med Opdualag efter två år, trots att patienterna i RELATIVITY-047 erhöll behandling fram till progression eller oacceptabel toxicitet. För att ta hänsyn till denna potentiella överskattning presenterar TLV, i stället för ett grundscenario, två scenarioanalyser. I scenario 1 tillämpas en stoppregel vid två år som progressionsfri, i enlighet med företagets antagande och utlåtande från TLV:s expert. Effektfördelen antas upphöra vid samma tidpunkt genom att HR justeras till 1, vilket innebär att risken för att dö är densamma i båda behandlingsarmarna. I scenario 2 antas patienter behandlas till progression eller oacceptabel toxicitet utan någon justering av effektfördelen i enlighet med produktresuméerna för Opdualag och Opdivo. TLV redovisar även känslighetsanalyser av scenario 1 där effektfördelen antas upphöra vid senare tidpunkter.

6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data för hälsorelaterad livskvalitet är främst hämtade från RELATIVITY-047 där de samlades in med hjälp av EQ-5D-3L. Dessa data har sedan omvandlats till nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet genom den brittiska tariffen från Dolan et al [10]. I företagets analys antas olika

¹⁴ Vid denna tidpunkt är risken för att avlida samma som den hos normalbefolkningen.

livskvalitet beroende på hur långt patienten har kvar i livet. Vikterna antas inte skilja mellan behandlingsalternativen. Tabell 3 nedan redovisar livskvalitetsvikterna för de olika tidsintervall som är inkluderade i analysen. Företaget anger att skillnader i livskvalitet uppstår framför allt i slutskedet av patientens liv och att det är därför de valt att tillämpa livskvalitetsvikter utifrån tid till död. Företaget antar, utifrån uppmätta nyttovikter från RELATIVITY-047, att livskvaliteten är relativt liknande fram till de 27 sista veckorna vid liv, och därefter sjunker kraftigt fram till död (se tabell 3).

I grundscenariot har företaget utgått från livskvalitet uppmätt hos ITT-populationen i RELATIVITY-047. Företaget menar att det inte bör finnas någon skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan ITT-populationen och subgruppen med PD-L1<1%. Eftersom ITT-populationen är större än subgruppen resulterar det i mer precisa uppskattningar av livskvalitetsvikterna.

I modellen finns alternativet att använda livskvalitetsvikter baserade på hälsotillstånd. Då antas livskvaliteten skilja sig beroende på om patienten har progredierat eller inte. Även dessa data är hämtade från RELATIVITY-047. Företaget poängterar att det är en väldigt liten skillnad i livskvalitet mellan de två hälsostadierna, och att livskvalitet hos patienterna sjunker främst under de sista månaderna i livet. Detta återspeglas i tabell 3, där vikterna minskar i en ökande takt ju närmare döden patienten är.

Tabell 3. Nyttovikter som används i företagets hälsoekonomiska analys

	>52 veckor till död	27 – 52 veckor till död	5 – 26 veckor till död	≤4 veckor till död
Livskvalitetsvikt (ITT)	[---]	[---]	[---]	[---]
	Progressionsfri		Progredierad sjukdom	
Livskvalitetsvikt (ITT)	[---]		[---]	

Företaget inkluderar även livskvalitetsförluster vid biverkningar, men effekten av dessa har marginell effekt på resultatet. Företaget uppger även att livskvalitetsdata täcker en stor urvalsgrupp, men att storleken minskar över tid och att det därmed krävt mer konservativa tolkningar och jämförelser mellan armarna i senare delar av tidsspannet.

TLV:s diskussion

Det är ett betydande antal patienter som progredierar tidigt och sedan överlever relativt länge, vilket tydligt syns i skillnaden i medianöverlevnad för de två effektmått PFS och OS. Median progressionsfri överlevnad nåddes vid [---] månader och median totalöverlevnad vid [---] månader för Opdualag-armen. Det är därmed en liten del av patientens liv, de sista 27 veckorna, som får stor påverkan på den ackumulerade livskvaliteten under hela patientens överlevnad.

TLV:s expert noterar att hälsorelaterad livskvalitet uppmätt i RELATIVITY-047 sjönk hos patienter efter avslutad behandling. I studien hittades ingen säker förklaring till detta, men experten menar att det potentiellt beror på faktorer som progression, oro eller biverkningar.

En utgångspunkt för livskvalitetsvikter är att alla patienter bör ha samma livskvalitet vid behandlingsstart i modellen. Överlevnadsfördelen för Opdualag i OS är som störst under det första året. Detta innebär att en genomsnittlig patient i jämförelsearmen har en lägre initial livskvalitet jämfört med den aktiva armen. Med anledning av detta förespråkar TLV hälsostadiespecifika livskvalitetsvikter och antar därför dessa i grundscenariot. Detta är i linje med ett flertal av TLV:s utredningar för behandling av malignt melanom (se bland annat dnr 200/2013, dnr 2406/2016, dnr 1121/2018).

[-----
-----]

-----].

TLV:s expert står bakom företagets antagande att livskvaliteten inte bör skilja sig mellan ITT-populationen och subgruppen för den aktuella indikationen. En större urvalsgrupp bör leda till mer precisa estimat av hälsorelaterade livskvalitetsvikter och bör med fördel användas. TLV instämmer därför med företagets antagande om att utgå från att livskvalitetsvikterna för ITT-populationen är representativa för den aktuella patientgruppen.

