

Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
5/2023

Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 5/2023

Julkaisuajankohta kesäkuu/2023
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2023

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-51-7
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7135 (painettu, poista, jos ei
paineta)
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jani Ruotsalainen

MSc, BSc
Tutkija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Marko Lamminsalo

FaT, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Liisa Pykkänen

LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Yliääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Maija Tarkkanen

LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon
erikoislääkäri
Yliääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea,
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	7
Abstract	10
Lyhenteet	13
1 Arvioinnin tavoite.....	15
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	16
2.1 Edennyttä ihomelanoomaa	16
2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen ihomelanooman hoidossa	16
2.3 Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmävalmiste.....	17
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	18
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	19
3.1 Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmän vaikutuksia koskevat tutkimukset	19
3.1.1 RELATIVITY-047-tutkimus.....	20
3.2 Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	23
3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	24
3.2.2 Kokonaiselossaoloaika (OS)	25
3.2.3 Hoitovaste ja sen kesto	26
3.2.4 Elämänlaatu.....	26
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	27
3.4 Epäsuora vertailu	27
3.4.1 Menetelmät.....	28
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset.....	29
3.5 Turvallisuus.....	30
3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAEt) ja asteen 3–4 haittatapahtumat.....	32
3.5.2 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat	32
3.5.3 Kuolemat	32
3.5.4 Muut mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (OESI)	32
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	33
3.7 Pohdinta.....	33
4 Kustannusvaikuttavuus.....	36
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	36
4.1.1 Mallin rakenne	37
4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	37
4.1.3 Mallissa huomioitavat haittatapahtumat	40
4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	40
4.1.5 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	40
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	42
4.2.1 Perusanalyysin tulokset	42
4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	43
4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	

4.4	Fimean skenaarioanalyysi.....	44
4.5	Pohdinta.....	47
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	49
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	49
5.2	Potilasmääräarvio	50
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset	50
5.4	Budjettivaikutukset	51
5.5	Pohdinta.....	51
6	Johtopäätökset	53
	Lähteet	55
	Liitteet	58

Tiivistelmä

Kotajärvi J, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2023. 85 s. ISBN 978-952-7299-51-7.

Avainsanat: relatlimabi, nivolumabi, melanooma

Tämä arviointi käsittelee nivolumabin ja relatlimabin kiinteän yhdistelmän (kauppanimeltä Opdualag) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa 12 vuotta täyttäneillä potilailla, joiden kasvainsolut ilmentävät hyvin vähän PD-L1-proteiinia (alle 1 %). Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoiton vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasin 2/3 satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (RELATIVITY-047), jossa yhdistelmähoitoa verrattiin nivolumabi-monoterapiaan. Tässä tutkimuksessa Opdualagin vaikuttavuutta mitattiin ensisijaisesti elossaoloajalla ennen taudin etenemistä (PFS). Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja kokonaisvasteosuus (ORR).

RELATIVITY-047-tutkimuksen tulosten mukaan PFS-mediaani oli arvioitavan potilasjoukon yhdistelmähoitohaarassa 6,7 kuukautta, kun se oli nivolumabi-monoterapiahaarassa kolme kuukautta. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä taudin etenemisen tai kuoleman riski oli 32 % pienempi kuin nivolumabi-ryhmässä. Hoitohaarojen välinen ero PFS:ssä ilmaantui noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen alkamisesta ja säilyi seurantajakson loppuun asti.

Potilailla, joilla PD-L1 ilmentymä oli < 1 %, kuoleman riski oli 22 % pienempi nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä tutkimuksen koko populaatiossa eikä PD-L1 < 1 % -potilailla. Kokonaisvasteosuus oli PD-L1 < 1 % -potilailla nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä 36,4 % ja nivolumabi-ryhmässä 24,1 %. Terveysten liittyvässä elämänlaadussa (EuroQoL EQ-5D, FACT-M) ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja hoitohaarojen välillä.

RELATIVITY-047-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidosta muita enemmän.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimean käyttöön epäsuoria vertailuja muihin hoitoihin. Fimean arviointiryhmä toteutti epäsuoran vertailun nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoiton sekä nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoiton välillä Bucherin menetelmää käyttäen. Epäsuoran vertailun perusteella näiden kahden yhdistelmähoiton välillä ei ole merkitsevää eroa PFS:n tai OS:n osalta.

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste 3–4) havaittiin enemmän nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä. Ero oli samanlainen sekä tutkimuksen koko populaatiossa että PD-L1 < 1 % -potilailla. Samoin vakavia haittatapahtumia (SAE) ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia todettiin enemmän nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat

nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa kutina, väsymys ja ihottuma sekä nivolumabi-monoterapiahaarassa kutina. Muita mielenkiinnon kohteeksi nostettuja haittatapahtumia (OESI) ilmeni 17,5 %:lla nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaaran potilaita ja 13,6 %:lla nivolumabi-haaran potilaita. Tutkimuksen aikana tapahtuneiden tutkimuslääkkeeseen liittyvien ja liittymättömien kuolemien määrä oli samankaltainen kummassakin hoitohaarassa.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa verrataan nivolumabi-monoterapiaan. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoitojen ja haittatapahtumien kustannukset sekä taudin muut hoitokustannukset.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolle on noin 150 000 € ja nivolumabi-monoterapialle noin 73 000 €. Perusanalyysin mukaan nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoito tuottaisi kaksi lisäelinvuotta ja 1,7 laatupainotettua lisäelinvuotta verrattuna hoitoon nivolumabilla. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) nivolumabi-monoterapiaan verrattuna on noin 55 000 €/QALY.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallinnuksen keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyvät arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon pitkän aikavälin vaikutuksiin ja niiden mallinnustapaan. Fimean skenaarioanalyysissä muutettiin tutkimushavaintojen ekstrapolointiin käytettyjä jakaumia. Näissä skenaarioissa saavutettujen laatupainotettujen elinvuosien lukumäärä lähinnä kasvoi tuottaen ICER-arvion 52 000–178 000 €/QALY.

Fimea arvioi hoidosta aiheutuvia kustannuksia ja budjettivaikutusta hyödyntämällä myyntiluvan haltijan toimittamaa kustannusvaikuttavuusmallia ja potilasmääräarviota. Fimean laskelman mukaan nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 80 500 €. Kustannukset ovat, potilaan painosta riippuen, noin 20 000–51 400 € suuremmat kuin nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapiassa ja noin 19 900 € pienemmät kuin nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidossa. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 8–10 potilasta, jotka soveltuvat saamaan nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitoa edenneen ihomelanooman hoitoon. Fimean mukaan arvio on oikean suuntainen. Tällä potilasmäärällä vuosittaiset nivolumabi-relatlimabi-hoidon kustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) ovat noin 640 000–810 000 €.

Mikäli sama potilasmäärä hoidettaisiin muilla hoitovaihtoehdoilla, olisivat kustannukset joko noin 130 000–500 000 € pienemmät (MEK+BRAF-estäjillä ja nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapialla) tai noin 160 000–200 000 € suuremmat (nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidolla) kuin arvioitavalla hoidolla. Todellinen budjettivaikutus on epäselvä, sillä laskelmia ei suhteutettu vertailuhoitojen todellisiin markkinaosuuksiin.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Kotajärvi J, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Kombination av nivolumab och relatlimab i första linjens behandling av avancerad melanom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2023. 85 s. ISBN 978-952-7299-51-7.

Nyckelord: relatlimab, nivolumab, melanom

Denna utvärdering rör de terapeutiska och ekonomiska effekterna av behandling med nivolumab och relatlimab som kombinationspreparat (med handelsnamn Opdualag) som första linjens behandling av avancerat melanom till patienter som fyllt 12 år vars cancerceller producerar mycket lite PD-L1-protein (mindre än 1 %). Effekterna av kombinationsbehandling med nivolumab och relatlimab för denna indikation har huvudsakligen undersökts i en fas 2/3, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie (RELATIVITY-047), där kombinationsbehandlingen jämfördes med nivolumab som monoterapi. Det primära effektmåttet för Opdualag i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Sekundära effektmått var totalöverlevnad (OS) och total responsfrekvens (ORR).

Enligt resultaten från RELATIVITY-047-studien var medianvärdet för PFS hos patienterna i kombinationsarmen 6,7 månader, jämfört med 3 månader i nivolumab-monoterapiarmen. I den grupp som fick kombinationsbehandling med nivolumab och relatlimab var risken för sjukdomsprogression eller död 32 % lägre än i nivolumab-gruppen. Skillnaden i PFS mellan behandlingsarmarna visades cirka tre månader efter studiens start och kvarstod fram till slutet av uppföljningsperioden.

Hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 < 1 % var risken för död cirka 22 % lägre i gruppen som fick kombinationsbehandling med nivolumab och relatlimab jämfört med nivolumab-gruppen. Medianvärdet för totalöverlevnad uppnåddes inte i gruppen som fick kombinationsbehandling med nivolumab och relatlimab i hela studiepopulationen och inte heller hos patienterna med PD-L1 < 1 %. Den totala responsfrekvensen hos patienterna med PD-L1 < 1 % var 36,4 % i nivolumab-relatlimab-gruppen och 24,1 % i nivolumab-gruppen. Inga kliniskt signifikanta skillnader upptäcktes mellan behandlingsarmarna i fråga om hälsorelaterad livskvalitet (EuroQoL EQ-5D, FACT-M).

Enligt undergruppanalyserna av RELATIVITY-047-studien verkar det inte vara möjligt att identifiera patientgrupper som är mer begränsade än användningsindikationen enligt försäljningstillståndet, som skulle dra mer nytta av kombinationsbehandlingen med nivolumab och relatlimab än andra.

Innehavaren av försäljningstillståndet försåg inte Fimea med några indirekta jämförelser med andra behandlingar. Fimeas utvärderingsgrupp gjorde en indirekt jämförelse mellan nivolumab-relatlimab-kombinationsbehandling och nivolumab-ipilimumab-kombinationsbehandling med hjälp av Bucher-metoden. Denna indirekta jämförelse visade inte på några signifikanta skillnader i PFS eller OS mellan de två kombinationsbehandlingarna.

Hos nästan alla patienter som deltog i studien observerades någon form av biverkning. Allvarliga eller livshotande biverkningar (av grad 3–4) förekom oftare i nivolumab-relatlimab-gruppen än i nivolumab-gruppen. Skillnaden var liknande både hos populationen som helhet

och hos patienterna med PD-L1 < 1 %. På samma sätt konstaterades fler allvarliga negativa effekter (SAE) och negativa effekter som ledde till att behandlingen avslutades i nivolumab-relatlimab-gruppen än i nivolumab-gruppen. De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna i gruppen med nivolumab-relatlimab-kombinationsbehandling var klåda, trötthet och utslag, och i nivolumab-gruppen var klåda den vanligaste biverkningen. Andra negativa effekter av särskilt intresse (OESI) förekom hos 17,5 % av patienterna i nivolumab-relatlimab-gruppen och hos 13,6 % av patienterna i nivolumab-gruppen. Antalet dödsfall som var relaterade eller orelaterade till studiens läkemedel var under studiens gång liknande i båda behandlingsarmarna.

Utvärderingen av kostnadseffektiviteten utgick från en uppdelad livstidsmodell, som innehavaren av försäljningstillståndet tillhandahöll Fimea, i vilken kombinationsbehandlingen med nivolumab och relatlimab jämfördes med nivolumab-monoterapi. I kostnadseffektivitetsanalysen beaktades läkemedels- och doseringskostnader, kostnader för fortsatt behandling och negativa effekter samt andra kostnader för behandling av sjukdomen.

Den totala kostnaden per patient enligt det grundscenari som tagits fram av försäljningstillståndets innehavare är ca 150 000 euro för nivolumab-relatlimab-kombinationsbehandling och ca 73 000 euro för nivolumab-monoterapi. Enligt grundscenariot skulle nivolumab-relatlimab-kombinationsbehandling ge två extra levnadsår och 1,7 kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med behandling med endast nivolumab. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för nivolumab-relatlimab-kombinationsbehandling jämfört med nivolumab-monoterapi är ca 55 000 euro/QALY.

Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är den största osäkerheten i den modellering av kostnadseffektiviteten, som innehavaren av försäljningstillståndet tagit fram den utvärderade behandlingens och jämförelsebehandlingens långsiktiga effekter samt deras modelleringsätt. I Fimeas scenarionalyser ändrades den fördelning som användes för att extrapolera observationerna. I dessa scenarier närmast ökade antalet kvalitetsjusterade levnadsår, vilket ledde till ICER-värdet 52 000–178 000 euro/QALY.

Fimea använde den kostnadseffektivitetsmodell och uppskattning av antalet patienter som tagits fram av försäljningstillståndets innehavare för att uppskatta behandlingens kostnader och budgeteffekter. Enligt Fimeas uppskattning är de totala kostnaderna (läkemedels- och doseringskostnaderna) för nivolumab-relatlimab-kombinationsbehandling ca 80 500 euro per patient. Kostnaderna är, beroende på patientens vikt, ungefär 20 000–51 400 euro högre än för nivolumab eller pembrozilumab som monoterapi och ungefär 19 900 euro lägre än för nivolumab-ipilimumab-kombinationsbehandling. Enligt uppskattningen från innehavaren av försäljningstillståndet godkännandet för försäljning kunde det årligen finnas ca 8–10 patienter i Finland som är lämpliga för kombinationsbehandling med nivolumab och relatlimab för behandling av avancerat melanom. Fimea anser att uppskattningen är i rätt riktning. Med detta antal patienter skulle de årliga kostnaderna (läkemedels- och doseringskostnaderna) för nivolumab-relatlimab-behandling vara ca 640 000–810 000 euro.

Om samma antal patienter behandlades med andra behandlingsalternativ skulle kostnaderna vara antingen ca 130 000–500 000 euro lägre (med MEK+BRAF-hämmare och nivolumab eller pembrozilumab som monoterapi) eller ca 160 000–200 000 euro högre (med nivolumab-ipilimumab-kombinationsbehandling) än för behandlingen som utvärderas. De faktiska budgeteffekterna är oklara, eftersom beräkningarna inte var kopplade till de verkliga marknadsandelarna för jämförelsebehandlingarna.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Kotajärvi J, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Combination of nivolumab and relatlimab for the first line treatment of advanced melanoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2023. 85 p. ISBN 978-952-7299-51-7.

Keywords: relatlimab, nivolumab, melanoma

This evaluation concerns the therapeutic and economic effects of a fixed combination of nivolumab and relatlimab (trade name Opdualag) in the first-line treatment of advanced melanoma in patients aged 12 years and older whose tumour cells produce low levels (less than 1%) of the protein PD-L1. The effects of nivolumab-relatlimab combination therapy in this indication have been studied mainly in one phase 2/3 randomised double-blind multicentre study (RELATIVITY-047), where the combination therapy was compared with nivolumab monotherapy. The study measured the effectiveness of Opdualag on progression-free survival (PFS). Secondary outcome variables were overall survival (OS) and overall response rate (ORR).

According to the results of the RELATIVITY-047 study, the median PFS was 6.7 months in the combination treatment arm of the evaluated patient group, while it was 3 months in the nivolumab arm. The risk of disease progression or death was 32% lower in the nivolumab-relatlimab combination treatment group than in the nivolumab group. The difference in PFS between treatment arms appeared approximately three months after the start of the study and was maintained until the end of the follow-up period.

In patients with PD-L1 expression < 1%, the risk of death was 22% lower in the nivolumab-relatlimab combination therapy group than in the nivolumab group. Median overall survival was not reached in the nivolumab-relatlimab combination treatment group neither in the entire study population nor in patients with PD-L1 < 1%. The overall response rate in patients with PD-L1 < 1% was 36.4% in the nivolumab-relatlimab group and 24.1% in the nivolumab group. In terms of health-related quality of life (EuroQoL EQ-5D, FACT-M), no clinically meaningful differences were observed between the treatment arms.

Based on the subgroup analyses of the RELATIVITY-047 study, it does not seem possible to identify patient groups, defined more narrowly than in the marketing authorisation's indication for use, who would benefit from treatment with the nivolumab-relatlimab combination more than others.

The marketing authorisation holder did not provide Fimea indirect comparisons with other treatments. Fimea's evaluation team performed an indirect comparison between nivolumab-relatlimab combination therapy and nivolumab-ipilimumab combination therapy using Bucher's method. Based on the indirect comparison, there is no significant difference in PFS or OS between the two combination therapies.

Nearly all patients in the RELATIVITY-047 study were found to have an adverse event of some kind. More serious or life-threatening adverse events (grade 3-4) were observed in the nivolumab-relatlimab group than in the nivolumab group. The difference was similar both in the entire study population and in patients with PD-L1 < 1%. Similarly, serious adverse events (SAE) and adverse events leading to treatment discontinuation were more common in

the nivolumab-relatlimab group than in the nivolumab group. The most common treatment-related adverse events were pruritus, fatigue, and rash in the nivolumab-relatlimab combination treatment arm and pruritus in the nivolumab monotherapy arm. Other adverse events of interest (OESI) occurred in 17.5% of patients in the nivolumab-relatlimab combination arm and in 13.6% of patients in the nivolumab arm. The number of deaths that occurred during the study that were related to the study drug, and those that were not, were similar in both treatment arms.

The assessment of cost-effectiveness is based on a partitioned survival model provided to Fimea by the marketing authorisation holder, in which nivolumab-relatlimab combination therapy is compared with nivolumab monotherapy. The cost-effectiveness analysis considers drug and dosage costs, costs of follow-up treatments and adverse events, as well as other treatment costs of the disease.