TLV:s bedömning: I TLV:s scenarioanalyser beror hälsorelaterad livskvalitet på hälsostadie. Nyttovikterna uppgår till [---] (PFS) och [---] (PD). Nyttovikterna varierar även i en känslighetsanalys för att illustrera hur justeringar i livskvalitet påverkar resultatet.

TLV bedömer att företagets antagande om att utgå från ITT-populationens uppskattade hälsokvalitet är rimligt.

6.3 Kostnader

6.3.1 Läkemedelskostnader

Företagets angivna pris för Opdualag är 63 235,15 kronor för en vial vilken innehåller 240 mg nivolumab och 80 mg relatlimab. Priset för Opdivo uppgår till 5 261,50 kronor för en vial à 40 mg, 13 067,50 kronor för en vial à 100 mg och 31 281,50 kronor för en vial à 240 mg. Priserna för Opdivo är hämtade från apoteket.se.

I modellen administreras Opdualag var fjärde vecka, fram till progression, när patienten själv väljer att bryta behandlingen (vanligtvis på grund av oacceptabel toxicitet) eller i maximalt två år. Den rekommenderade doseringen uppgår till 480 mg nivolumab och 160 mg relatlimab per administreringstillfälle. Opdivo i monoterapi administreras också var fjärde vecka med en rekommenderad dos på 480 mg. I modellen administreras även Opdivo i maximalt två år. Tabell 4 visar kostnaderna var fjärde vecka för vardera behandlingsalternativ.

Opdivo har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att den reella läkemedelskostnaden är lägre än vad som redovisas i tabell 4 nedan. I avsnitt 7.2.4 redovisar TLV kostnaden per QALY vid olika prisnivåer av Opdivo utifrån TLV:s scenarioanalyser.

Tabell 4. Läkemedelskostnader och dosering

Behandling	Antal doser	Dosering	Relativ dosintensitet	Läkemedelskostnad per cykel
Opdualag	1	480 mg / 160 mg var fjärde vecka	100%	126 470 kr
Opdivo monoterapi	1	480 mg var fjärde vecka	100%	62 563 kr

Behandlingsduration

I företagets grundscenario skattas behandlingsduration upp till två år med KM-data över TTD (Time to Treatment Discontinuation) från RELATIVITY-047. Vid två år var det fortfarande mycket få censureringar i data, vilket företaget menar pekar på att TTD-data är mogna och att extrapolering inte är nödvändigt för dessa kurvor.

I RELATIVITY-047 var det möjligt för patienter att fortsätta behandling efter progression. Detta resulterar i att det i jämförelsearmen är en större andel patienter som står på behandling än andelen progressionsfria patienter mellan månad fem och 25. Detta innebär att modellen inkluderar kostnaderna för de patienter som behandlas efter progression. Företaget har

inkommit med en uppdaterad modell där det är möjligt att begränsa TTD-kurvan till PFS-kurvan.

Stoppregel

Företaget applicerar en stoppregel vid två år, vilket innebär att patienter som varit progressionsfria i två år avbryter behandling med Opdualag eller Opdivo. Företaget menar att det inte står uttryckt i det nationella vårdprogrammet att en stoppregel ska tillämpas, men att det ändå förekommer i klinisk praxis. Vidare hänvisar företaget till TLV:s utredning av Opdivo i monoterapi vid behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna (dnr 4224/2014) där en stoppregel om 22,15 månader tillämpades.

I modellen får antagandet om en stoppregel en påverkan på kostnaderna för behandling, eftersom behandlingskostnaderna upphör när patienten inte längre får behandling. Däremot har det inte någon påverkan på effekten i modellen. Hur det förhåller sig till KM-data diskuteras i avsnitt 6.2.1.

TLV:s diskussion

Stoppregel

TLV har tidigare antagit stoppregler för behandling med PD-1-hämmare, bland annat efter två år, i utredningen av Keytruda vid behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna (dnr 2100/2014). I utredningen för Opdivo i monoterapi vid behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna (dnr 4224/2014) accepterades en stoppregel på 22,15 månader mot bakgrund av att det ansågs motsvara den ungefärliga behandlingstiden i klinisk praxis. I TLV:s tilläggsanalys av Yervoy i kombination med Opdivo vid behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna (dnr 2406/2016) presenteras resultat både med en stoppregel efter 22,15 månaders behandling och vid behandling fram till progression eller oacceptabel toxicitet.

I RELATIVITY-047 var det efter två år fortfarande cirka 20 procent av patienterna i vardera behandlingsgrupp som stod på behandling. Modellen fångar därmed effekten av den förlängda behandlingen, utan att räkna in kostnaden. Detta innebär en risk att modellen underskattar kostnaden per vunnet QALY.

Enligt Opdualags produktresumé ska behandling fortsätta så länge klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten [8]. Det står även att upptrappning eller nedtrappning inte rekommenderas men att permanent eller tillfällig utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans. Även med Opdivo ska behandling, enligt produktresumén, pågå så länge klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten [9].

I det nationella vårdprogrammet för malignt melanom står det att det, för patienter som haft långvarig nytta av behandling med PD-1-hämmare (exempelvis Opdivo/nivolumab), kan övervägas att avbryta behandlingen, exempelvis i de fall patienten haft en fortsatt stabil sjukdom efter två års behandling [1]. Vidare hävdar TLV:s kliniska expert att skrivelsen i nationella vårdprogrammet följs i klinisk praxis vid de kliniker som behandlar melanompatienter med PD-1-hämmare i monoterapi eller i kombinationsbehandlingar för icke-operabel/metastaserad sjukdom. Därmed överskrider behandlingstiden oftast inte två år utan kan även vara kortare. Experten menar därför att det är troligt att behandling med Opdualag kommer hanteras på motsvarande sätt för den aktuella patientgruppen.

Mot bakgrund av meningsskiljaktigheterna i nationella vårdprogrammet och de två produktresuméerna baseras TLV:s analys på två scenarier (se diskussion i avsnitt 6.2.1.). För att hantera osäkerheten och den potentiella överskattningen av totalöverlevnad i Opdualag-armen justerar TLV i scenarioanalys 1 hasardkvoten till ett efter två år. Detta innebär att risken för att avlida, från år två, är densamma i båda behandlingsarmarna (se diskussion i avsnitt 6.2.1). I scenarioanalys 2 antas behandling med Opdualag och Opdivo pågå fram till progression eller

oacceptabel toxicitet. I detta scenario behöver behandlingsduration extrapoleras med parametrisk metod eftersom uppföljningstiden från RELATIVITY-047 inte täcker hela modellens tidshorisont.

Behandlingsduration

Flertalet extrapoleringsfördelningar som är möjliga att tillämpa i modellen resulterar, från cirka fyra år, i ett förhållandevis stort avstånd mellan de modellerade PFS- och TTD-kurvorna i Opdualag-armen. Detta riskerar att leda till att behandlingskostnaderna underskattas. Visuellt passar log-normal-fördelningen och den log-logistiska fördelningen bäst till KM-data över TTD. Dessa resulterar också i det minsta möjliga avståndet mellan PFS- och TTD-kurvan. I TLV:s scenarioanalys 2 extrapoleras TTD med en log-logistisk fördelning. TLV redovisar även en känslighetsanalys där TTD extrapoleras med en log-normalfördelning.

TLV:s modellering av PFS och TTD i scenarioanalys 2 redovisas i figur 8 och 9 nedan.

Figur 8. PFS och TTD för Opdivo

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 9. PFS och TTD för Opdualag

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Eftersom behandling efter progression förekom i RELATIVITY-047 innebär det att även effekten av längre behandling fångades i effektmätningarna. Det vore ett konservativt antagande att räkna med effekten men räkna bort kostnaderna för jämförelsearmen för de patienter som behandlades efter progression. Därmed anser TLV det ändå vara rimligt att utgå från KM-data över TTD i enlighet med företagets grundscenario. TLV utför också en känslighetsanalys där TTD inte får överstiga PFS.

6.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnad

Båda behandlingarna administreras med intravenös infusion. Företaget tillämpar en administreringskostnad på 6 448 kronor per infusionstillfälle, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023.

Kostnader för vårdbesök

Företagets modell inkluderar kostnader för medicinsk konsultation, sjuksköterskebesök, radioterapi och PET-CT-undersökning¹⁵. Företagets antaganden om antalet vårdbesök av respektive typ baseras på utlåtande från en norsk klinisk expert. Norsk klinisk praxis antas vara representativt även för svenska patienter och används eftersom svenska nationella vårdprogrammet inte innehåller information om vårdbesök för den aktuella patientgruppen. Justeringar i kostnader och antalet vårdbesök har en mindre påverkan på resultatet. Företagets antaganden redovisas i tabell 5 nedan. Prisuppgifter är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023.

Tabell 5. Kostnad och frekvens av resursutnyttjande i företagets grundscenario

Typ av resursutnyttjande	Kostnad	Antal besök/test per 4 veckor i progressionsfritt stadie	Antal besök/test per 4 veckor i progredierat stadie
Medicinsk konsultation	2 677 kr	1	0,67
Radioterapi	5 790 kr	0,2	0
Besök hos onkologisjuksköterska	2 948 kr	0,33	0,2
PET-CT scan	15 713 kr	0,02	0

6.3.3 Övriga direkta kostnader

Efterföljande behandling

Antaganden om efterföljande behandling, det vill säga andra linjens behandling, baserar företaget på studien RELATIVITY-047. Tabell 6 visar andelen av de progredierade patienterna som antas få vardera efterföljande behandling i företagets grundscenario.

Vidare antar företaget att alla behandlingar i andra linjen, förutom Yervoy i monoterapi, har en genomsnittlig behandlingstid på 4,9 månader. Detta är baserat på median PFS för andra linjen uppmätt i studien av Zimmer et al. 2017 [11].