The total patient-specific costs modelled in the marketing authorisation holder's base case analysis for nivolumab-relatlimab combination therapy is approximately €150,000 and for nivolumab monotherapy €73,000. According to the base case analysis, nivolumab-relatlimab combination treatment would produce two additional life years and 1.7 additional quality-weighted life years compared to treatment with nivolumab. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of nivolumab-relatlimab combination therapy compared to nivolumab monotherapy is approximately €55,000/QALY.

According to the opinion of Fimea's evaluation team, the main sources of uncertainty in the marketing authorisation holder's cost-effectiveness modelling are related to the long-term effects of the treatment being evaluated and the comparison treatment and the extrapolation distributions used to create them. In Fimea's scenario analyses, the distributions used to extrapolate research findings were changed. In these scenarios, the number of quality-weighted life years gained mostly increased, producing an ICER estimate of €52,000–€178,000/QALY.

Fimea evaluated the treatment's costs and budget impact by utilising the cost-effectiveness model and patient volume estimate provided by the marketing authorisation holder. According to Fimea's calculation, the total costs (drug and dosing costs) of nivolumab-relatlimab combination treatment are approximately €80,500 per patient. Depending on the patient's weight, the costs are approximately €20,000–€51,400 higher than with nivolumab or pembrolizumab monotherapy and approximately €19,900 lower than with nivolumab-ipilimumab combination therapy. According to the marketing authorisation holder's estimate, there could be approximately 8–10 patients in Finland annually who are suitable to receive the combination treatment of nivolumab and relatlimab for the treatment of advanced melanoma. According to Fimea, the assessment is in the right direction. With this number of patients, the annual costs of nivolumab-relatlimab treatment (drug and dosing costs) are approximately €640,000–800,000.

If the same number of patients were treated with other treatment options, the costs would be either approximately €130 000–500,000 lower (with MEK+BRAF inhibitors and with nivolumab or pembrolizumab monotherapy) or approximately €160,000–200,000 higher (with nivolumab-ipilimumab combination therapy) than with the evaluated treatment. The actual budget impact is unclear, as the calculations were not based on the actual market shares of the comparator treatments.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not

substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

ALAT	Alaniiniaminotransferaasi on aminohappojen aineenvaihduntaan liittyvä entsyymi, joka toimii maksasolujen sisällä.
ASAT	Aspartaattiaminotransferaasi on sydän- ja luustolihasessa sekä maksassa esiintyvä entsyymi, jonka aktiivisuus veriplasmassa suurenee mm. maksatulehduksen ja sydäninfarktin yhteydessä.
BRAF	Solujen kasvua ohjaavien signaalien lähettämiseen osallistuvan B-Raf-proteiinin (B-Raf seriini-treoniinikinaasin) synteesiä koodaava geeni (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ESMO	Euroopan onkologiyhdistys (European Society for Medical Oncology)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LDH	Laktaattidehydrogenaasi
LV	Luottamusväli
LYG	Lisäelinvuodet (life years gained)
MEK	Solunsisäisen signaalinsiirtoketjun proteiini, jonka kautta muun muassa BRAF:n aktivaatio välittyy ja jonka estäminen hillitsee solujen lisääntymistä ja tehostaa apoptoosia (mitogen activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase)
NRAS	Solujen kasvun säätelyyn liittyvää samannimistä NRAS-proteiinia koodaava geeni, jonka mutaatio voi aiheuttaa syövän kehittymisen (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog)
OESI	Muut mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (other events of special interest)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD	Etenevä tauti (progressive disease)

PD-L1	Kasvainsolun tai muun solun kuten esimerkiksi kasvaimen infiltroivan immuunisolun pinnalla oleva PD-1-ligandi (programmed death-ligand 1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
s.c.	Ihon alle (subcutaneus)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTP	Aika taudin etenemiseen (time to progression)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Edennyttä ihomelanoomaa sairastavat aikuiset ja yli 12-vuotiaat potilaat, joiden kasvaimien PD-L1 ^a ilmentymä on alle 1 %
Arvioitava lääkehoito	Nivolumabin ja relatlimabin kiinteä yhdistelmä
Vertailuhoito	Immunoterapia - Nivolumabi - Pembrolitsumabi - Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito BRAf+MEK-estäjähoito
Lopputulokset	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Aika taudin etenemiseen (TTP) Kokonaisvasteosuus (ORR) Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Vasteen kesto (DoR) Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

^aProgrammed death-ligand 1

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Edennyt ihomelanooma

Melanooma eli tummasolusyöpä saa alkunsa ihon väriainetta (melaniinia) tuottavista soluista, joita kutsutaan melanosyyteiksi. Ihomelanooman esiasteissa (lentigo maligna ja in situ melanooma eli pintamelanooma) pahalaatuisiksi muuttuneita melanosyyttejä on ainoastaan orvaskeden sisällä. Kun kasvainsolukko läpäisee orvaskeden ja verinahan välillä olevan tyvikalvon, aletaan puhua melanoomasta. Verinahan puolella kasvaimen on mahdollista lähteä leviämään imu- ja veriteitä pitkin. Edenneestä melanoomasta puhutaan silloin kun sitä ei voida kirurgisesti poistaa tai se on metastasoitunut.

Ihomelanooman ilmaantuvuus on kasvanut erityisen paljon 2000-luvulla (1). Koronapandemia on vaikuttanut merkittävästi uusien ihomelanoomien toteamiseen. Niitä todettiin vuonna 2020 noin 20,9 % vähemmän kuin olisi odotettu ilman pandemiaa. Vuonna 2019 uusia ihomelanoomia¹ todettiin 1 811 (miehillä 943, naisilla 868) ja vuonna 2021 niitä todettiin 1 779 (miehillä 981, naisilla 798) (2).

Ihomelanoomassa potilaiden elinajan viisivuotisenuste on nykyisin yli 90 % (1). Arvioiden mukaan noin viidennes melanoomista etenee (3,4). Koska rekisterit perustuvat pääsääntöisesti taudin toteamishetken tietoihin, ei edenneestä melanoomasta ole saatavilla kattavaa rekisteritietoa.

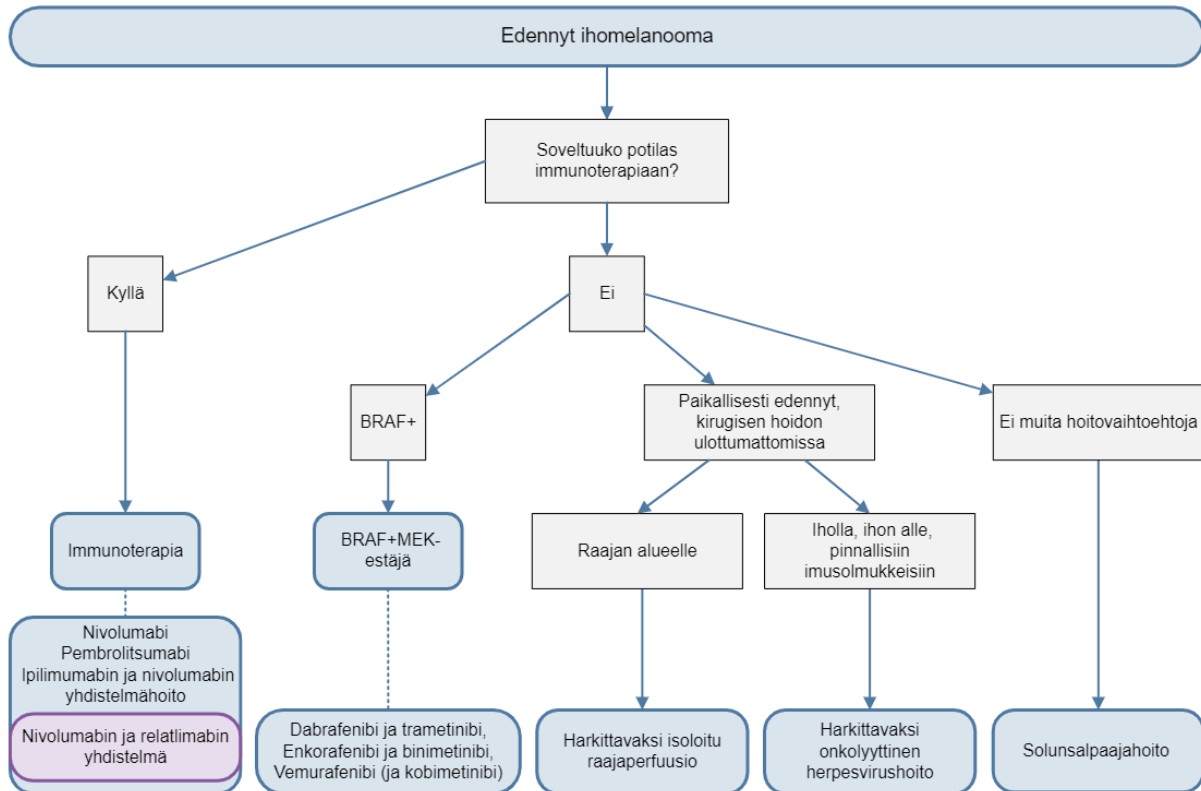
2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen ihomelanooman hoidossa

Vuonna 2022 on julkaistu Suomen Melanoomaryhmän päivitetty hoitosuositus Ihomelanooman onkologisesta hoidosta (5). Sen mukaan paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ihomelanooman lääkehoidon suunnittelussa huomioidaan potilaan kunto, perussairaudet ja lääkitykset, melanooman levinneisyys ja tautitaakka, laktaattidehydrogenaasi (LDH) sekä BRAF-mutaatio. Potilaan rekrytoitumista klinisiin hoitotutkimuksiin suositellaan aina kun mahdollista sekä ensilinjassa että myöhemmissä hoitolinjoissa. Hoitosuositukseen perustuva hoitokaavio on esitetty **kuviossa 1**.

Euroopan onkologiyhdistyksen (ESMO) hoitosuosituksen mukaan edenneessäkin ihomelanoomassa tulee harkita leikkaushoitoa potilaille, joille sen katsotaan soveltuvan (6). Leikkaushoitoon soveltumattomien potilaiden ensilinjan hoito perustuu immunoterapiaan ja kohdennettuun hoitoon. ESMOn suositus lähtee suoraan liikkeelle jaottelemalla hoidon BRAF- ja NRAS-mutaatioiden kautta. Amerikan onkologiyhdistyksen (ASCO) hoitosuositus mukaillee pitkälti eurooppalaista eikä näihin 2019 ja 2020 julkaistuihin suosituksiin ole tullut vielä päivitystä liittyen nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitoon (6,7).

¹ C43 - Ihomelanooma

Hoitosuosituksissa ensilinjan hoito perustuu immunoterapiaan joko nivolumabilla, pembrolitsumabilla tai ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidolla. BRAF-mutaatioissa vaihtoehtoisena ensilinjan hoitona on BRAF+MEK-estäjähoito dabrafenibi ja trametinibi, enkorafenibi ja binimetinibi, tai vemurafenibi ja kobimetinibi (5–7). Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat immunoterapia ja BRAF+MEK-estäjähoito (**taulukko 1**), kliinisten asiantuntijoiden näkemykseen perustuen.



Kuvio 1. Edenneen ihomelanooman hoitokäytäntö. Fimean piirtämä kuvio Suomen Melanoomaryhmä ry:n hoitosuosituksen perustuen (5).

2.3 Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmävalmiste

Nivolumabi ja relatlimabi ovat humaaneja monoklonaalisia vasta-aineita, joista nivolumabi sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1-reseptoreihin ja relatlimabi LAG-3-reseptoriin. Sekä PD-1- että LAG3-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. (8)

Nivolumabin ja relatlimabin kiinteäannoksinen yhdistelmä on tarkoitettu edenneen melanooman (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) ensilinjan hoidoksi sellaisille aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso on < 1 %. Se on saanut myyntiluvan Euroopassa syyskuussa 2022. Toistaiseksi nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmälle ei ole muita käyttöaiheita. (8)

Yhdistelmän suositeltu annos on 480 mg nivolumabia ja 160 mg relatlimabia neljän viikon välein infuusiona laskimoon 30 minuutin kuluessa. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa. (8)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista.

HTA-arviointi on kesken ainakin viidessä maassa, mutta suosituksia ei ole vielä julkaistu yhdessäkään.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmän vaikutuksia koskevat tutkimukset

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla², Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (9) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin RELATIVITY-047-tutkimukseen. Yhteenveto RELATIVITY-047-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto RELATIVITY-047-tutkimuksesta.

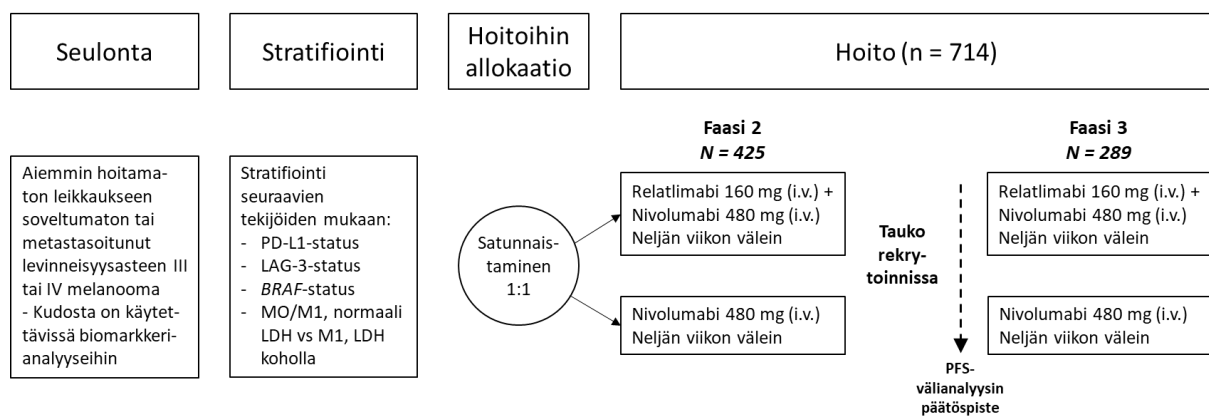
	RELATIVITY-047
Tutkimusasetelma	Faasin II/III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03470922 EudraCT Number: 2017-003583-12 CA224-047
Potilaat	Aikuiset ja nuoret (≥ 12-vuotiaat), joilla on histologisesti vahvistettu leikkaukseen soveltumaton levinneisyysasteen III tai IV melanooma, ja jotka eivät ole saaneet aikaisempaa systeemistä hoitoa edenneen taudin vuoksi.
Interventio	Relatlimabi+nivolumabi 160mg/480 mg (n = 355)
Vertailuhoidot	Nivolumabi 480 mg (n = 359)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Kokonaiselossaoloaika (OS), kokonaisvasteisuus (ORR)
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Primäärianalyysi (PFS) 9.3.2021: 13,21 kk (0–33,1 kk) Päivitetty analyysi (OS, ORR ja PFS) 28.10.2021: 19,27 kk
Lähteet	Primäärianalyysi 9.3.2021: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR (9) • Tawbi ym. 2022 (10) Päivitetty analyysi 28.10.2021: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR (9) • Valmisteyhteenveto (8) • Long ym. 2023 (11)

² Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (18.10.2022) hakutermein (relatlimab AND nivolumab) AND melanoma. Hakutuloksia löytyi 12 kpl, joista tunnistettiin 4 kpl artikkeleita (10,28–30), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia. Päivitetty kirjallisuushaku (5.5.2023) tuotti 17 kpl uusia hakutuloksia, joista tunnistettiin 5 kpl artikkeleita, jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia.