Tabell 6. Efterföljande behandling

Efterföljande behandling	Opdualag (% patienter)	Opdivo monoterapi (% patienter)	Genomsnittlig behandlingstid (månader)
Opdivo	9,5%	10,3%	4,9
Yervoy + Opdivo	9,5%	12,9%	4,9
Yervoy	7,9%	10,3%	2,4
Keytruda	3,7%	4,9%	4,9
Tafinlar	1,6%	0,4%	4,9
Zelboraf	0,0%	0,3%	4,9
Tafinlar + Mekinist	15,3%	18,8%	4,9
Braftovi + Mektovi	8,5%	7,1%	4,9
Zelboraf + Cotellic	2,1%	2,7%	4,9
Karboplatin + Paclitaxel	3,2%	4,9%	4,9
Dakarbazin	5,8%	7,6%	4,9
Temozolomid	3,2%	3,1%	4,9

¹⁵ Undersökning med PET-kamera som görs tillsammans med datortomografi.

Övriga kostnader

Företaget antar att en engångskostnad på 91 094 kronor tillkommer vid dödsfall per patient. I analysen inkluderas även kostnader för biverkningar. Vårdkostnaden antas uppgå till 2 677 kronor, oavsett vilken biverkning patienten behandlas för. I analysen inkluderar företaget effekt och kostnad för alla biverkningar av grad 3 och 4 som minst fem procent av patienterna i RELATIVITY-047 upplevde. Kostnad och frekvens av biverkningar har endast en liten påverkan på resultatet.

6.3.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat några indirekta kostnader i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s diskussion

Vårdkostnader och resursutnyttjande

TLV justerar administreringskostnaden för intravenös läkemedelstillförsel till 8 599 kronor samt övriga vårdkostnader enligt Södra regionvårdsnämndens prislista för 2024. Vidare antar TLV att ingen radioterapi sker i progressionsfritt hälsotillstånd men inkluderar en kostnad på 807 kr för systemkontroll via telefon med läkare eller sjuksköterska var fjärde vecka. Dessa justeringar görs med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert.

Efterföljande behandling

I vilken utsträckning patienter får efterföljande behandling skiljer sig mellan behandlingsarmarna. Eftersom Opdivo bedöms vara det relevanta jämförelsealternativet till Opdualag bör efterföljande behandlingar se likvärdiga ut mellan armarna. I företagets grundscenariot är andelen högre för Opdivo-armen för majoriteten av de olika efterföljande behandlingarna. I TLV:s grundscenariot har andelarna därför justerats så att de är samma i båda grupperna. De antagna andelarna i TLV:s grundscenariot är baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert.

Läkemedlet Cotellic ingår i dagsläget inte i läkemedelsförmånerna. Kombinationen Zelboraf och Cotellic kan därför antas ha mycket begränsad användning i Sverige. TLV antar att andelen uppgår till 0 (noll) procent i grundscenariot. TLV antar även att Yervoy i monoterapi inte eller mycket sällan kommer ges och sänker därmed andelen till 0 (noll) procent, mot bakgrund av utlåtande från TLV:s kliniska expert. Slutligen justerar TLV andelarna som får MEK-hämmare genom att anta att patienterna enbart får antingen kombinationen Braftovi och Mektovi eller kombinationen Tafinlar och Mekinist, och resterande MEK-hämmares andelar adderas till dessa två kombinationer.

Testkostnad för PD-L1-uttryck

Företaget har inte räknat med några kostnader för test av PD-L1-uttryck. Enligt TLV:s expert utförs dessa tester inte rutinmässigt för alla patienter med avancerat melanom i Sverige. Därmed bör det rimligtvis kunna antas att patienter som ska behandlas med Opdualag kommer att testas eftersom behandlingen endast är indicerad för patienter med PD-L1-uttryck under 1 procent. Kostnaden för testet varierar mellan olika kliniker och test enligt TLV:s expert och vid förfrågan kostar testet för närvarande drygt 4000 kronor vid en klinik där PD-L1 analyseras för melanom. Utöver detta kan det tillkomma ytterligare kostnader i samband med analysen. I RELATIVITY-047 var det 59 procent av patienterna som hade PD-L1 uttryck under 1 procent. Ungefär samma andel verifierades av TLV:s expert. NT-rådet har tidigare uppskattat andelen till omkring en tredjedel av alla patienter med avancerat malignt melanom [12]. Vid antagande om att 50 procent uppvisar uttryck under 1 procent innebär det att det krävs två test för att identifiera en patient med uttryck under 1 procent. Vid antagande om en tredjedel krävs ytterligare ett test per identifierad patient. TLV:s expert menar att drygt 50 procent är en rimlig uppskattning av andelen patienter med PD-L1-uttryck under 1 procent. Därmed antar TLV andelen 50 procent i de två scenarioanalyserna och räknar med en kostnad på 4 327 kronor per test. Eftersom Opdivos indikation inte specificerar PD-L1-uttryck antas testkostnaden endast tillkomma för patienter i Opdualag-gruppen. TLV utför även en känslighetsanalys där andelen

patienter med PD-L1-uttryck under 1 procent uppgår till en tredjedel, i enlighet med NT-rådets uppskattning.

TLV:s bedömning: TLV justerar kostnader för administrering och vårdkostnader i enlighet med Södra sjukvårdsregionens prislister från 2024.

TLV inkluderar en testkostnad för PD-L1-uttryck hos Opdualagpatienter och antar att det krävs två testade patienter för att identifiera en patient med uttryck under 1 procent.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

I följande avsnitt presenteras resultaten av både företagets och TLV:s analyser när Opdualag jämförs med Opdivo i monoterapi för patienter över 12 år med avancerat maligt melanom med PD-L1-uttryck <1% i första linjens behandling. Mot bakgrund av meningsskiljaktigheterna i nationella vårdprogrammet och de två produktresuméerna presenterar TLV inte ett grundscenario utan två scenarioanalyser. Syftet med TLV:s scenarioanalyser är att undersöka hur antaganden om stoppregel och hur länge effektfördelen existerar påverkar kostnaden per vunnet QALY.

Företaget presenterar ett grundscenario där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppgår till cirka 960 000 kronor. Dessa resultat återfinns i avsnitt 7.1.2. Företagets känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 7.1.3.

TLV:s scenarioanalyser presenteras i avsnitt 7.2.2 och uppgår till mellan 1,4 och 2,6 miljoner kronor. TLV:s känslighetsanalyser i avsnitt 7.2.3.

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget antar modelleringar för OS och PFS där behandlingsgrupperna är beroende av varandra. Samma fördelning antas för båda behandlingsgrupperna.
- PFS extrapoleras med en piecewise modell där PFS-kurvan sammanfaller med KM-kurvan under de första tre månaderna. Därefter tillämpas en log-normalfördelning.
- OS extrapoleras med en generaliserad gammafördelning.
- En stoppregel efter två år tillämpas i båda behandlingsarmarna.
- Behandlingsduration utgörs av KM-data över TTD under de två år som behandlingen pågår.
- Hälsorelaterad livskvalitet baseras på tid till död.

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 7 nedan redovisas företagets grundscenario. Läkemedelskostnaden för Opdualag är betydligt högre än för Opdivo. Övriga kostnader skiljer sig relativt lite mellan de två patientgrupperna. Den beräknade kostnaden per QALY är cirka 960 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,75.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Opdualag	Opdivo	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	1 404 217 kr	685 807 kr	718 410 kr
Övriga sjukvårdskostnader	502 184 kr	420 653 kr	81 531 kr
Efterföljande behandling	358 299 kr	439 763 kr	- 81 464 kr
Kostnader, totalt	2 264 700 kr	1 546 224 kr	718 476 kr
Levnadsår (odiskonterade)	9,18	7,78	1,30
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,49	4,73	0,75
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			957 057 kr

7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser, vilka visas i tabell 8. Känslighetsanalyserna visar att resultatet är förhållandevis robust för ändringar av antaganden redovisade i tabellen.

Kostnaden per vunnet QALY är högst i de analyser där en högre diskonteringsränta respektive en kortare tidshorisont används. Detta beror på att den största kostnadsposten, läkemedelskostnaderna, upphör efter två år för de progressionsfria patienterna. Dessa patienter vinner då QALYs utan kostnader. En kortare tidshorisont eller högre diskonteringsränta innebär att effekten av detta dämpas. Kostnaden per vunnet QALY är lägst utan diskontering och i det scenario där OS extrapoleras med en Gompertzfördelning.

Tabell 8. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		714 904 kr	0,75	957 057 kr
Diskonteringsränta (3%)	Diskonteringsränta = 0%	761 055 kr	1,04	732 607 kr
	Diskonteringsränta = 5%	694 031 kr	0,63	1 108 240 kr
Extrapoleringsfördelning för OS (generaliserad gamma)	OS extrapoleras med Gompertz	720 494 kr	0,89	809 388 kr
Extrapoleringsfördelning för PFS (log-normal)	PFS extrapoleras med Gompertz	731 373 kr	0,75	974 236 kr
Hälsorelaterad livskvalitet (tid till död)	Hälsorelaterad livskvalitet, hälsostadier	714 904 kr	0,74	971 642 kr
Tidshorisont (40 år)	Tidshorisont = 30 år	767 485 kr	0,74	963 716 kr
	Tidshorisont = 20 år	863 601 kr	0,81	1 084 543 kr

7.2 TLV:s scenarioanalyser

I stället för ett grundscenario presenterar TLV två scenarioanalyser. Syftet med TLV:s scenarioanalyser är att undersöka hur antaganden om stoppregeln och hur länge effektfördelen existerar påverkar kostnaden per vunnet QALY.

- I scenarioanalys 1 antas att behandling fortsätter i maximalt två år och att effektfördelen för Opdualag upphör vid samma tidpunkt.
- I scenarioanalys 2 antas behandling till progression eller oacceptabel toxicitet. TLV gör ingen justering av effekten i detta scenario.

7.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser:

- Hälsorelaterad livskvalitet baseras på tillståndsspecifika livskvalitetsvikter.
- Kostnad för test av PD-L1-uttryck inkluderas i Opdualag-armen.
- Administreringskostnader och kostnader för resursutnyttjanden hämtas från 2024 års prislista.
- PFS extrapoleras med en log-normalfördelning i båda armarna.
- OS extrapoleras med en generaliserad gamma-fördelning i båda armarna.