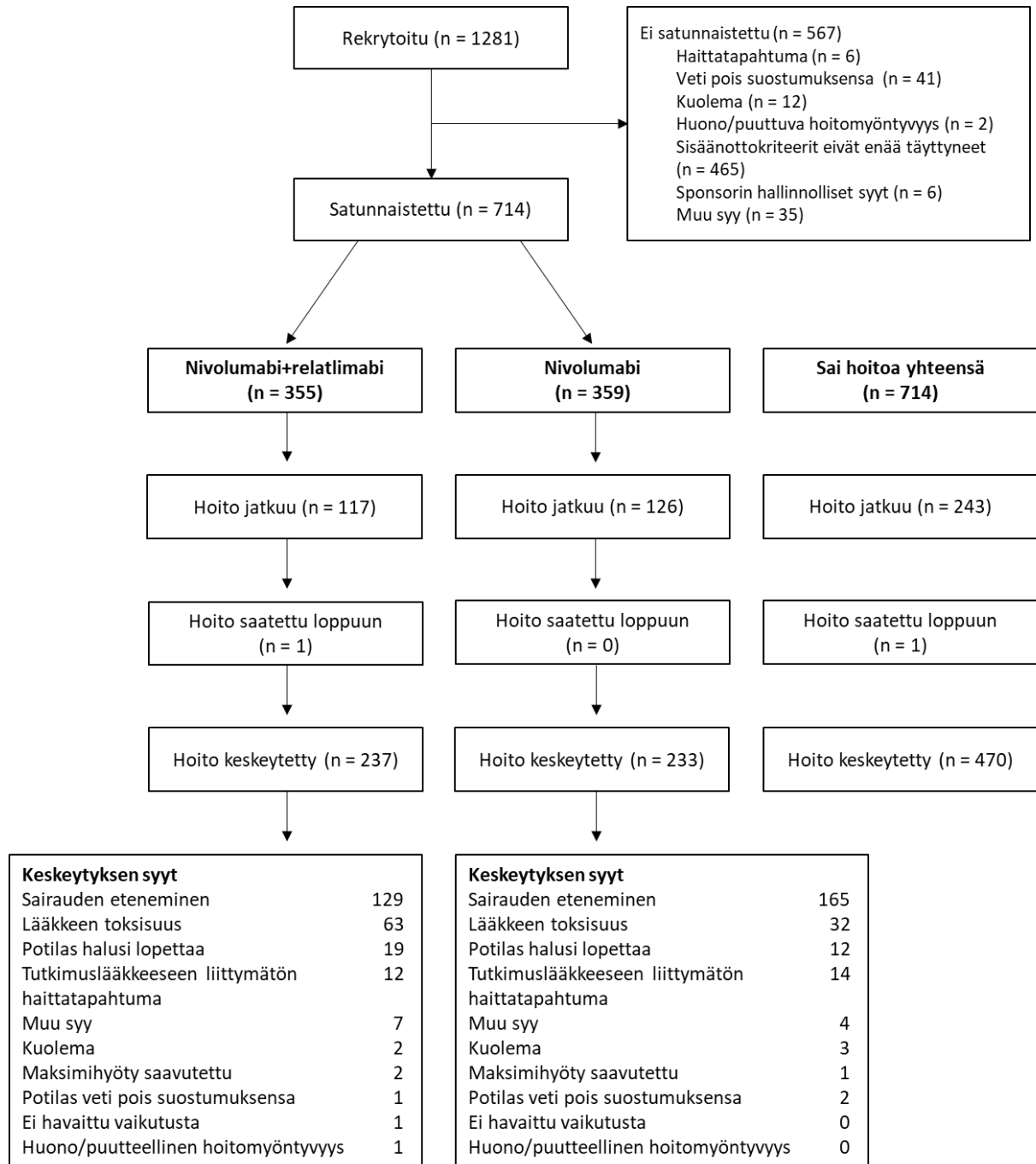
3.1.1 RELATIVITY-047-tutkimus

RELATIVITY-047-tutkimuksessa 714 potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan joko nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa (n = 355) tai pelkästään nivolumabia (n = 359). Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1- ja LAG 3-ilmentymän mukaan (kumpikin $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) sekä BRAF-mutaation (V600 mutaatioposiitivinen vs. villityypin V600) ja levinneisyysasteen mukaan (MO tai M1 ja normaali LDH vs. M1 ja koholla oleva LDH, AJCC-luokituksen version 8 mukaan). (9)

RELATIVITY-047-tutkimuksen potilasvirtaa on havainnollistettu **kuvioissa 2 ja 3**.



Kuvio 2. RELATIVITY-047-tutkimuksen pääpiirteet.



Kuvio 3. RELATIVITY-047-tutkimuksen potilasvirta.

Potilaat

Hoitoaikeen mukaisessa (ITT-) populaatioissa iän mediaani oli 63 vuotta. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (97 %) ja miehiä (58 %). Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (67 %) tai 1 (33 %). Useimmilla potilailla oli levinneisyysasteen IV sairaus (92 %). 36 %:lla oli lähtötason LDH-arvo suurempi kuin ULN. Aiemman systeemisen (neo)adjuvanttihoidon saaneita oli 8,7 %. 39 %:lla potilaista oli BRAF-mutaatiopositiivinen melanooma; 75 %:lla oli kasvainsolujen LAG-3 \geq 1 % ja 41 %:lla oli PD-L1 \geq 1 % ilmentymä. Potilaat, joilla oli määritettävissä oleva kasvaimen PD-L1:n ilmentymä, olivat jakaantuneet tasaisesti kahteen

hoitoryhmään. Valmisteyhteenvedon mukaan potilaiden taustatiedot ja lähtötason ominaisuudet olivat yleisesti hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä niiden potilaiden osalta, joilla PD-L1:n ilmentymä oli < 1 %. (8)

Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötalanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä oli vähemmän potilaita, joilla oli levinneisyysaste M1a-b (45,6 % vs. 54,3 %) ja vastaavasti enemmän potilaita, joilla oli levinneisyysaste M1c (42,5 % vs. 35,4 %). Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä oli enemmän potilaita, joilla tautia esiintyi vähintään kolmessa eri sijaintipaikassa (31,5 % vs. 24,2 %). (9)

Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2** ja potilaspopulaation ominaispiirteistä **liitteessä 3**.

Interventio- ja vertailuhoito

Potilaat saivat joko nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmää 480/160 mg tai pelkästään nivolumabia 480 mg noin 60 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona neljän viikon välein. Kummassakaan hoitohaarassa ei sallittu annoksen pienentämistä tai suurentamista. Annoksen viivästyskriteerit määriteltiin ja niitä sovellettiin kaikkiin hoitoon liittyviin haittatapahtumiin protokollan mukaisesti. Sisäänotto- ja poissulkukriteereissä jo mainittujen lääkkeiden lisäksi kaikki samanaikainen antineoplastinen lääkitys oli kielletty. Myös kaikki elävät tai heikennetyt rokotteet (esim. vesirokko, keltakuume, rotavirus, suun kautta otettava polio sekä tuhkarokon, sikotaudin ja vihurirokon yhdistelmärokote [MMR]) olivat kiellettyjä hoidon aikana ja 100 päivää viimeisen annoksen jälkeen. Inaktivoitujen rokotteiden sallittuja. Immunosuppressiiviset aineet ja systeemisten kortikosteroidien immunosuppressiiviset annokset sallittiin hoitoon liittyvien haittatapahtumien hoitamiseksi. (9)

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Hoidon keston mediaani oli 5,55 kuukautta nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä ja 4,86 kuukautta nivolumabi-monoterapiaryhmässä. Yhteensä 29,3 % nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmästä sai tutkimuslääkettä vähintään 12 kuukauden ajan ja nivolumabi-monoterapiaryhmästä 28,1 %. (9)

Ne potilaat, jotka saivat jatkohoitoa ennen PFS-tapahtumaa, sensuroitiin tuloksista viimeisen jatkohoitoa edeltäneen tuumorimittauksen kohdalta. Tällaisia potilaita oli nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa saaneissa 35 (9,9 %) ja nivolumabi-monoterapiahaarassa 25 (7,0 %). Yleisin jatkohoito molemmissa hoitoryhmissä oli toinen systeeminen syöpälääke, muut vaihtoehdot olivat sädehoito tai leikkaus. (9)

Lopputulospotilaat

Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) riippumattoman arviointiryhmän arvioimana RECIST 1.1-kriteeristöä käyttäen. PFS määriteltiin ajanjaksoksi satunnaistamispäivämäärän ja ensimmäisen dokumentoidun etenemispäivämäärän tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman päivämäärän välillä sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin.

Keskeiset toissijaiset lopputulosmuuttajat olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja kokonaisvasteisuus (ORR). OS määriteltiin ajaksi satunnaistamispäivämäärän ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman päivämäärän välillä.

Riippumaton arviointiryhmä arvioi ORR:n ja se määriteltiin niiden potilaiden lukumääränä, joiden paras vaste oli täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR) jaettuna satunnaistettujen koehenkilöiden lukumäärällä kussakin hoitoryhmässä.

Vasteen vahvistus vaadittiin vähintään neljän viikon kuluttua alkuperäisestä vasteesta. Paras saavutettu vaste määritettiin parhaaksi vasteeksi, joka kirjattiin satunnaistamispäivämäärän ja objektiivisesti RECIST 1.1-kriteeristön mukaisesti dokumentoidun etenemispäivämäärän välisenä aikana, tai myöhemmän syöpähoidon päivämäärän välillä sen mukaan kumpi tapahtuu ensin. Euroopan lääkevirasto EMA:n arviointiraportissa eikä myyntiluvan haltijan toimittamassa materiaalissa arvioitu nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia aikaan, jonka kuluttua tauti eteni tai aikaan, jonka kuluttua potilaat saivat seuraavaa hoitoa. (9)

3.2 Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä arvioinnissa raportoidaan RELATIVITY-047-tutkimuksen tuloksia 28.10.2021 analyysiajankohdasta, joka oli primäärianalyysi toissijaisille muuttujille (ORR ja OS) sekä päivitetty analyysi ensisijaiselle muuttujalle (PFS) (taulukko 3).

Taulukko 3. Yhteenveto keskeisistä RELATIVITY-047-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 28.10.2021) (8,9).

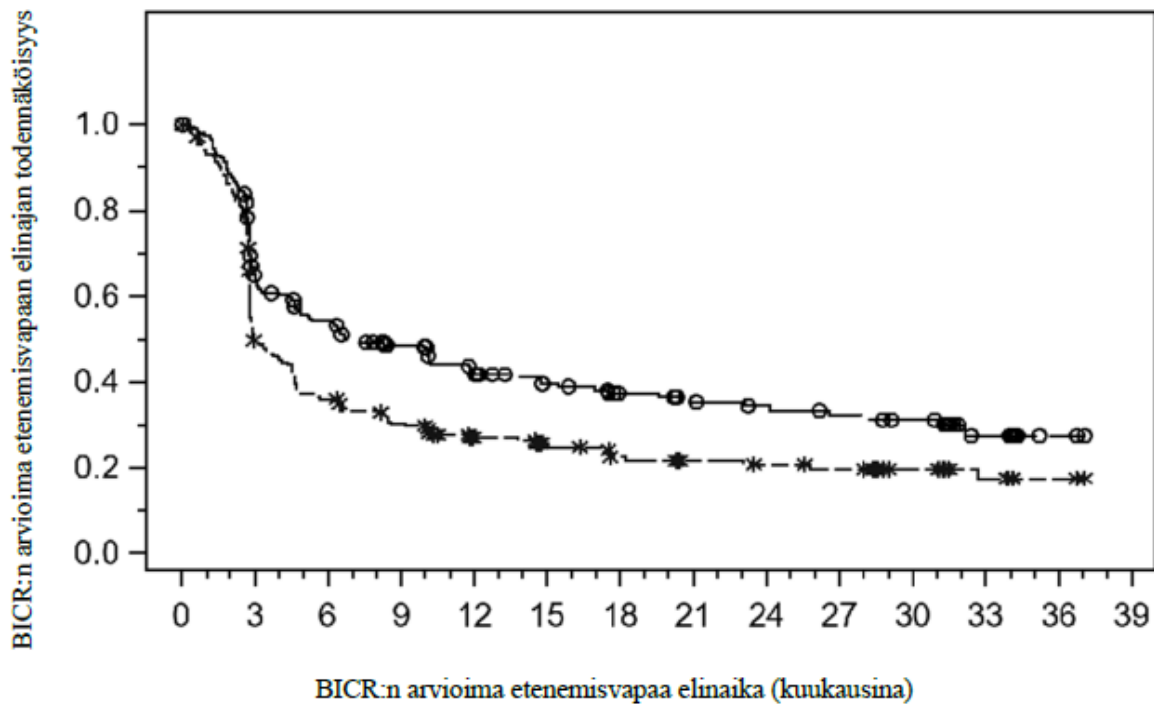
	Nivo+Rela (n = 355)	Nivolumabi (n = 359)	Nivo+Rela PD-L1 < 1 % (n = 209)	Nivolumabi PD-L1 < 1 % (n = 212)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
PFS-tapahtumia, n (%)	204 (57,5)	233 (64,9)	124 (59,3)	155 (73,1)
HR (95 %:n LV)	0,78 (0,64–0,94)		0,68 (0,53–0,86)	
PFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	10,22 (6,51–14,75)	4,63 (3,48–6,44)	6,7 (4,7–12,0)	3,0 (2,8–4,5)
12 kuukauden PFS-osuus, (95 % LV)	48,0 (42,5–53,4)	36,9 (31,7–42,1)	42,3 (35,1–49,4)	26,9 (20,9–33,3)
24 kuukauden PFS-osuus, (95 % LV)	38,5 (32,7–44,2)	29,0 (23,8–34,4)	-	-
Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat				
Kuolemat, n (%)	137 (38,6)	160 (44,6)	89 (42,6)	104 (49,1)
HR (95 %:n LV)	0,80 (0,64–1,01)		0,78 (0,59–1,04)	
OS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NR (34,2–NR)	34,1 (25,23–NR)	NR (27,4–NR)	27,0 (17,1–NR)
12 kuukauden OS-osuus, (95 % LV)	-	-	73,9 (67,4–79,4)	67,4 (60,6–73,3)

	Nivo+Rela (n = 355)	Nivolumabi (n = 359)	Nivo+Rela PD-L1 < 1 % (n = 209)	Nivolumabi PD-L1 < 1 % (n = 212)
24 kuukauden OS-osuus, (95 % LV)	-	-	59,6 (52,2–66,2)	53,1 (45,8–59,9)
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%)	153 (43,1)	117 (32,6)	76 (36,4)	51 (24,1)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	58 (16,3)	51 (14,2)	25 (12,0)	20 (9,4)
• osittainen vaste (PR), n (%)	95 (26,8)	66 (18,4)	51 (24,4)	31 (14,6)
• vasteen keston mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	2,79 (1,2–12,2)	2,79 (1,7–20,1)	-	-
Stabiili tauti (SD), n (%)	61 (17,2)	59 (16,4)	41 (19,6)	31 (14,6)
Ei-CR/Ei-PD, n (%)	9 (2,5)	6 (1,7)	-	-
Progressiivinen tauti (PD), n (%)	105 (29,6)	149 (41,5)	-	-
Ei määritettävissä, n (%)	27 (7,6)	28 (7,8)	-	-

CR: täydellinen vaste, **HR:** riskiteheyssuhde, **NR:** ei raportoitu, **ORR:** Kokonaisvasteosuus, **OS:** Kokonaiselossaoloaika, **PD-L1:** programmed death-ligand 1, **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä, **PR:** osittainen vaste, **Nivo+Rela:** nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoito

3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

RELATIVITY-047-tutkimuksen koko populaation nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä taudin eteneminen tai kuolema todettiin 204 potilaalla (57,5 %) ja nivolumabi-ryhmässä 233 potilaalla (64,9 %); riskiteheyssuhde (HR): 0,78 (95 % LV 0,64–0,94) (9). Potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli < 1 %, nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä PFS-tapahtuma oli 124 potilaalla (59,3 %) ja nivolumabi-ryhmässä 155 potilaalla (73,1 %); HR: 0,68 (95 % LV 0,53–0,86) (**kuvio 4**). Elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä käyttöaiheen mukaisessa potilaspopulaatiossa oli 6,7 kuukautta.



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi/relatlimabi	
209	122
99	80
65	53
44	36
33	30
27	9
2	0
0	0

Nivolumabi	
212	98
71	57
41	34
27	24
22	20
14	8
8	2
2	0
0	0

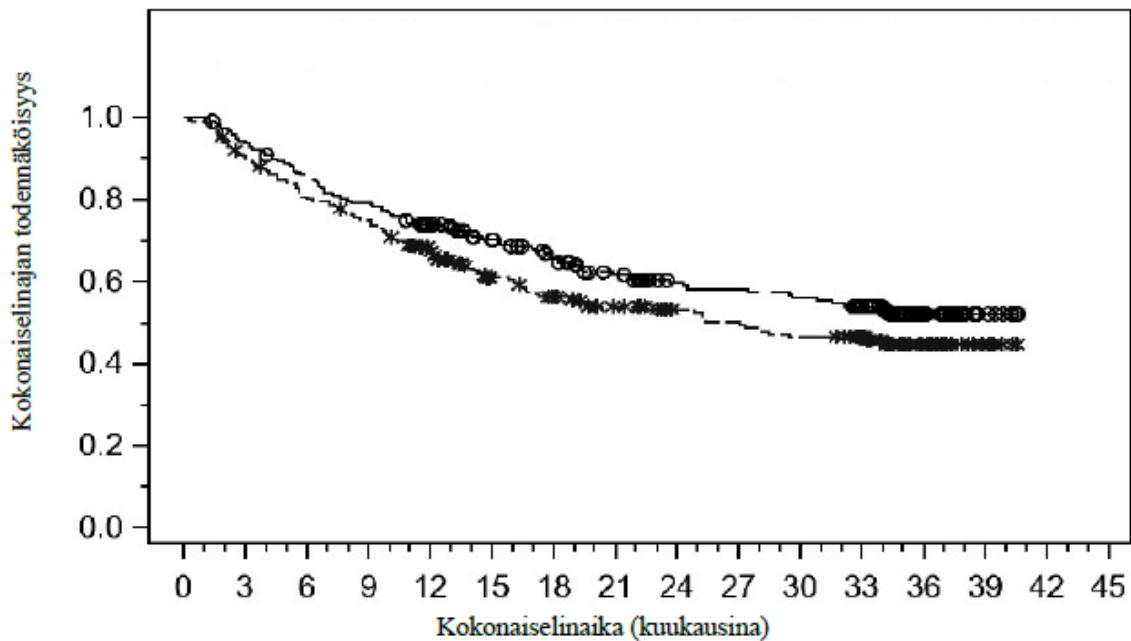
- Nivolumabi/relatlimabi (tapahtumia: 124/209), mediaani (95 %:n luottamusväli): 6,67 kuukautta (4,67, 11,99)
- *--- Nivolumabi (tapahtumia: 155/212), mediaani (95 %:n luottamusväli): 2,96 kuukautta (2,79, 4,50)

Kuvio 4. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-käyrät potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä on < 1 % (8, kuva 1).