7.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

I scenario 1 applicerar TLV samma stoppregel som företaget och räknar därmed endast med läkemedelskostnaderna under de första två åren. Behandlingsduration följer KM-data från RELATIVITY-047, som täcker hela behandlingstiden. Eftersom effekten är uppmätt från patienter som fått behandling längre än två år antar TLV att effektfördelen för Opdualag upphör

efter behandlingsstoppet (HR = 1 vid/efter år två). Detta resulterar i en kostnad per vunnet QALY om cirka 1,4 miljoner kronor.

Tabell 9. Resultat i TLV:s scenario 1, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Opdualag	Opdivo	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	1 404 217 kr	685 807 kr	718 410 kr
Övriga sjukvårdskostnader	518 845 kr	432 147 kr	86 698 kr
Efterföljande behandling	402 389 kr	384 048 kr	18 340 kr
Kostnader, totalt	2 325 451 kr	1 502 003 kr	823 449 kr
Levnadsår (odiskonterade)	8,88	7,87	1,01
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,07	4,48	0,59
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 392 088 kr		

I scenario 2 antar TLV att behandling pågår fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Behandlingsduration skattas med en extrapolerad TTD-kurva, eftersom tidshorisonten överstiger uppföljningstiden av TTD från RELATIVITY-047. I detta scenario justerar TLV inte hasardkvoten, utan effektfördelen antas kvarstå fram till år 16 då båda gruppernas mortalitetsrisk övergår till normalpopulationens. Detta scenario resulterar i en kostnad per vunnet QALY om cirka 2,6 miljoner kronor.

Tabell 10. Resultat i TLV:s scenario 2, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Opdualag	Opdivo	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	3 656 869 kr	1 854 277 kr	1 802 259 kr
Övriga sjukvårdskostnader	745 892 kr	648 490 kr	97 402 kr
Efterföljande behandling	402 301 kr	384 048 kr	18 253 kr
Kostnader, totalt	4 805 063kr	2 886 816 kr	1 918 247 kr
Levnadsår (odiskonterade)	9,18	7,87	1,30
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,22	4,48	0,74
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	2 607 135 kr		

Det är tydligt att läkemedelskostnaden är en drivande faktor för resultatet, men även vunna QALYs skiljer sig mellan scenarierna. Den största skillnaden i hasarden sker under de två första åren och det är därmed under dessa två år den största vinsten av QALYs sker. Detta gör därmed att kostnaden per QALY ökar mycket när antalet vunna QALYs minskar över tid, men kostnaden per cykel förblir densamma. TLV vill därför poängtera att stoppregeln spelar en stor roll för resultatet.

7.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I tabell 11 nedan presenteras känslighetsanalyser för TLV:s två scenarier. Det som har störst påverkan på resultatet är när tidpunkten för när hasardkvoten övergår till 1 justeras. Detta är för att effektfördelen i modellen är som allra störst under de första åren och därefter minskar den utan att någon manuell justering görs. Därför är skillnaden i vunna QALYs relativt liten mellan analyserna där effektfördelen upphör vid fem, tio och 16 år. Den största QALY-vinsten görs under de första två till tre åren. Även kortare tidshorisont får stor påverkan på resultatet eftersom den största andelen av läkemedelskostnaderna tillkommer under de första åren i modellen. Generellt är resultaten inom varje scenario relativt robusta enligt dessa känslighetsanalyser då spannen per scenario inte varierar alltför mycket, bortsett från några enstaka känslighetsanalyser.

Känslighetsanalysen där hasardkvoten justeras till 1 vid 16 år visar ett scenario där stoppregeln inkluderas vid 2 år samtidigt som effektfördelen består fram till den tidpunkt som båda armar når normalpopulationens mortalitetsrisk. Denna känslighetsanalys skulle kunna jämföras med företagets grundscenario kombinerat med TLV:s övriga justeringar. I detta fall uppgår kostnaden per QALY till omkring 1,13 miljoner.