3.2.2 Kokonaiselessaoloaika (OS)

RELATIVITY-047-tutkimuksen koko populaation nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä oli 137 kuolemaa (38,6 % potilaista) ja nivolumabi-ryhmässä niitä oli 160 (44,6 % potilaista); riskitehyyssuhde (HR): 0,80 (0,64–1,01). Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,0593$) (9). Potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli < 1 %, nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä oli 89 kuolemaa (42,6 % potilaista) ja nivolumabi-ryhmässä niitä oli 104 (49,1 % potilaista); HR: 0,78 (0,59–1,04) (**kuvio 5**).

Kokonaiselessaoloajan mediaania ei saavutettu nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä kummassakaan populaatiossa (9).



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi/relatlimabi

209 195 177 164 147 128 114 98 85 83 80 68 29 6 0

Nivolumabi

212 189 168 155 132 106 94 82 72 68 63 56 27 6 0

- Nivolumabi/relatlimabi (tapahtumia: 89/209), mediaani (95 %:n luottamusväli): - (27,43, -)
- *--- Nivolumabi (tapahtumia: 104/212), mediaani (95 %:n luottamusväli): 27,04 kuukautta (17,12, -)

Kuvio 5. Kokonaiselinajan Kaplan-Meier-käyrät potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymistaso on < 1 % (8, kuva 2).

3.2.3 Hoitovaste ja sen kesto

Johtuen kokonaisvasteosuuden (ORR) asemasta tilastollisessa testaushierarkiassa, ei eroja ORR:n suhteen testattu tilastollisen merkitsevyyden suhteen muodollisesti. Silti kaikkien satunnaistettujen koehenkilöiden ryhmässä nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolla vaikutettiin saavutettavan suurempi ORR (43,1 %; 95 % LV: 37,9–48,4) kuin pelkällä nivolumabilla (32,6 %; 95 % LV: 27,8–37,7) (9). Potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli < 1 %, nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä ORR oli 36,4 % (95 % LV: 29,8–43,3) ja nivolumabi-ryhmässä 24,1 % (95 % LV: 18,5–30,4). (8).

Koko populaatiosta täydellisen vasteen (CR) saavutti nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolla 58 potilasta (16,3 %) kun taas pelkällä nivolumabilla sen saavutti 51 potilasta (14,2 %). Osittaisen vasteen (PR) saavutti nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolla 95 potilasta (26,8 %) kun taas pelkällä nivolumabilla sen saavutti 66 potilasta (18,4 %). (8).

3.2.4 Elämänlaatu

Elämänlaadun muutosten mittaamiseen käytettiin erilaisia itseraportointityökaluja, joilla mitattiin muun muassa muutosta terveydentilassa (EuroQoL EQ-5D-3L), muutosta syöpään

liittyvissä oireissa ja elämänlaadussa (FACT-M) sekä oireita aiheuttavien haittatapahtumien vaikutusta (kysymys FACIT GP5:stä). (10)

Yleisesti ottaen elämänlaatu pysyi vakaana molemmissa hoitoryhmissä, eivätkä havaitut muutokset saavuttaneet pienintä kliinisesti merkittävää eroa. Nivolumabi-monoterapia-ryhmässä havaittiin numeerisesti hieman korkeampia tuloksia joissakin pistemäärissä. Kliinisesti merkittäviä eroja terveyteen liittyvässä elämänlaadussa ei havaittu hoitohaarojen välillä. (9)

Primäärianalyysiä 7,4 kuukautta pidemmän seurannan jälkeen toteutettiin päivitetty analyysi. Se osoitti, että potilaiden oireet, toimintakyky ja yleinen terveyteen liittyvä elämänlaatu pysyivät yleisesti ottaen vakaina nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon aikana eivätkä yhdistelmähoidon tulokset eronneet merkittävästi nivolumabi-monoterapiahoitoon tuloksista. (12)

3.3 Alaryhmäanalyysit

RELATIVITY-047-tutkimuksessa tehtiin alaryhmäanalyysijä potilaiden kasvainsolujen LAG-3- ja PD-L1-ilmentymien mukaan. Alaryhmäanalyysien tulokset on esitetty **liitteessä 5**. PFS-riskitehyyssuhteet suosivat nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidoa nivolumabi-monoterapiaan verrattuna riippumatta LAG-3:n ilmentymisestä ($< 1\%$, $\geq 1\%$, $< 5\%$ ja $\geq 5\%$). Suurin absoluuttinen paraneminen PFS-mediaanissa havaittiin potilailla, joiden kasvainsoluissa oli korkea LAG-3-ilmentymä ($\geq 1\%$ ja $\geq 5\%$).

Suurin absoluuttinen paraneminen PFS-mediaanissa havaittiin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymä oli matala ($< 1\%$), HR 0,66, kun taas PFS-mediaani oli vertailukelpoinen hoitoryhmien välillä PD-L1 $\geq 1\%$ -ryhmässä, HR 0,95. K-M-käyrät menevät päällekkäin alaryhmässä, jossa on korkea PD-L1-ilmentymä. Potilailla, joilla oli korkea PD-L1-ilmentymä ($\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$), PFS-mediaania ei saavutettu nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidoissa.

Erillisiä alaryhmäanalyysijä käyttöaiheen mukaisesta PD-L1 $< 1\%$ -osapopulaatiosta ei ole julkaistu.

3.4 Epäsuora vertailu

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon tehoa edenneen ihomelanooman hoidossa ei ole verrattu suoraan muihin hoitovaihtoehtoihin kuin nivolumabiin (9,10). Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimean käyttöön epäsuoria vertailuja muihin hoitoihin.

Fimean laatimien aiempien arviointiraporttien ja kirjallisuushaun³ perusteella Fimean arviointiryhmä tunnisti epäsuoraan vertailuun soveltuvat tutkimukset. Lähemmässä

³ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (4.11.2022) hakutermein (untreated OR first-line OR "not treated" OR "not previously treated" OR not-treated) AND (Advanced Melanoma) AND (nivolumab). Tuloksia löytyi yhteensä 147. Rajattuna kliinisiin tutkimuksiin tuloksia löytyi 18. Kirjallisuushaun päivitys (4.11.2022-12.5.2023) tuotti 13 uutta hakutulosta.

tarkastelussa pyrittiin löytämään tutkimukset ja julkaisut, joiden avulla olisi mahdollista toteuttaa epäsuora vertailu **taulukon 1** mukaisesti.

3.4.1 Menetelmät

Fimean aiemmin tuottamien epäsuorien vertailujen perusteella nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja (13).

Vuonna 2019 julkaistu systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen verkostometa-analyysi vahvistavat Fimean vertailun tuloksia (14). Koska nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutusten välillä ei ole havaittu eroja, niin voidaan olettaa, että nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon ja pembrolitsumabi-monoterapian vaikutusten ero on samaa luokkaa kuin nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon ja nivolumabi-monoterapian välillä. Tästä syystä tässä arvioinnissa ei toteutettu erillistä epäsuoraa vertailua nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon ja pembrolitsumabi-monoterapian välillä.

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon ja BRAF+MEK-estäjien vaikuttavuutta ei ollut mahdollista vertailla epäsuoraan Bucherin menetelmällä tutkimusten eroavaisuuksien ja yhteisen vertailuryhmän puutteen vuoksi. RELATIVITY-047-tutkimuksesta ei ole julkaistu tietoja osapopulaatioissa, jolla on sekä PD-L1-ilmentymä < 1 % että BRAF-mutaatio. Aiemmin julkaistut verkostometa-analyysit sekä kaltaistettu epäsuora vertailu antavat suuntaa tämän arvioinnin vertailuhoitojen vaikutusten eroista (14–16). Näistä syistä tässä arvioinnissa ei toteutettu erillistä epäsuoraa vertailua nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon ja BRAF+MEK-estäjähoitojen välillä.

Vertailu nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmään

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon ja nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon välinen epäsuora vertailu oli mahdollinen RELATIVITY-047 ja CheckMate 067 -tutkimusten välillä. Tutkimukset olivat lähes yhteneväisiä tutkimusmenetelmien ja -väestön osalta, eikä tutkimusten välillä ollut suuria eroja iän, sukupuolen ja BRAF-mutaatioiden osalta. Pieniä eroja havaittiin taudin levinneisyyden ja toimintakyvyn osalta.

Keskeinen ero tutkimuspopulaatioiden välillä oli PD-L1-ilmentymässä. Tietojen puuttuessa tarkempia eroja PD-L1 < 1 % -osapopulaatioissa ei ollut mahdollista arvioida. Tästä syystä epäsuorat vertailut toteutettiin PD-L1 < 1 % -osapopulaation lisäksi tutkimusten koko populaatioista.

Taulukko 4. RELATIVITY-047 ja CheckMate 067 -tutkimusten populaatioiden kuvaus.

	RELATIVITY-047 (NCT03470922) (10)		CheckMate 067 (NCT01844505) (17)	
	Relatlimabi + nivolumabi (n = 355)	Nivolumabi (n = 359)	Nivolumabi + ipilimumabi (n = 314)	Nivolumabi (n = 316)
Iän keskiarvo	61,2	61,2	59,3	58,7
Mediaani-ikä (vaihteluväli)	63,0 (20–94)	62,0 (21–90)	61 (18–88)	60 (25–90)
Miehiä, n (%)	210 (59,2)	206 (57,4)	206 (65,6)	202 (63,9)

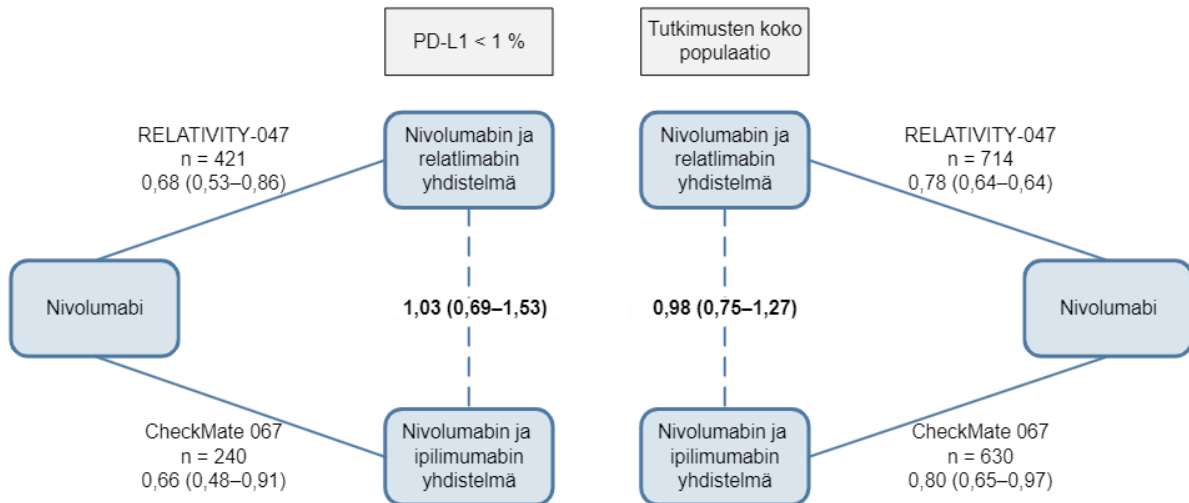
	RELATIVITY-047 (NCT03470922) (10)		CheckMate 067 (NCT01844505) (17)	
	Relatlimabi + nivolumabi (n = 355)	Nivolumabi (n = 359)	Nivolumabi + ipilimumabi (n = 314)	Nivolumabi (n = 316)
ECOG toimintakykyluokka 0, n (%)	236 (66,5)	242 (67,4)	230 (73,2)	237 (75,0)
Kasvaimen levinneisyys luokka M1C, n (%)	151 (42,5)	127 (35,4)	181(57,6)	184 (58,2)
Aiempiä aivometastaaseja, n (%)	6 (1,7)	13 (3,6)	11 (3,5)	7 (2,2)
Kasvaintaakka, mm (vaihteluväli)	59,0 (10–317)	54,5 (10–548)	54,5 (10–372)	54,0 (10–384)
Alueet, joilla ≥ 1 metastaasi, n (%)				
1	127 (35,8)	158 (44,0)	89 (28,3)	80 (25,3)
2–3	111 (31,3)	102 (28,4)	165 (52,5)	176 (55,7)
>3	112 (31,5)	87 (24,2)	60 (19,1)	59 (18,7)
PD-L1 < 1 %	209 (58,9)	212 (59,1)	123 (39,2)	117 (37,0)
BRAF-mutaatio	136 (38,3)	139 (38,7)	101 (32,2)	100 (31,6)

CheckMate 067-tutkimuksen OS-tulokset olivat hyvin yhteneviä päivitettyissä analyysissä PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa (17–19). Koko populaation osalta tuloksissa oli hyvin pieniä eroja. Tuoreimmat päivitetty riskitehyyssuhteet sisältävät PFS-tulokset on julkaistu osapopulaatiokohtaisesti ainoastaan viiden vuoden seuranta-ajalta (17). Epäsuoraan vertailuun käytettiin muilta osin tuoreimpia tuloksia kuuden ja puolen vuoden seuranta-ajalta (18). Epäsuora vertailu tehtiin EUnetHTA-verkoston suosituksen mukaisesti Bucherin menetelmää noudattaen (20,21).

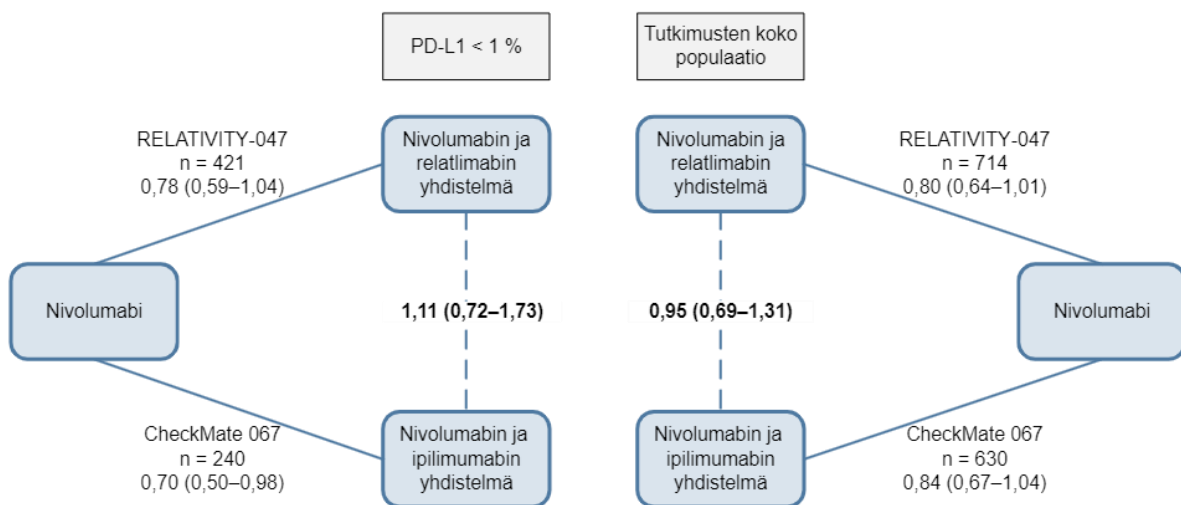
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset

Epäsuoran vertailun perusteella todettiin, että nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon ja nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon välillä ei ole eroa taudin etenemistä edeltävässä elossaoloajassa (PFS) edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa (HR 1,03; 95 % LV 0,69–1,53) (**Kuvio 6**). Samoin elossaoloajassa (OS) (HR 1,11; 95 % LV 0,72–1,73) ei todettu eroa PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa (**Kuvio 7**). Myöskään tutkimusten koko populaatioiden osalta ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja PFS:n eikä OS:n osalta.

Fimean epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää vain karkeasti suuntaa antavina eivätkä ne ole yhtä luotettavia kuin suoraan vertailuasetelmaan perustuvat tutkimustulokset. Tuloksia tukee kuitenkin tuore päivitettyssä kirjallisuushaussa löydetty vuonna 2023 julkaistu systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen verkostometa-analyysi (22).



Kuvio 6. Epäsuora vertailu nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmän sekä nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmän vaikutuksesta taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan pituuteen (PFS) edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa PD-L1 < 1 % -osapopulaatioissa (vasemmalla) ja tutkimusten koko populaatioissa (oikealla). Kuviossa on esitetty PFS-tulosten riskitiheysuhteet (95 %:n luottamusvälit).



Kuvio 7. Epäsuora vertailu nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmän sekä nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmän vaikutuksesta elossaoloaikaan (OS) edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa PD-L1 < 1 % -osapopulaatioissa (vasemmalla) ja tutkimusten koko populaatioissa (oikealla). Kuviossa on esitetty OS-tulosten riskitiheysuhteet (95 %:n luottamusvälit).