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenario 1		823 449 kr	0,59	1 392 088 kr
Startålder (62 år)	58 år	825 256 kr	0,62	1 338 216 kr
	66 år	820 889 kr	0,56	1 461 210 kr
Tidshorisont (40 år)	10 år	772 136 kr	0,36	2 163 771 kr
	20 år	800 544 kr	0,52	1 553 807 kr
	30 år	816 808 kr	0,58	1 400 727 kr
Diskonteringsränta (3% kostnader och utfall)	0% kostnader och utfall	883 846 kr	0,80	1 103 554 kr
	5% kostnader och utfall	796 978 kr	0,50	1 592 850 kr
Inklusive PD-L1 test-kostnad	Exklusive testkostnad	814 795 kr	0,59	1 377 458 kr
Andel PD-L1<1% (1/2)	Andel = 1/3	827 695 kr	0,59	1 399 267 kr
HR = 1 (vid 2 år)	HR = 1 vid 1 år	819 650 kr	0,48	1 696 101 kr
	HR = 1 vid 5 år	826 695 kr	0,69	1 203 912 kr
	HR = 1 vid 10 år	827 336 kr	0,72	1 143 678 kr
	HR = 1 vid 16 år	828 420 kr	0,74	1 125 925 kr
Nyttovikter livskvalitet (PFS = [---], PD = [---])	-5%	823 449 kr	0,51	1 620 503 kr
	+5%	823 449 kr	0,62	1 325 139 kr
Nyttovikter livskvalitet (per hälsostadie)	Tid till död	823 449 kr	0,59	1 384 442 kr
PFS extrapoleringsfördelning (log-normal)	Log-logistisk	825 127 kr	0,59	1 390 971 kr
OS extrapoleringsfördelning (generaliserad gamma)	Gompertz	822 976 kr	0,56	1 457 713 kr
TTD får överstiga PFS	TTD får inte överstiga PFS	932 272 kr	0,59	1 576 061 kr
Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenario 2		1 918 247 kr	0,74	2 607 135 kr
Startålder (62 år)	58 år	1 921 003 kr	0,77	2 483 197 kr
	66 år	1 914 569 kr	0,69	2 771 363 kr
Inklusive PD-L1 test-kostnad	Exklusive testkostnad	1 909 593 kr	0,74	2 595 373 kr
Tidshorisont (40 år)	10 år	1 435 153 kr	0,41	3 492 436 kr
	20 år	1 718 127 kr	0,63	2 739 122 kr
	30 år	1 849 528 kr	0,72	2 555 153 kr
Diskonteringsränta (3% kostnader och utfall)	0% kostnader och utfall	2 434 234 kr	1,02	2 386 818 kr
	5% kostnader och utfall	1 705 212 kr	0,61	2 780 830 kr
Andel PD-L1<1% (1/2)	Andel = 1/3	1 922 574 kr	0,74	2 613 016 kr
Nyttovikter livskvalitet (PFS = [---], PD = [---])	-5%	1 918 247 kr	0,70	2 745 566 kr
	+5%	1 918 247 kr	0,77	2 481 993 kr
Nyttovikter livskvalitet (per hälsostadie)	Tid till död	1 918 247 kr	0,75	2 555 229 kr
PFS extrapoleringsfördelning (log-normal)	Log-logistisk	1 920 101 kr	0,74	2 603 792 kr
OS extrapoleringsfördelning (generaliserad gamma)	Gompertz	1 924 523 kr	0,87	2 222 198 kr
TTD extrapoleringsfördelning (log-logistiskfördelning)	Log-normalfördelning	1 992 264 kr	0,74	2 707 733 kr
TTD får överstiga PFS	TTD får inte överstiga PFS	2 030 421 kr	0,74	2 759 593 kr

7.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I tabell 12 och 13 nedan redovisas kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Opdualag. Då Opdivo har ett avtalat pris som omfattas av sekretess presenterar TLV i tabell 12 och 13 även kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Opdivo. Hypotetiska rabattnivåer för Opdualag och Opdivo appliceras i första och andra behandlingslinjen.

Tabell 12. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer i TLV:s scenarioanalys 1 (miljoner kronor)

		Procent av listpris på Opdualag										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Opdivo	100%	1,39	1,15	0,92	0,68	0,44	0,21	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	90%	1,51	1,27	1,03	0,80	0,56	0,32	0,08	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	80%	1,62	1,38	1,15	0,91	0,67	0,43	0,20	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	70%	1,74	1,50	1,26	1,02	0,79	0,55	0,31	0,07	Dom*	Dom*	Dom*
	60%	1,85	1,61	1,38	1,14	0,90	0,66	0,43	0,19	Dom*	Dom*	Dom*
	50%	1,97	1,73	1,49	1,25	1,02	0,78	0,54	0,30	0,07	Dom*	Dom*
	40%	2,08	1,84	1,61	1,37	1,13	0,89	0,66	0,42	0,18	Dom*	Dom*
	30%	2,20	1,96	1,72	1,48	1,25	1,01	0,77	0,53	0,30	0,06	Dom*
	20%	2,31	2,07	1,84	1,60	1,36	1,12	0,88	0,65	0,41	0,17	Dom*
	10%	2,43	2,19	1,95	1,71	1,48	1,24	1,00	0,76	0,53	0,29	0,05
	0%	2,54	2,30	2,07	1,83	1,59	1,35	1,12	0,88	0,64	0,40	0,17

*Opdualag är dominant, det vill säga ger bättre effekt till en lägre kostnad.

Tabell 13. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer i TLV:s scenarioanalys 2 (miljoner kronor)

		Procent av listpris på Opdualag										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Opdivo	100%	2,60	2,11	1,61	1,12	0,62	0,12	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	90%	2,86	2,36	1,86	1,37	0,87	0,37	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	80%	3,11	2,61	2,12	1,62	1,12	0,62	0,13	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	70%	3,36	2,86	2,37	1,87	1,37	0,88	0,38	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	60%	3,61	3,11	2,62	2,12	1,62	1,13	0,63	0,13	Dom*	Dom*	Dom*
	50%	3,86	3,37	2,87	2,37	1,87	1,38	0,88	0,38	Dom*	Dom*	Dom*
	40%	4,11	3,62	3,12	2,62	2,13	1,63	1,13	0,64	0,14	Dom*	Dom*
	30%	4,37	3,87	3,37	2,87	2,38	1,88	1,38	0,89	0,39	Dom*	Dom*
	20%	4,62	4,12	3,62	3,13	2,63	2,13	1,63	1,14	0,64	0,14	Dom*
	10%	4,87	4,37	3,87	3,38	2,88	2,38	1,89	1,39	0,89	0,39	Dom*
	0%	5,12	4,62	4,12	3,63	3,13	2,63	2,14	1,64	1,14	0,65	0,15

*Opdualag är dominant, det vill säga ger bättre effekt till en lägre kostnad.