3.5 Turvallisuus

Turvallisuustulokset perustuvat faasin 2/3 pivotaalitutkimuksen (RELATIVITY-047) primäärianalyysiin (9.3.2021). Lisäksi EMA:lle on toimitettu turvallisuustietoja CA224020-tutkimuksesta, mutta tietoja ei yhdistetty tutkimusten eroista johtuen. Vertailtavissa olevien potilaiden turvallisuusprofiili tuki pivotaalitutkimuksen turvallisuustietoja. Suurin osa

molempien hoitoryhmien potilaista (87 % ja 85 %) sai hoitoa ≥ 90 %:lla suunnitellusta hoidon annosintensiteetistä. RELATIVITY-047-tutkimukseen osallistuneista potilaista lähes kaikki (97 % nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa saaneista ja 94 % nivolumabihoitoa saaneista) kokivat vähintään yhden haittatapahtuman (**taulukko 5**).

Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet minkä tahansa asteen haittatapahtumat nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa olivat väsymys (28,7 %), kutina (24,8 %), nivelkipu (23,7 %), ripuli (22,8 %), päänsärky (17,5 %), pahoinvointi (16,9 %), ihottuma (16,6 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (15,2 %). Nivolumabi-haarassa ne olivat väsymys (20,1 %), ripuli (16,7 %) ja kutina (17,3 %). Yhteenveto yleisimmistä haittatapahtumista on esitetty **liitteessä 6**.

Taulukko 5. Yhteenveto RELATIVITY-047-tutkimuksen haittatapahtumista ja kuolemista (9, taulukot 32 ja 39).

	Nivo+Rela (n = 355) n (% potilaista)	Nivolumabi (n = 359) n (% potilaista)	Nivo+Rela PD-L1 < 1 % (n = 209) n (% potilaista)	Nivolumabi PD-L1 < 1 % (n = 212) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat				
Vähintään yksi haittatapahtuma	345 (97,2)	339 (94,4)	204 (97,6)	201 (94,8)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	143 (40,3)	120 (33,4)	89 (42,6)	76 (35,8)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	121 (34,1)	105 (29,2)	76 (36,4)	65 (30,7)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	69 (19,4)	41 (11,4)	39 (18,7)	17 (8,0)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat				
Vähintään yksi haittatapahtuma	288 (81,1)	251 (69,9)	165 (78,9)	142 (67,0)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	67 (18,9)	35 (9,7)	36 (17,2)	19 (9,0)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	50 (14,1)	28 (7,8)	30 (14,4)	16 (7,5)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	52 (14,6)	24 (6,7)	28 (13,4)	8 (3,8)
Kuolemat	108 (30,4)	119 (33,1)	-	-
Tutkittavasta sairaudesta aiheutuva	90 (25,4)	99 (27,6)	-	-
Hoitoon liittyvä	3 (0,8)	2 (0,6)	-	-
Tuntematon syy	1 (0,3)	2 (0,6)	-	-
Muu syy	14 (3,9)	16 (4,5)	-	-

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

Nivo+Rela: nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoito;

SAE (serious adverse event): Vakava haittatapahtuma: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAEt) ja asteen 3–4 haittatapahtumat

Vakavia minkä tahansa asteen haittatapahtumia havaittiin 34 %:lla nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa ja 29 %:lla nivolumabi-monoterapiahaarassa. Molemmissa haaroissa vakavista haittatapahtumista ainoastaan pahanlaatuisen kasvaimen eteneminen havaittiin yli 2 %:lla potilaista (3,7 %:lla nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa saaneista ja 5,3 %:lla nivolumabia saaneista). (9)

Asteen 3–4 haittatapahtumien esiintyvyys on suurempi nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitohaarassa kuin nivolumabi-monoterapiahaarassa (40,3 % vs. 33,4 %). Mikään tietty yksittäinen haittatapahtuma ei selitä tätä eroa.

3.5.2 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat

Yleisimmät hoitoon liittyviksi raportoidut haittatapahtumat olivat nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa kutina (23,4 %), väsymys (23,1 %) ja ihottuma (15,5 %) sekä nivolumabi-monoterapiahaarassa kutina (15,9 %). Hoitoon liittyviksi raportoiduista asteen 3–4 haittatapahtumista yleisimmät olivat nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa kohonnut lipaasi (1,7 %), kohonnut ALAT (1,4 %), kohonnut ASAT (1,4 %) ja väsymys (1,1 %). Nivolumabi-monoterapiahaarassa ei raportoitu yli 1 %:n osuuksia hoitoon liittyville asteen 3–4 haittatapahtumille.

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa raportoitiin nivolumabi-monoterapiahaaraa enemmän hoidon lopettamiseen johtaneita minkä tahansa asteisia hoitoon liittyviä (14,6 % vs. 6,7 %) sekä hoidon aikana ilmenneitä (19,4 % vs. 11,4 %) haittatapahtumia. Yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet syyt koko tutkimuspopulaatiossa olivat taudin eteneminen (nivolumabi-relatlimabi 36,3 % vs. nivolumabi 46,0 %) ja toksisuus (nivolumabi-relatlimabi 17,7 % vs. nivolumabi 8,9 %). (9)

3.5.3 Kuolemat

Tutkimuksen aikana (9.3.2021 mennessä) nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa kuoli 30,4 % potilaista ja nivolumabi-monoterapiahaarassa 33,1 %. Taudin eteneminen oli yleisin kuolinsyy molemmissa hoitohaaroissa. Tutkimuksen aikana molemmissa hoitohaaroissa kuoli samanlainen osuus potilaita tutkimuslääkkeen toksisuuden vuoksi, nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa 0,8 % (kolme potilasta) ja nivolumabi-monoterapiahaarassa 0,6 % (kaksi potilasta). Tutkijoiden mukaan tutkimuslääkkeen toksisuudesta johtuvat kuolinsyyt nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa olivat hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, akuutti keuhkopöhö ja keuhkotulehdus. (9)

Muista syistä johtuvia kuolemia ilmoitettiin 14 koehenkilöllä (3,9 %) nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa ja 16:lla (4,5 %) nivolumabi-monoterapiahaarassa. Tutkijoiden mukaan tutkimuslääkkeeseen liittymättömien haittatapahtumien aiheuttamat kuolemat jakautuivat tasaisesti hoitoryhmien välillä, mukaan lukien COVID-19:stä johtuvat kuolemat (kolme nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa ja neljä nivolumabi-monoterapiahaarassa). COVID-19 infektiioon kuolleista viidellä riippumaton arviointiryhmä oli todennut melanooman etenemisen ennen kuolemaa. (9)

3.5.4 Muut mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (OESI)

Seurattaviin haittatapahtumiin valikoitiin sellaiset

- jotka eroavat ei-immunoterapioista
- jotka saattavat vaatia immunosuppressiota
- joiden varhainen tunnistaminen voisi lievittää vakavaa toksisuutta
- joista voitaisiin käyttää useita termejä kuvaamaan yhden tyyppistä haittatapahtumaa.

Immuunivälitteisiksi arvioitiin 100 päivän sisällä viimeisestä annoksesta ilmenneet tapahtumat, jotka vaativat immunosuppressiota tai hormonaaliset haittatapahtumat. Lisäksi ennakolta seurattaviin haittoihin lisättiin muun muassa sydänlihastulehdus ja keskushermostovaskuliitit aiempien tutkimusten perusteella.

Mielenkiinnon kohteeksi nostettuja haittatapahtumia ilmeni nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa 17,5 % potilaista ja nivolumabi-haarassa 13,6 % potilaista.

Suurin osa havaituista seuratuista haittatapahtumista oli hoidettavissa protokollan mukaan. Immuunivälitteisten haittatapahtumien ilmaantuvuudessa ja tarvittun immunosuppressiivisen hoidon kestossa ei havaittu johdonmukaisia eroja hoitohaarojen välillä.

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon vaikutuksista edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 7**. Tietokannasta tunnistettiin yksi meneillään oleva tutkimus, jonka tavoitteet olivat yhteneväiset tämän arvioinnin kanssa.

Meneillään oleva tutkimus (NCT05625399) vertaa kahta eri nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon annostelumuotoa (i.v. ja s.c.). Meneillään oleva tutkimus (NCT03743766) vertaa nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitoa sekä nivolumabi- että relatlimabi-monoterapiaan. Lopputulosmittareina tutkimuksessa ovat muutokset LAG3- ja PD1-ilmentymissä, sekä kasvaimen koko ja kokonaisvasteosuus. Meneillään oleva tutkimus (NCT05428007) vertaa nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitoa sarilumabi- ja ipilimumabimonoterapiaan. Kolmessa muussa tutkimuksessa oli mukana lääkkeiden lisäksi myös leikkaus, rekrytointia ei ollut vielä aloitettu tai tutkimus oli lopetettu. Haku tunnisti myös arvioinnin kohteena olevan pivotaalitutkimuksen (NCT03470922) ja viisi tutkimusta, joiden tutkimuspopulaatio on hieman erilainen esimerkiksi niin, että potilailla on metastaattinen uveaalinen melanooma tai heillä on edennyt hoitoon reagoimaton kiinteä kasvain, lymfooma tai multippeli myelooma. Näin ollen tämän arvioinnin kohteena olevaan käyttöaiheeseen ei ole odotettavissa merkittävää uutta tietoa.

3.7 Pohdinta

Tulokset nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon vaikutuksista edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa perustuvat pääosin faasin 2/3 tutkimukseen (RELATIVITY-047). Tutkimuksen päätulosmuuttuja oli tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Arvioitavalla nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolla saavutettiin koko tutkimuspopulaatiossa 22 % alhaisempi taudin etenemisen tai kuoleman riski nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Myyntiluvan mukaisella rajatulla populaatiolla, jonka PD-L1 ilmentymä on alle 1 %, riski oli 32 % alhaisempi, ensimmäisen vuoden PFS-osuuksien ollessa arvioitavalle hoidolle 42,3 % ja vertailuhoidolle 26,9 %.

Koko tutkimuspopulaatiossa nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolla saavutettiin 20 % alhaisempi kuoleman riski nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Myyntiluvan mukaisella rajatulla populaatiolla, jonka PD-L1 ilmentymä on alle 1 %, riski oli 22 % alhaisempi. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania ei saavutettu nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä kummassakaan populaatiossa.

Elämänlaadun osalta ei tullut ilmi kliinisesti merkittäviä eroja RELATIVITY-047-tutkimuksen hoitohaarojen välillä niin primäärianalyysissä kuin myöhemmässäkin seurannassa. Tarkkoja julkaistuja tietoja elämänlaadusta PD-L1 < 1 % -osapopulaatiosta ei ole saatavilla.

Myyntiluvan mukaan populaatio on rajattu heihin, joilla PD-L1-ilmentymä on alle 1 %. RELATIVITY-047-tutkimuksessa suurin absoluuttinen parannus PFS-mediaanissa havaittiin nimenomaan näillä alhaisen PD-L1-ilmentymän potilailla. Tutkimuksen toinen alaryhmä-analyysi vertaili tuloksia ITT-populaation potilaiden LAG-3-ilmentymän suhteen. Tulokset suosivat nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa nivolumabi-monoterapian sijaan riippumatta siitä, oliko LAG-3:n ilmentymä < 1 %, ≥ 1 %, < 5 % vai ≥ 5 %. Näin ollen RELATIVITY-047-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidosta muita enemmän.

Fimean epäsuoran vertailun perusteella nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon sekä nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon välillä ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) eikä kokonaiselinajassa (OS) edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa. Myös numeerisesti tulokset ovat hyvin samankaltaisia (HR PFS:llä 1,03 ja OS:llä 1,11) PD-L1 < 1 % -osapopulaatioissa. Tuloksia tukee aiemmin julkaistu epäsuora vertailu, jonka johtopäätös oli, että LAG3-PD1- (relatlimabi-nivolumabi) ja CTLA4-PD1- (ipilimumabi-nivolumabi) reseptorien estolla saavutetaan yhdenmukainen PFS-hyöty (23). Fimean epäsuorassa vertailussa hyödynnettiin nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon osalta tuoreimpia julkaistuja seurantatietoja kuuden ja puolen vuoden seuranta-ajalta (18), pois lukien PD-L1 < 1 % -osapopulaation PFS-analyysi, josta tuorein käytettävissä oleva julkaistu tieto oli viiden vuoden seuranta-ajalta (17) . Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan epäsuorassa vertailussa nivolumabi-relatlimabi- ja nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidoissa ei ole selvää eroa tehossa. Edelleenkin epäsuoran vertailun perusteella nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon haittaprofiili vaikuttaa suotuisammalta kuin nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon haittaprofiili. Näissä pohdinnoissa on kuitenkin huomioitava epäsuoraan vertailuun sisältyvät heikkoudet.

Tuoreen systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ja sen verkostometanalyysin mukaan kaikista immuuniaktivaation vapauttajista nivolumabi annoksella 3 mg/kg ja pembrolitsumabi annoksella 10 mg/kg saattavat olla suositeltavimmat edenneen ihomelanooman hoito-ohjelmat tehon ja turvallisuuden osalta. Katsauksen tulosten mukaan sekä nivolumabi-relatlimabi- että nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidot voivat olla monoterapioita tehokkaampia mutta samalla niihin liittyy myös korkeampi haittatapahtumien riski. (22)

Lähes kaikilla RELATIVITY-047-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa yleisimmät minkä tahansa asteen haittatapahtumat olivat väsymys, kutina, nivelkipu, ripuli, päänsärky, pahoinvointi, ihottuma ja kilpirauhasen vajaatoiminta. Nivolumabi-haarassa niitä olivat väsymys, ripuli ja kutina. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste 3–4), vakavia haittatapahtumia (SAE) sekä hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin

nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa hieman enemmän kuin nivolumabi-monoterapiahaarassa.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan tästä tutkimuksesta ei löytynyt varsinaisia uusia turvallisuussignaaleja. Hoidon keskeytymiseen johtavia haittoja havaittiin selvästi enemmän nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä kuin nivolumabi-monoterapiaryhmässä. Immuunivälitteisten haittatapahtumien ilmaantuvuudessa ja tarvitun immunosuppressiivisen hoidon kestossa ei havaittu johdonmukaisia eroja hoitohaarojen välillä.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitoa verrataan nivolumabi-monoterapiahoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuus-analyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2** Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3** Lisäksi esitetään Fimean omia skenaarioita nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 6**.

Taulukko 6. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

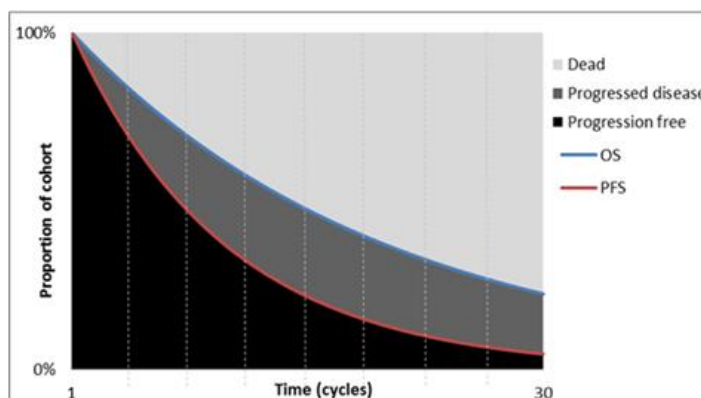
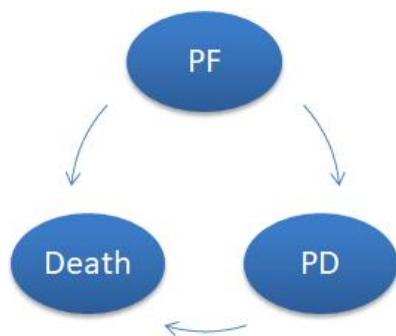
Arvioinnin rajaus	
Väestö	Edennyttä ihomelanoomaa sairastavat aikuiset ja yli 12-vuotiaat potilaat, joiden kasvaimien PD-L1 ilmentymä on alle 1 % Potilaiden ominaispiirteet (RELATIVITY-047-tutkimuksen koko populaatio perustuen): <ul style="list-style-type: none"> • Keskimääräinen ikä: 62 vuotta • Naisia: 41,74 % • Keskimääräinen paino: 72,5 kg • Ihon pinta-ala: 1,82 m²
Arvioitava lääkehoito	Nivolumabin ja relatlimabin kiinteä yhdistelmä
Vertailuhoito	Nivolumabi
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset, elossaolo-osuudet 1. ja 2. vuoden osalta, mediaani kokonaiselossaoloaika (OS), mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 % (kustannukset ja terveyshyödyt (LYG ja QALY))
Aikahorisontti	40 vuotta

Arvioinnin rajaus	
Syklin pituus	1 viikko (viikot 1–28) ja 4 viikkoa (viikosta 29 eteenpäin)
Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon tulosten ekstrapolointi	RELATIVITY-047-tutkimuksen tuloksiin sovitettuja jakaumia, joissa on taustakuolleisuuden osalta huomioitu tilastotietoihin perustuen suomalaisten yleinen kuolleisuus
Vertailuhoidon tulosten ekstrapolointi	RELATIVITY-047-tutkimuksen tuloksiin sovitettuja jakaumia, joissa on taustakuolleisuuden osalta huomioitu tilastotietoihin perustuen suomalaisten yleinen kuolleisuus
Herkkyysanalyysit	Deterministinen ja probabilistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysit

4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmiosainen ositettu elinaikamalli (partitioned survival model) (**kuvio 8**). Kaikki potilaat aloittavat tilasta, jossa tauti ei ole edennyt (progression-free, PF), josta he siirtyvät edenneen taudin tilaan (progressed disease, PD) tai kuolemaan (death). Potilaiden siirtymää eri tiloihin estimoitii RELATIVITY-047-tutkimuksen taudin etenemistä edeltävää elossaoloaikaa (PFS) ja kokonaiselossaoloaikaa (OS) koskevien parametrinen elinaikamallien tulosten pohjalta.

Mallin aikahorisontti perusanalysissä oli 40 vuotta. Kustannukset ja terveyshyödyt laskettiin yhdistämällä kuhunkin tilaan (PF ja PD) liittyvä kustannus, resurssien käytön kustannus sekä elämänlaatu. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin perusanalysissä kolmen prosentin korkokannalla.



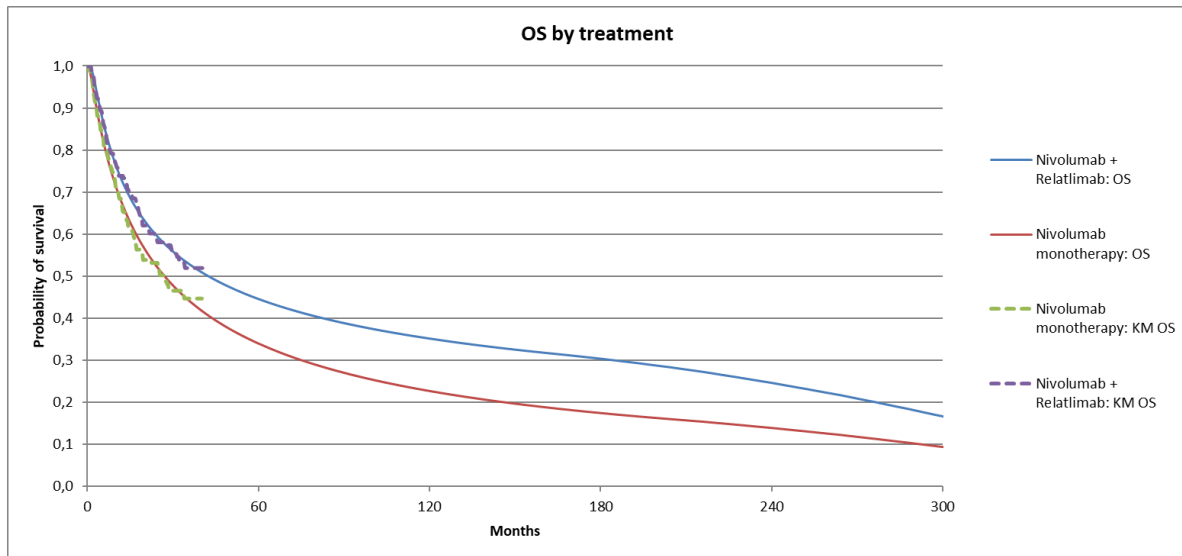
Kuvio 8. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne.

4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu sekä nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon että nivolumabi-monoterapian osalta RELATIVITY-047-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin tilastollisten kriteerien perusteella nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolle ja nivolumabi-monoterapialle yhteiset sovitteet. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC).

Kokonaiselossaoloaika (OS)

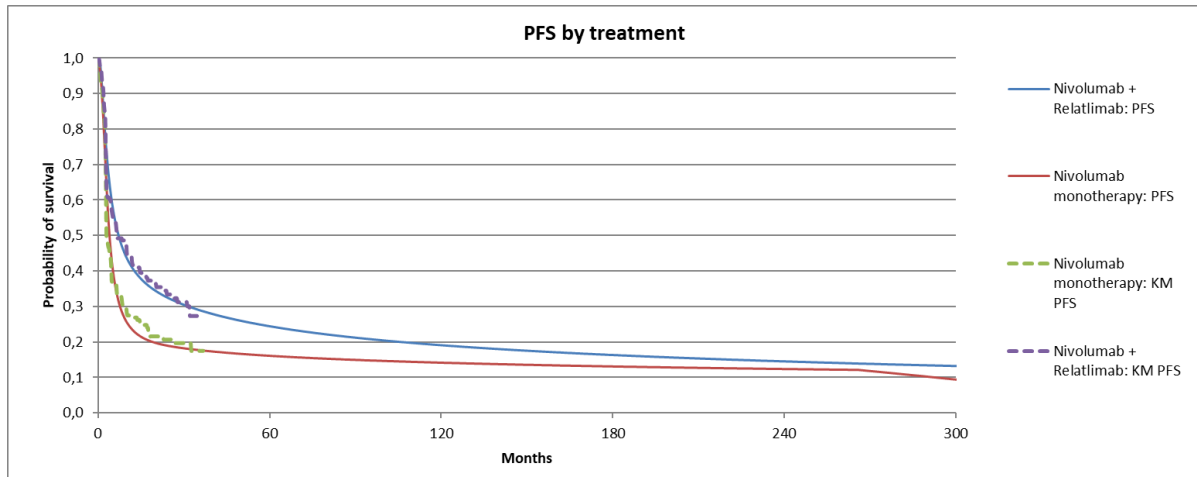
Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa RELATIVITY-047-tutkimuksessa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaikaa koskeviin tuloksiin sovitettiin erilaisia parametrisia jakaumia käyttäen FlexSurv R-ohjelmistopakettia. Myyntiluvan haltijan mukaan tilastollisiin testeihin (AIC ja BIC) perustuen parhaimman sovituksen arvioitavan hoidon osalta antoi yleistetty gamma -jakauma ja vertailuhoidon osalta lognormaali-jakauma. Perusanalyysiin myyntiluvan haltija valitsi molemmille haaroille saman sovituksen, yleistetyn gamma -jakauman (**kuvio 9**). Vaihtoehtoisten jakaumien ekstrapolaatiotulokset on esitetty tarkemmin **liitteessä 8**.



Kuvio 9. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt kokonaiselossaoloaikaa (OS) kuvaavat ekstrapolaatiokäyrät.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa RELATIVITY-047-tutkimuksessa saaneiden potilaiden elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) koskeviin tuloksiin sovitettiin erilaisia parametrisia ja splinijakaumia käyttäen FlexSurv R-ohjelmistopakettia. Myyntiluvan haltijan mukaan tilastollisten testien perusteella parhaimman sovituksen arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon osalta antoi kahden solmun splinimalli (spline 2 knots hazard ja spline 2 knots normal vastaavasti). Parametriset jakaumat antoivat molemmissa tapauksissa huonon sovituksen kliiniseen dataan. Perusanalyysiin myyntiluvan haltija valitsi molemmille haaroille saman sovituksen (spline 2 knots normal) (**kuvio 10**). Vaihtoehtoisten jakaumien ekstrapolaatiotulokset on esitetty tarkemmin **liitteessä 8**.



Kuvio 10. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat ekstrapolaatiokäyrät.

Hoidon kesto ja aika hoidon lopettamiseen (TTD)

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa RELATIVITY-047-tutkimuksessa saaneiden potilaiden aikaa hoidon lopettamiseen (TTD) koskeviin tuloksiin sovitettiin erilaisia parametrisia jakaumia käyttäen FlexSurv R-ohjelmistopakettia. Tilastollisten testien perusteella parhaan sovitteen antoi loglogistinen jakauma (**liitetaulukko 8e**). Perusanalyysiin myyntiluvan haltija valitsi arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon osalta Weibull-jakauman (**kuvio 11**).



Kuvio 11. Aikaa hoidon lopettamiseen (TTD) kuvaavat ekstrapolaatiokäyrät myyntiluvan haltijan perusanalyysissä.

Perusanalyysissä hoidon kesto ennen taudin etenemistä PF-tilassa rajattiin korkeintaan kahteen vuoteen. Myyntiluvan haltija perusteli tätä lähestymistapaa yhdysvaltalaisen syöpäyhdistyksen suosituksella (24) sekä kliinisen asiantuntijansa näkemyksellä. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan lähestymistapa on linjassa yleisen kliinisen käytännön kanssa. Perusanalyysissä käytettiin valittua TTD:lle määriteltyä sovitejakaumaa kahden vuoden Kaplan-Meier-datan sijasta.

4.1.3 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin kaikki vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat, joita RELATIVITY-047-tutkimuksessa ilmeni vähintään 2 %:lla potilaista (**taulukko 7**). Haittatapahtumien utiliteettien ja kustannusten lähteitä on eritelty tarkemmin **liitteessä 9**.

Haittatapahtumien vaikutus kustannuksiin ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta huomioitiin mallissa kertaluonteisesti mallin ensimmäisessä syklissä.

Taulukko 7. Mallissa huomioidut astetta 3, 4 tai 5 esiintyneet hoitoon liittyvät haittatapahtumat sekä niihin liittyvät utiliteettien muutokset ja kustannukset.

Haittatapahtuma	Nivolumabi+relatlimabi-haara (%)	Nivolumabi-haara (%)	Utiliteetti	Kustannus (€)
Kuume	0,0	0,3	0,000	568,29
Ihoreaktio	0,8	0,6	0,000	447,60
Väsytys	1,4	0,6	-0,410	430,91
Ripuli	1,1	1,4	-0,320	431,31
Pahoinvointi / oksentelu	0,6	0,0	-0,250	431,31
Anemia	2,0	3,1	-0,125	583,42

4.1.4 Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Kustannusvaikuttavuusmallin utiliteettiarvot perustuivat RELATIVITY-047-tutkimukseen (data cut-off 28.10.2021), jossa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EQ-5D-mittarilla. Utiliteettiarvot PF- ja PD-tiloissa laskettiin kaikkien kyseisessä tilassa olevien potilaiden EQ-5D-3L-mittausarvojen aritmeettisena keskiarvona. Lisäksi saatuihin arvoihin sovitettiin useita toistetuille mittauksille soveltuvia tilastollisia sekamalleja. Näin saadut mallinnuksessa käytetyt tilojen utiliteettiarvot on esitetty **taulukossa 8**. Haittatapahtumat, niiden esiintymisen todennäköisyydet sekä utiliteetit on esitetty tarkemmin **taulukossa 7** ja **liitteessä 9**.

Taulukko 8. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käytetyt RELATIVITY-047-tutkimukseen perustuvat mallin tilojen utiliteettiarvot.

Mallin tila	Utiliteetin keskiarvo (keskihajonta)	95 %:n LV
Ennen taudin etenemistä (PF)	0,840 (0,004)	0,73–1,00
Edennyt tauti (PD)	0,780 (0,010)	0,69–1,00
Kuolema	0	-

4.1.5 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin lääke- ja annostelu-kustannukset, jatkohoitojen ja haittatapahtumien kustannukset sekä taudin muut hoitokustannukset. Arvioitavalle hoidolle eikä vertailuhoidolle laskettu erillisiä lääkehoidon seurannasta aiheutuvia kustannuksia.

Lääke- ja annostelukustannukset

Sairaalassa annettavat lääkkeet esitettiin verottomina tukkumyyntihintoina, ja suun kautta annettavat lääkkeet verottomina vähittäismyyntihintoina. Perusanalyysissä oletettiin, että ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa, mutta useaa pakkauskokoa olevien nivolumabi-valmisteiden pakkauskoon hintana käytettiin niiden keskimääräistä hintaa. Lääkepakkausten kustannukset on esitetty **liitteessä 10**.

Lääkkeiden annostelukustannukset saatiin Terveystieteiden ja sosiaali- ja terveysministeriön yksikkökustannukset Suomessa 2017 -julkaisusta (25). Ensimmäisen ja sitä seuraavien annostelukäyntien potilaskohtaisena hintana käytettiin 394,26 € sekä arvioitavalle että vertailuhoidolle.

Hoitokustannukset

Hoidosta riippumattomat edenneen ihomelanoomapotilaan kertaluontoiset ja jatkuvat seurantakustannukset (muun muassa lääkärin konsultaatiot, sairaalakäynnit, kuvantamistutkimukset) huomioitiin mallissa erikseen ajalle ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeen. Resurssien tarve neljän viikon aikana perustui myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvioon. Mallinnuksen alkupuolella (ensimmäiset 28 viikkoa, jolloin mallin syklin pituus yksi viikko) kustannukset jaettiin neljällä, minkä jälkeen kustannuksia käytettiin mallissa sellaisenaan. Ennen taudin etenemistä neljän viikon kustannusarvio seurantakustannuksille oli noin 770 €, ja taudin etenemisen jälkeen noin 920 €. Lisäksi taudin etenemiseen liittyi noin 1 320 €:n kertaluontoiset kustannukset. Seurantakustannuksia on eritelty tarkemmin taulukkoina **liitteessä 12**.

Jatkohoitojen kustannukset

Mallissa huomioitiin mahdolliset jatkohoidot taudin etenemisen jälkeen. Arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon jatkohoitojen jakauma ja kesto perustuivat myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen (**taulukko 9**). Näiden perusteella laskettiin jatkohoitojen keskimääräiset lääke- ja annostelukustannukset. Laskelmissa käytettiin lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (i.v.) ja verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.). Jatkohoitojen lääke- ja annostelukustannukset on eritelty tarkemmin **liitteessä 11**.

Taulukko 9. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemys relevanteista jatkohoidoista, niiden todennäköisyyksistä sekä keskimääräisestä kestosta.

Jatkohoito	Jatkohoidon todennäköisyys, kun ensilinjan hoitona		Jatkohoidon kesto (kk) ^a
	Nivolumabi + relatlimabi	Nivolumabi	
Ipilimumabi + nivolumabi	20 %	20 %	4,85
Dabrafenibi + trametinibi	40 %	40 %	12,0
Enkorafenibi + binimetinibi	40 %	40 %	12,0

^a Jatkohoitojen keskimääräiset kestot perustuvat myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen

Haittatapahtumien kustannukset

Mallissa huomioitiin vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat, joita RELATIVITY-047-tutkimuksessa ilmeni vähintään 2 %:lla potilaista. Kustannukset saatiin kertomalla kunkin

haittatapahtuman DRG-kustannuslistasta saatu kustannus sen ilmenemisen todennäköisyydellä. Myyntiluvan haltijan klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan vain 10 % potilaista tarvitsee haittatapahtumiinsa sairaalahoitoa. Haittatapahtumien hoidosta aiheutuneet kustannukset laskettiin kertaluontoisena kustannuksena mallin ensimmäisessä syklissä. Haittatapahtumien kustannukseksi saatiin arvioitavalle hoidolle 28,61 € ja vertailuhoidolle 31,10 €. Haittatapahtumien kustannukset on eritelty tarkemmin **liitteessä 9**.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 10**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 13**.

Taulukko 10. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	6,01	346 442	-	-	-	-
Nivolumabi	5,35	4,35	254 649	2,03	1,66	91 793	55 339

Perusanalyysin tulosten mukaan nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoito tuottaisi kaksi lisäelinvuotta ja 1,7 laatupainotettua lisäelinvuotta verrattuna hoitoon nivolumabilla. Mallinnettu PFS-mediaani nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolle oli 6,46 kk ja vastaavasti nivolumabille se oli 3,92 kk. Mallinnetut OS-mediaanit olivat nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolle 41,54 kk ja nivolumabihoidolle 26,77 kk (**taulukko 11**).

Taulukko 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia terveysvaikutusten osalta.

	Elossaolo-osuudet		Mediaani (kk)	
	1. vuosi	2. vuosi	OS	PFS
Nivolumabi+relatlimabi	72,80 %	59,81 %	41,54	6,46
Nivolumabi	67,48 %	52,56 %	26,77	3,92

Kustannusten ero muodostuu pääasiassa nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon korkeammasta lääkekustannuksesta (**taulukko 12**). Jatkohoitojen kustannukset tasaavat tätä eroa hieman.

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten osalta 3 %:n diskonttokorolla diskontattuna.

	Kustannusten erittely, €					Kokonaiskustannukset, €
	Lääke	Annostelu	Hoito	Haittavaikutukset	Jatkohoidot	
Nivolumabi+relatlimabi	150 281	4 571	82 158	29	109 405	346 442
Nivolumabi	73 469	4 501	60 405	31	116 244	254 649

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Skenaarioanalyysissä tutkittiin ekstrapolaatiovalintojen, hoidon keston, aikahorisontin ja potilaiden ominaisuuksien vaikutusta tuloksiin. Toteutettujen skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti kokonaisuolosuhteiden ekstrapolaatioissa käytetyn jakauman valinnalle (**liitetaulukko 14a**).

Deterministisessä herkkyysanalyysissä tarkasteltiin mallin herkkyyttä diskonttokoron ollessa 1 % tai 5 %, ± 20 %:n muutoksille kustannuksissa ja 95 % luottamusvälin muutoksille elämänlaadussa sekä potilaan painossa ja ihon pinta-alassa. Lisäksi samassa herkkyysanalyysissä tarkasteltiin vaihtoehtoa, [REDACTED]. Myyntiluvan haltijan raportoitujen yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti terveysvaikutusten diskonttokorolle, elämänlaadulle ennen taudin etenemistä sekä [REDACTED]. Tarkemmat tulokset yksisuuntaisesta herkkyysanalyysistä on esitetty **liitteessä 14**.

Probabilistinen herkkyysanalyysi perustui 1 000 simulaatioon ja sen tulokset on raportoitu kuvioiden avulla **liitteessä 14**. ICER-keskiarvoksi saatiin 60 297 €/QALY. Parametreihin liittyvää epävarmuutta oli havaittavissa sekä kustannuksissa että QALY-arvoissa.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallinnuksen keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyvät arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon pitkän aikavälin vaikutuksiin ja niiden muodostamiseen käytettyihin ekstrapolaatiojakaumiin. Mallinnuksen pohjana käytetyn RELATIVITY-047-tutkimuksen seuranta-ajan mediaani on ainoastaan 19,3 kuukautta mallin aikahorisontin ollessa elinikä (40 vuotta).