7.2.5 Osäkerhet i resultaten

Tabell 14. Osäkerheter i TLV:s analys

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Hög	TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellstrukturen representerar sjukdomsförloppet genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen. Däremot finns det osäkerheter kring hur användandet kommer ske relativt behandling med Yervoy+Opdivo. En andel patienter aktuella för behandling med Opdualag skulle även kunna behandlas med kombinationen Yervoy+Opdivo. Företaget har dock inte inkommit med en indirekt effekttjämförelse och hälsoekonomisk analys mot detta jämförelsealternativ.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Stoppregel	Medelhög	Faktorn som har allra störst påverkan på kostnaden är antagandet om stoppregeln. TLV:s kliniska expert bedömer att det är troligt att en stoppregel på två år kommer att tillämpas vid behandling med Opdualag på samma sätt som övriga immunoterapier brukar hanteras vid avancerat malignt melanom. Men eftersom det enligt produktresumén inte ska förekomma någon stoppregel bedömer TLV osäkerheten kring detta som medelhög.
ii) Relativ effekt, samband mellan olämplighet för IPI-NIVO och effekt av RELATIVITY-047	Hög	RELATIVITY-047 har inte explicit studerat patienter olämpliga för behandling med Yervoy+Opdivo. Detta skapar en hög osäkerhet vid bedömningen av den relativa effekten av Opdualag i denna patientpopulation som företaget bedömer som målpopulation för behandling med Opdualag i klinisk praxis. I den hälsoekonomiska bedömningen antas den rapporterade relativa effekten av Opdualag mot Opdivo i RELATIVITY-047 även gälla patienter olämpliga för behandling med Yervoy+Opdivo, ett antagande som är behäftat med hög osäkerhet.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Hög	Osäkerheten i precisionen i TLV:s skattning kostnad per vunnet QALY bedöms vara hög givet faktorerna beskrivna i punkt 2.

7.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett behandling med Opdualag i första linjens behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre med PD-L1 tumörcellsuttryck <1 %. Relevant jämförelsealternativ utgörs av Opdivo i monoterapi monoterapi samt Opdivo i kombination med Yervoy. TLV saknar underlag för en hälsoekonomisk bedömning av Opdualag mot Opdivo i kombination med Yervoy.

Mot bakgrund av oenigheter om behandlingens längd mellan företaget och produktresumén är antaganden kring framtida klinisk praxis förknippad med hög osäkerhet. Därför presenterar TLV inte något eget grundscenario utan i stället två scenarioanalyser där behandling pågår i maximalt två år i det ena och fram till progression eller oacceptabel toxicitet i det andra. TLV justerar även effektfördelen i det första scenariot för att försöka kringgå potentiella överskattningar av effekten. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,4 respektive 2,6 miljoner kronor vid jämförelse mot Opdivo.

Utöver de huvudsakliga scenarioanalyserna presenterar TLV ytterligare känslighetsanalyser. Dessa illustrerar att resultaten inom vardera scenario är relativt robust och att det är behandlingens längd som har störst påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

8 Referenser

- [1] Malignt melanom Nationellt vårdprogram 2023-11-14 Version: 7.4
- [2] Melanom i huden. Internetmedicin. Reviderad 2023-07-24. [Melanom i huden \(internetmedicin.se\)](https://www.internetmedicin.se)
- [3] Claus Garbe a, Teresa Amaral a, Ketty Peris et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. European Journal of Cancer 170 (2022) 256 – 284
- [4] Opdualag. Assessment report. 21 July 2022 EMA/720884/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- [5] Opdivo (nivolumab) och Keytruda (pembrolizumab) för palliativ och adjuvant behandling av stadium III och IV av malignt melanom NT-rådets yttrande till regionerna 2023-04-27
- [6] Hussein A. Tawbi, Dirk Schadendorf, Evan J. Lipson et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med 2022;386:24-34
- [7] Hussein A. Tawbi, F. Stephen Hodi, Evan J. Lipson et al. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma (RELATIVITY-047): Overall survival (OS) and melanoma-specific survival (MSS) outcomes at 3 years. Meeting Abstract (9524): 2024 ASCO Annual Meeting. May 29, 2024.
- [8] EMA, "Opdualag: EPAR – Produktresumé", Senast uppdaterad: 2024-06-20. [Online]. https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_sv.pdf
- [9] EMA, "Opdivo: EPAR – Produktresumé", Senaste uppdaterad: 2024-07-22. [Online]. https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_sv.pdf
- [10] Dolan, P., Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care, 1997. 35(11): p. 1095-108.
- [11] Zimmer, L., et al., Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. Eur J Cancer, 2017. 75: p. 47-55.
- [12] Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) för behandling av avancerat melanom. NT-rådets yttrande till regionerna 2021-09-15 <https://samverkanlakemedel.se/download/18.25cddofd18e65a1a5d02bb6a/1641818262592/Opdivo%20och%20Yervoy%20vid%20melanom%202021-09-15-arkiverad-220110.pdf>