Kokonaiselossaoloaikaan (OS) ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) käytettyihin ekstrapolaatiojakaumien kliinistä uskottavuutta ei arvioitu, vaikka myyntiluvan haltija on huomionnut tilastollisten sovitteiden olevan heikkoja kaikille esitetyille ekstrapolaatiojakaumille.

OS:n osalta ekstrapolaatiojakaumat vaikuttavat sopivan huonosti aiemmin CheckMate 067 -tutkimuksesta julkaistuihin tuloksiin. PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa julkaistut Kaplan-Meier-käyrät 6,5 vuoden seuranta-ajalta CheckMate 067 -tutkimuksesta poikkeavat mallissa käytetyistä ekstrapolaatiojakaumista. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mukaan elossaolo-osuus olisi nivolumabilla viiden vuoden kohdalla noin 34 % ja kuuden vuoden kohdalla 31 %. Vastaavasti nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolle mallinnetut elossaolo-osuudet ovat noin 45 % viiden vuoden kohdalla ja 42 % kuuden vuoden kohdalla. CheckMate 067 -tutkimuksessa elossaolo-osuudet nivolumabilla olivat viiden ja kuuden vuoden kohdalla 36 %, sekä nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmällä viiden vuoden kohdalla 50 % ja kuuden vuoden kohdalla 49 %. (18, liitekuvio 1. A)

PFS:n osalta vastaavaa CheckMate 067 -tutkimuksesta julkaistua tietoa PD-L1 < 1 % -osapopulaatiosta ei ole saatavilla Kaplan-Meier-käyrinä, ainoastaan PFS-mediaaneina viiden vuoden seuranta-ajalta (17, liitetaulukko 3). Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset PFS-mediaanien osalta poikkeavat sekä RELATIVITY-047-tutkimuksen että CheckMate 067-tutkimuksen julkaistusta PFS-mediaaneista. PFS-käyrään sovittiin yksi- ja kaksisolmuisia spliniekstrapolaatioita, jotka vaikuttivat sopivan parametrisia jakaumia paremmin tilastollisten testien perusteella (AIC ja BIC). Myyntiluvan haltija ei arvioinut splinimallien kliinistä uskottavuutta pitkäaikaisessa hoidossa. Fimean arviointiryhmän mukaan perustelut splinimallien käytölle olivat puutteelliset, mikä lisää perusanalyysin tuloksen epävarmuutta.

Hoidon kesto oli perusanalyysissä rajattu kahteen vuoteen. Vaikka Kaplan-Meier-dataa olisi ollut käytössä koko määritetyltä hoitoajalta, aika hoidon lopettamiseen mallinnettiin sovitejakauman avulla.

Mallinnettuihin haittatapahtumiin liittyy epäjohdonmukaisuutta sen suhteen, mitä on otettu mukaan mallinnukseen sekä mitä kustannuksia niihin liittyy. RELATIVITY-047-tutkimukseen osallistuneista potilaista lähes kaikki kokivat vähintään yhden haittatapahtuman mutta mallinnukseen sisällytetyt haitat muodostavat hyvin pienen osan tutkimuksessa todetuista haittatapahtumista. Näiden mallinnukseen valikoitujen haittojen aiheuttamat kustannukset ovat lähes olemattomat. Mallinnetut haitat eivät poikkea eri hoitovaihtoehtojen välillä eikä niillä siten olisi suurta vaikutusta lopputulokseen.

Mallinnuksen puutteeksi voidaan lukea myös nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon vertailun ainoastaan yhteen vertailuvalmisteeseen, nivolumabiin. Näin kustannusvaikuttavuutta ei ole arvioitu muihin arvioinnin rajauksessa (**taulukko 1**) määriteltyihin vertailuhoitoihin. Se olisi tuonut merkittävästi lisäarvoa, jos malliin olisi sisällytetty vertailu ainakin ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmään, johon myyntiluvan haltijalla voidaan olettaa olleen riittävät tiedot.

4.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimean skenaarioanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-mallin avulla siten, että mallissa muutettiin sovitejakaumia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 13**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan analyysin menetelmät ovat samanlaiset. Fimean skenaarioanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 14**. Sovitejakaumien muuttaminen lähinnä kasvatti saavutettuja elinvuosia ja laaturapainotettuja elinvuosia kasvattaen ICER:iä arvoon 51 566–177 877 €/QALY.

Taulukko 13. Fimean skenaarioanalyysissä tehdyt muutokset.

Skenaario	Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
1	OS Sovitejakaumat	OS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma	OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz
2	OS Sovitejakaumat	OS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma	OS Nivo+Rela: Generalized gamma OS Nivo: Gompertz
3	PFS Sovitejakaumat	PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (hazard)
4	PFS Sovitejakaumat	PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	PFS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma
5	PFS Sovitejakaumat	PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	PFS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz
6	PFS Sovitejakaumat	PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	PFS Nivo+Rela: 2 knot spline (hazard) PFS Nivo: 2 knot spline (normal)
7	OS ja PFS Sovitejakaumat	OS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (hazard)
8	OS ja PFS Sovitejakaumat	OS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz PFS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma
9	OS ja PFS Sovitejakaumat	OS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz PFS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz
10	OS ja PFS Sovitejakaumat	OS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (normal)	OS Nivo+Rela: Generalized gamma OS Nivo: Gompertz PFS Nivo+Rela: 2 knot spline (hazard) PFS Nivo: 2 knot spline (normal)

Taulukko 14. Yhteenveto Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin skenaarioanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu kolmen prosentin diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Myyntiluvan haltijan perusanalyysi							
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	6,01	346 442	-	-	-	-
Nivolumabi	5,35	4,35	254 649	2,03	1,66	91 793	55 339
Skenaario 1: OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz							
Nivolumabi+relatlimabi	7,66	6,23	349 609				
Nivolumabi	6,80	5,49	263 894	0,85	0,73	85 715	117 054
Skenaario 2: OS Nivo+Rela: Generalized gamma; OS Nivo: Gompertz							
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	6,01	346 442				
Nivolumabi	6,80	5,49	263 894	0,58	0,52	82 549	160 153
Skenaario 3: PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (hazard)							
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	5,97	349 610				
Nivolumabi	5,35	4,35	254 433	2,03	1,62	95 177	58 653
Skenaario 4: PFS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma							
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	5,96	350 927				
Nivolumabi	5,35	4,26	260 521	2,03	1,70	90 406	53 185
Skenaario 5: PFS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz							
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	6,07	340 282				
Nivolumabi	5,35	4,37	252 544	2,03	1,70	87 738	51 566
Skenaario 6: PFS Nivo+Rela: 2 knot spline (hazard); PFS Nivo: 2 knot spline (normal)							
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	5,97	349 610				
Nivolumabi	5,35	4,35	254 649	2,03	1,63	94 961	58 430
Skenaario 7: OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz; PFS Nivo+Rela ja Nivo: 2 knot spline (hazard)							
Nivolumabi+relatlimabi	7,66	6,19	352 846				
Nivolumabi	6,80	5,50	263 466	0,85	0,69	89 380	128 605
Skenaario 8: OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz; PFS Nivo+Rela ja Nivo: Generalized gamma							
Nivolumabi+relatlimabi	7,66	6,18	354 155				
Nivolumabi	6,80	5,40	277 831	0,85	0,78	76 324	97 733
Skenaario 9: OS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz; PFS Nivo+Rela ja Nivo: Gompertz							
Nivolumabi+relatlimabi	7,66	6,29	343 003				
Nivolumabi	6,80	5,53	269 456	0,85	0,77	73 547	95 742
Skenaario 10: OS Nivo+Rela: Generalized gamma; OS Nivo: Gompertz; PFS Nivo+Rela: 2 knot spline (hazard); PFS Nivo: 2 knot spline (normal)							
Nivolumabi+relatlimabi	7,38	5,97	349 610				
Nivolumabi	6,80	5,49	263 894	0,58	0,48	85 716	177 877

4.5 Pohdinta

Suurin epävarmuus kustannusvaikuttavuusmallissa liittyy sovitejakaumien valintaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nivolumabi-monoterapiaan verrattuna on 55 300 €/QALY.

Mallinnetut kokonaisuolosuhteet (OS) poikkeavat CheckMate 067 -tutkimuksessa julkaistuista tiedoista. Fimean skenaarioanalyysistä nähdään, että vaihtoehtoisilla OS-sovitteilla toteutetun mallinnuksen tulos on merkittävästi myyntiluvan haltijan perusanalyysistä suurempi (117 000–160 200 €/QALY).

Mallinnetuissa elossaoloajoissa ennen taudin etenemistä (PFS) oli suurta vaihtelua tilastollisen sopivuuden (AIC ja BIC) osalta. Myyntiluvan haltijan mukaan parhaimman soviteen antoivat splinimallit, joiden kliinistä uskottavuutta ei kuitenkaan tarkasteltu pitkäaikaisessa käytössä. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan parametrinen soviteiden käyttöä ei voida täysin sulkea pois. Fimean skenaarioanalyysistä nähdään, että vaihtoehtoisilla PFS:n parametreilla jakaumilla tulos vaihtelee OS-skenaarioita vähemmän (51 600–58 700 €/QALY). Yhdistetyissä skenaarioissa tulos poikkeaa kuitenkin merkittävästi myyntiluvan haltijan perusanalyysistä (95 700–177 900 €/QALY).

OS- ja PFS-sovitejakaumien valinnan lisäksi arvioitavan valmisteen hinnalla on merkittävä vaikutus kustannusvaikuttavuusarvioon. Tämä käy ilmi myyntiluvan haltijan deterministisestä herkkyyksianalyysistä.

Hoidon kesto on mallinnuksessa rajattu kahteen vuoteen perustuen myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen suomalaisesta hoitokäytännöstä. RELATIVITY-047-tutkimuksessa hoidon kesto ei ole kuitenkaan rajattu, ja noin kolmasosa koko populaation potilaista sai hoitoa yli 12 kuukautta (nivolumabi-relatlimabi 29,3 % vs. nivolumabi 28,1 %). Jää epäselväksi mikä vaikutus tutkimuksen pidemmällä hoitoajalla on OS- ja PFS-tuloksiin.

Elämänlaadusta ei ole julkaistua tietoa arvioinnin kohteena olevasta populaatiosta. Mallinnus perustuu tältä osin julkaisemattomiin aineistoihin, joita ei ole esitetty Fimealle.

Arvioitava lääkehoito sekä kustannusvaikuttavuusvertailussa mukana oleva hoitovaihtoehto ovat immunologisia lääkkeitä. Näihin lääkkeisiin liittyy immuunivälitteisiä haittatapahtumia, jotka voivat ilmaantua hoidon aikana välittömästi tai kuukausien viiveellä. Potilaan hoidon kannalta haittatapahtumien tunnistaminen ja nopea hoito ovat oleellisia korostaen hoidon seurannan roolia (26). Immunologisiin lääkkeisiin liittyy myös mahdollinen tehon hiipuminen. Lääkkeiden tehon hiipuminen voi puolestaan johtaa haittojen kasvamiseen, sairauden etenemiseen ja voi pahimmassa tapauksessa olla hengenvaarallista. Myyntiluvan haltijan mallin perusanalyysissä ei huomioitu tehon hiipumista. Malli olisi kuitenkin mahdollistanut tehon hiipumisen huomioimisen, vaikka myyntiluvan haltija ei sitä skenaarioanalyysissään käsitellyt. Lyhyellä seuranta-ajalla (mallissa enintään 5,5 kk) hiipumisen vaikutus lienee vähäinen.

RELATIVITY-047-tutkimuksessa vakavia haittatapahtumia havaittiin yleisesti koko tutkimuspopulaatiossa noin kolmanneksella (30,7 %), ja lääkkeestä johtuvia vakavia haittatapahtumia alle kymmenesosalla (7,5 %) potilaista (**taulukko 5**). Myyntiluvan haltijan esittämässä mallinnuksessa haittatapahtumien kustannukset ovat kuitenkin molemmissa hoitohaaroissa lähes olemattomat (< 0,1 % kokonaiskustannuksista) (**taulukko 12**). Sen

sijaan muut taustasairauden hoitoon liittyvät kustannukset olivat 23,7 % kokonaiskustannuksista molemmissa hoitohaaroissa. Fimea pitää jaottelua epäuskottavana immunologisten lääkkeiden luonteen tietäen, joskin sairauden hoitoon liittyvät kustannukset lienevät oikeansuuntaisia.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion potilasmäärästä mutta ei erillistä budjettivaikutus-analyysiä. Tästä johtuen budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalliin sekä osin Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Fimea laski eri hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset suomalaiselle esimerkkipotilaalle (**taulukko 15**). Esimerkkipotilaan painoksi asetettiin 79,9 kg perustuen FinTerveys 2017 -tutkimuksen aineiston yli 30-vuotiaiden miesten ja naisten keskimääräiseen painoon. Suomalainen esimerkkipotilas oli painoltaan lähellä myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissään käyttämää RELATIVITY-047-tutkimukseen perustuvan keskimääräisen potilaan painoa (72,5 kg).

Lääkekustannusten arviossa käytettiin lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (i.v.) tai verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.). Lääkekustannukset laskettiin kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Kustannuksia arvioitaessa oletettiin, että infuusioannospakkauksia ei jaeta eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Suun kautta annettavien lääkkeiden pakkaukset puolestaan oletettiin jaettavaksi. Mahdollisia sairaalalle myönnettäviä alennuksia ei huomioitu. Laskelmassa käytettyjen lääkkeiden tukkumyyntihinnat, vähittäismyyntihinnat sekä käytetyt pakkaukset on esitetty **liitteessä 15**.

Annostelukustannuksena infuusiolääkkeelle käytettiin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käyttämää annostelukustannusta (394,26 €) (25). Samassa yhteydessä annetuille kahdelle infuusiolääkkeelle laskettiin vain yksi annostelukustannus. Suun kautta annettaville lääkkeille ei oletettu annostelukustannuksia.

Taulukko 15. Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja lääkekustannukset kuukautta kohden laskettuna suomalaiselle esimerkkipotilaalle.

Lääkeaine	Annostelu	Annos	Lääke-kustannus (€/kk) ^a	Annostelu-kustannus (€/kk) ^a	Kuukausi-kustannus (€)
Arvioitava hoito					
Nivolumabi (N)-relatlimabi (R) (i.v.)	neljän viikon välein	N: 480 mg R: 160 mg	14 082	428	14 510
Vertailuhoito					
Nivolumabi (i.v.)	neljän viikon välein	480 mg	5 556	428	5 984
Nivolumabi (N)-ipilimumabi (I) (aloitus, i.v.) ^b	kolmen viikon välein neljän syklin ajan	N: 1 mg/kg I: 3 mg/kg	N: 1 235 I: 31 519	571	33 325
Nivolumabi (N)-ipilimumabi (I) (jatko, i.v.)	neljän viikon välein	N: 480 mg	5 556	428	5 984
Pembrolitsumabi (i.v.)	kolmen viikon välein	2 mg/kg	10 330	571	10 901

Lääkeaine	Annostelu	Annos	Lääke-kustannus (€/kk) ^a	Annostelu-kustannus (€/kk) ^a	Kuukausi-kustannus (€)
Dabrafenibi (D)-trametinibi (T) (p.o.)	D: kahdesti päivässä T: kerran päivässä	D: 150 mg T: 2 mg	D: 6 170 T: 4 089	0	10 259
Enkorafenibi (E)-binimetinibi (B) (p.o.)	E: kerran päivässä B: kahdesti päivässä	E: 450 mg B: 45 mg	E: 6 126 B: 5 559	0	11 685
Vemurafenibi (p.o.) ^c	Kahdesti päivässä	960 mg	5 578	0	5 578

^a Lääke- ja annostelukustannukset skaalattu kuukautta kohden hyödyntämällä hoitosyklin pituutta

^b Nivolumabi-ipilimumabin aloitus kestää neljä 21 päivän sykliä (2,76 kuukautta) jonka jälkeen kuuden viikon tauko ennen 480 mg nivolumabin monoterapiaa (yhteensä siis 4,14 kuukautta ennen monoterapiaa)

^c Vemurafenibin kanssa yhdistelmänä käytettäväksi tarkoitettu kobimetinibi ei ole kaupan Suomessa

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvio nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon potilasmäärästä perustui rekistereihin, asiantuntija-arvioihin sekä Fimean aiemmin julkaisemaan arviointiraporttiin nivolumabi-ipilimumabi-hoidosta edennyttä melanoomaa sairastaneilla. Syöpärekisterin tilaston perusteella edennyttä melanoomaa sairastaa vuodessa 200 potilasta (vuonna 2020 207 potilasta). Myyntiluvan haltijan arvion mukaan 38–60 % näistä potilaista täyttää käyttöaiheen mukaisen PD-L1-rajauksen. Olettamalla, että edellä mainitusta potilasjoukosta 10 % hoidetaan nivolumabi-relatlimabi-valmisteella, vuosittaiseksi potilasmääräksi tulee 8–12. Myyntiluvan haltijan asiantuntijan mukaan immuno-onkologisten valmisteiden käyttö on Suomessa konservatiivista ja muihin Pohjoismaihin verrattuna vähäistä, minkä perusteella potilasmäärä on 8–10 potilasta vuosittain. Tämä arvio on samansuuntainen HUS:sta saadun arvion (korkeintaan kahdeksan vuosittaista potilasta Suomessa) sekä Fimean tekemän edenneen melanoomaan annettavan nivolumabi-ipilimumabi-hoidon arvioinnin (27) potilasmäärän (10–20 potilasta ilman PD-L1-rajoitetta) arvion kanssa.

Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota 8–10 vuosittaisesta potilaasta oikean suuntaisena.

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 80 500 €. Kustannukset ovat noin 51 400 € suuremmat kuin nivolumabi-monoterapiassa, noin 20 000 € suuremmat kuin pembrolitsumabi-monoterapiassa ja noin 19 900 € pienemmät kuin nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidossa (**taulukko 16**). Suun kautta annettavien BRAF+MEK-estäjien kustannukset ovat noin 15 700–49 600 € arvioitavaa hoitoa pienemmät.

Hoidon kestoina käytettiin RELATIVITY-047-tutkimuksesta saatuja mediaanikestoja nivolumabi-relatlimabin ja nivolumabin osalta. Muiden hoitojen keston oletettiin olevan yhtä pitkä kuin nivolumabi-relatlimabilla (5,55 kk). Tämä oletus kasvatti erityisesti nivolumabi-relatlimabin ja nivolumabi-ipilimumabin välistä kokonaiskustannusten eroa, sillä nivolumabi-ipilimumabin 2,8 kuukautta kestävä aloitusvaihe on arvioitavaa hoitoa merkittävästi kalliimpi. Mikäli hoitojen kesto olisi kliinisen käytännön mukainen maksimikesto eli 24 kuukautta, nivolumabi-relatlimabin kokonaiskustannukset potilasta kohden olisivat noin 348 200 €, joka on noin 137 000 € suurempi nivolumabi-ipilimumabin kustannuksiin nähden. Kaikkien

hoitojen kokonaiskustannukset 24 kuukauden hoidon kestolla on esitetty tarkemmin **liitteessä 15**.

Taulukko 16. Hoitojen kokonaiskustannukset annetuilla hoidon kestoilla suomalaiselle esimerkkipotilaalle (79,9 kg) laskettuna.

Hoito	Kesto (kk) ^a	Lääke-kustannukset (€)	Annostelu-kustannukset (€)	Yhteensä (€)	Erotus arvioitavaan hoitoon (€)
Nivolumabi-relatlimabi	5,55 ^a	78 154	2 377	80 531	0
Nivolumabi	4,86 ^a	27 002	2 081	29 083	-51 448
Nivolumabi-ipilimumabi	5,55 ^b	98 275	2 180	100 455	19 924
Pembrolitsumabi	5,55 ^b	57 332	3 169	60 501	-20 030
Dabrafenibi-trametinibi	5,55 ^b	56 937	0	56 937	-23 594
Enkorafenibi-binimetinibi	5,55 ^b	64 852	0	64 852	-15 678
Vemurafenibi	5,55 ^b	30 956	0	30 956	-49 575

^a Hoidon kesto perustuu RELATIVITY-047-tutkimuksen hoitojen mediaanikestoihin

^b Hoidon kesto perustuu oletukseen yhtä pitkstä hoidon kestosta kuin arvioitavalla hoidolla

5.4 Budjettivaikutukset

Fimean budjettivaikutusarvio perustuu **taulukossa 16** esitettyyn oletukseen hoidon kestoista, hoitokustannuksista sekä hoitoon soveltuvien potilaiden (8–10 potilasta) siirtymisestä saamaan pelkästään tarkasteltavaa hoitoa. Tällöin vuosittaiset nivolumabi-relatlimabi-hoidon kustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) ovat noin 640 000–810 000 €. Mikäli sama potilasmäärä hoidettaisiin muilla hoitovaihtoehtoilla, budjettivaikutus nivolumabi-monoterapiaan verrattuna olisi noin 410 000–510 000 €, pembrolitsumabiin verrattuna noin 160 000–200 000 € ja BRAF+MEK-estäjiin verrattuna noin 130 000–500 000 € pienemmät. Sen sijaan nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoitoon kustannukset olisivat 160 000–200 000 € arvioitavaa hoitoa suuremmat.

Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttavat käytetyt pakkauskoost painokilojen mukaan annosteltavien lääkkeiden osalta (nivolumabi-ipilimumabi ja pembrolitsumabi) (**taulukko 15**). Pakkauskokojen perusteella kustannus on sama pembrolitsumabilla 50–100 kg painoiselle potilaalle, nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoitoon aloitusvaiheessa nivolumabilla 40–80 kg potilaalle ja ipilimumabilla 67–83 kg potilaalle. Nivolumabi-relatlimabin, nivolumabi-monoterapian (sekä yksinään että nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoitoon jatkovaiheessa) sekä BRAF-MEK-estäjien valmisteyhteenvedon mukaiseen annosteluun ei vaikuta potilaan paino tai muut ominaispiireet. Tässä laskelmassa esitetyt kustannukset pätevät siis 67–80 kg painoisille potilaille.

5.5 Pohdinta

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoon potilaskohtainen hinta on noin 80 500 €. Esimerkiksi nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapian kustannukset ovat keskimääräisellä potilaan painolla (79,9 kg) 20 000–51 400 € euroa pienemmät kuin yhdistelmähoitoon. Suun kautta annettavien BRAF+MEK-estäjien kustannukset ovat myös

noin 15 700–49 600 € yhdistelmähoitoa pienemmät. Nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon potilaskohtaiset kustannukset puolestaan ovat 19 900 € suuremmat johtuen hoidon aloitusvaiheen ipilimumabin korkeammasta listahinnasta. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoon soveltuvia potilaita voisi Suomessa olla vuosittain noin 8–10, mitä Fimea pitää oikean suuntaisena.

Lääkekustannusten osuus kaikissa edellä mainituissa hoitovaihtoehtoissa on suuri, ja ne muodostavat merkittävimmän osan kokonaiskustannuksista. Keskeisimmät arvioihin liittyvät epävarmuustekijät ovat potilasmäärä, hoidon kesto, vertailuhoitojen markkinaosuudet sekä potilaan paino. Potilaan paino vaikuttaa saatavilla olevien pakkauskojien vuoksi oleellisesti vertailuhoitojen hintaan, mikäli huomioidaan lääkehukka eli tilanne, jossa ylijäävää lääkemäärää ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Kustannusarvio pitää paikkansa 67–80 kg painoisella potilaalla.

Potilasmääräarvioon vaikuttaa olennaisesti se, mitkä hoidot lopulta kenellekin soveltuvat. Laskelmassa on konservatiivisesti oletettu kaikkien potilaiden olevan soveltuvia saamaan immunoterapiaa tai BRAF+MEK-estäjähoitoa, joka vaatii toteutuakseen BRAF+ -mutaation. BRAF+MEK-estäjien yhdistelmähoidot ovat Suomen Melanoomaryhmä ry:n hoitosuosituksessa vaihtoehto silloin kun potilas ei sovellu immunoterapiaan (5) (**kuvio 1**). Tässä yhteydessä vemurafenibi-kobimetinibi-yhdistelmää on tarkasteltu pelkästään vemurafenibimonoterapiana, sillä Suomessa ei ole toistaiseksi markkinoilla myyntiluvallista kobimetinibivalmistetta.

Hoidon kestojen osalta Fimean laskelmissa käytettiin RELATIVITY-047-tutkimuksesta saatuja hoidon keston mediaaniarvoja (nivolumabi-relatlimabi 5,55 kk; nivolumabi 4,86 kk), sillä kustannuksia realistisemmin kuvaavat hoidon keston keskiarvot eivät olleet saatavilla. Esimerkiksi aiemmassa Fimean edennyttä melanoomaa käsittelevässä arviointiraportissa (27) käytettiin CheckMate 067-tutkimukseen perustuvia keskimääräisiä hoidon kestoja (nivolumabi-ipilimumabi 5,3 kk; nivolumabi 7,8 kk), mikä johti nivolumabin osalta huomattavasti pidempään hoidon keston kuin mitä tässä laskelmassa käytettiin. Pidempi hoidon kesto puolestaan tasoittaisi arvioitavan hoidon ja nivolumabi-ipilimumabi-hoidon välistä lisäkustannusta, sillä jälkimmäinen jatkuu aloitusvaiheen jälkeen edullisempänä nivolumabi-monoterapiana. Hoitojen kustannusten maksimaalinen erotus käy ilmi Fimean tekemästä skenaariosta, jossa kaikkia hoitoja annettiin maksimiaika kaksi vuotta (**liite 15**).

Epävarmuutta liittyy myös vertailuhoitojen jakaumaan ja markkinaosuuksiin. Budjettivaikutusta laskettaessa oletettiin nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon korvaavan kokonaisuudessaan jokin immunologisista vertailuhoidoista. Budjettivaikutuksen todellinen suuruus riippuu kuitenkin siitä missä suhteessa arvioitava hoito tulee korvaamaan vertailuhoitoja. Jos nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoito korvaisi nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon kokonaisuudessaan 10 potilaalla, kustannussäästöjä tulisi noin 200 000 € ja nivolumabi-monoterapian korvaaminen kokonaisuudessaan aiheuttaisi noin 510 000 € lisäkustannukset. RELATIVITY-047-tutkimuksessa huomioitiin vertailuhoitona ainoastaan nivolumabi-monoterapia. Kustannuslaskelmat tehtiin listahinnoilla eikä niissä huomioitu mahdollisia sairaalalle annettavia alennuksia.

6 Johtopäätökset

- Ihomelanooman ilmaantuvuus on kasvussa. Ennen koronapandemiaa vuonna 2019 uusia ihomelanoomia todettiin 1811. Tautitapauksista noin viidennes etenee, mikä tarkoittaa, että ihomelanoomaa ei voida leikata pois tai että se on lähettänyt etäpesäkkeitä. Tuoreissa hoitosuosituksissa edenneen ihomelanooman ensilinjan hoito perustuu immunoterapiaan joko nivolumabilla, pembrolitsumabilla tai ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidolla.
- Tämä arviointi perustuu pääosin faasin 2/3 satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen (RELATIVITY-047), jossa nivolumabin ja relatiimabin kiinteän yhdistelmän vaikuttavuutta verrattiin nivolumabi-monoterapiaan. Yhdistelmähoidon vaikuttavuutta verrattiin myös epäsuorasti nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon.
- Mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli yhdistelmähoidohaarassa 6,7 kuukautta kun se oli nivolumabi-monoterapiahaarassa 3 kuukautta. Nivolumabi-relatiimabi-yhdistelmähoidoryhmässä taudin etenemisen tai kuoleman riski oli 32 % pienempi kuin nivolumabi-ryhmässä. PD-L1 < 1 % -potilailla kuoleman riski oli 22 % pienempi nivolumabi-relatiimabi-yhdistelmähoidoryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu nivolumabi-relatiimabi-yhdistelmähoidoryhmässä tutkimuksen koko populaatiossa eikä PD-L1 < 1 % -potilailla. Kokonaisvasteosuus oli PD-L1 < 1 % -potilailla nivolumabi-relatiimabi-ryhmässä 36,4 % ja nivolumabi-ryhmässä 24,1 %.
- RELATIVITY-047-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät nivolumabi-relatiimabi-yhdistelmähoidosta muita enemmän.
- Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste 3–4) sekä vakavia haittatapahtumia (SAE) ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia todettiin enemmän nivolumabi-relatiimabi-ryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä.
- Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä nivolumabi-relatiimabi-yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 55 300 €/QALY nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Kustannusvaikuttavuutta ei mallinnettu suhteessa muihin vertailuhoitoihin.
- ICER-tulokseen liittyy merkittävää epävarmuutta terveysvaikutusten ekstrapolaatioiden osalta. Fimean skenaarioanalyysit tuottivat pääsääntöisesti suuremman tuloksen 51 600–177 900 €/QALY.
- Nivolumabin ja relatiimabin yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 80 500 €. Kustannukset ovat, potilaan painosta riippuen, noin 20 000–51 400 € suuremmat kuin nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapiassa ja noin 19 900 € pienemmät kuin nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidossa. Suun kautta annettavien BRAF+MEK-estäjien kustannukset ovat myös noin 15 700–49 600 € € nivolumabi-relatiimabi-yhdistelmähoidoa pienemmät.
- Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 8–10 arvioitavaan hoitoon soveltuvaa potilasta. Fimean mukaan arvio on oikean suuntainen. Näiden potilaiden hoidon kokonaiskustannukset olisivat noin 640 000–810 000 €. Mikäli sama potilasmäärä hoidettaisiin muilla hoitovaihtoehdoilla, olisivat

kustannukset vertailuhoidosta riippuen noin 130 000–500 000 € pienemmät (MEK+BRAF-estäjät ja nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapia) tai noin 160 000–200 000 € suuremmat (nivolumabi-ipilimumabi) kuin arvioitavalla hoidolla. Todellinen budjettivaikutus on epäselvä, sillä laskelmia ei suhteutettu vertailuhoidojen todellisiin markkinaosuuksiin.

Lähteet

1. Pitkäniemi J, Malila N, Tanskanen T, ym. Syöpä 2020. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Helsinki; 2022 [Viitattu 5.9.2022]. <https://syoparekisteri.fi/raportit-ja-katsaukset/syopa-raportti/>
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. [Viitattu 14.6.2023]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Yervoy. Ipilimumab. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 05.08.2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yervoy-h-c-2213-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf
4. Ilmonen S, Skyttä T, Albäck A. Levinneen ihomelanooman kirurgia, elektrokemoterapia, sädehoito ja isoitu raajaperfuusio. *Duodecim*. 2017;133:1192–200.
5. Kettunen T, Skyttä T, Mäkelä S, ym. Suomen Melanoomaryhmä ry:n Hoitosuositus 2022 Melanooman onkologinen hoito. 13 10 2022;
6. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, ym. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology*. 1 12 2019;30(12):1884–901. DOI:10.1093/ANNONC/MDZ411
7. Seth R, Messersmith H, Kaur V, ym. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 20 11 2020;38(33):3947–70. DOI:10.1200/JCO.20.00198
8. Opdualag (nivolumabi / relatlimabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005481/0000. European medicines agency EMA. 2022. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156787/anx_156787_fi.pdf
9. Opdualag. Nivolumabi / relatlimabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 20.09.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, ym. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 6 1 2022;386(1):24–34. DOI:10.1056/nejmoa2109970
11. Long G V., Hodi FS, Lipson EJ, ym. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evidence*. 28 3 2023;2(4). DOI:10.1056/EVIDoa2200239
12. Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, ym. Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. *Eur J Cancer*. 7 2023;187:164–73. DOI:10.1016/j.ejca.2023.03.014

13. Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K, ym. PD-1-vasta-aineet edenneen melanooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2015. 2015.
14. Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, ym. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 1 12 2019;123:58–71. DOI:10.1016/J.EJCA.2019.08.032
15. Tarhini AA, Toor K, Chan K, ym. A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab plus ipilimumab with BRAF plus MEK inhibitors for the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma☆. *ESMO Open*. 1 4 2021;6(2):100050. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100050
16. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, ym. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treat Rev*. 1 3 2019;74:43–8. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.02.001
17. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 17 10 2019;381(16):1535–46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
18. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 1 2022;40(2):127–37. DOI:10.1200/JCO.21.02229
19. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 11 2018;19(11):1480–92. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30700-9
20. European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guideline. Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons. Adapted version (2015) based on Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons – February 2013. 2015 marras.
21. Bucker HC, Guyatt GH, Griffith LE, ym. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.
22. Li Y, Liang X, Li H, ym. Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for unresectable advanced melanoma: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2 2023;115:109657. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109657
23. Zhao BW, Zhang FY, Wang Y, ym. LAG3-PD1 or CTLA4-PD1 Inhibition in Advanced Melanoma: Indirect Cross Comparisons of the CheckMate-067 and RELATIVITY-047 Trials. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 4975. 11 10 2022 [Viitattu 9.5.2023];14(20):4975. DOI:10.3390/CANCERS14204975
24. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma: Cutaneous, version 1, 2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2023. www.nccn.org/guidelines

25. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Helsinki; 2021. Report No.: 21/2020.
26. Vihinen P, Mäkelä S, Hernberg M, ym. Edenneen ihomelanooman kehittyvä lääkehoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2017 [Viitattu 22.5.2023];133(12):1207–11. <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2017/12/duo13770>
27. Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, ym. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito edenneen melanooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 9/2016. 2016.
28. LAG3-PD-1 Combo Impresses in Melanoma. *Cancer Discov.* 7 2021;11(7):1605–6. DOI:10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0347
29. Zaremba A, Eggermont AMM, Robert C, ym. The concepts of rechallenge and retreatment with immune checkpoint blockade in melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2021;155:268–80. DOI:10.1016/j.ejca.2021.07.002
30. Ossato A, Damuzzo V, Baldo P, ym. Immune checkpoint inhibitors as first line in advanced melanoma: Evaluating progression-free survival based on reconstructed individual patient data. *Cancer Med.* 2023;12(3):2155–65. DOI:10.1002/cam4.5067

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon käyttöön edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 17.5.2023.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi kesken.
Espanja (AEMPS)	Arviointi on päätetty tehdä, aikataulusta ei vielä tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Hyväksytty käyttöön ilman arviointia.
Kanada (CADTH)	Ei tietoa.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (NT-rådet)	Arviointi on päätetty tehdä, aikataulusta ei vielä tietoa.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinerådet)	Arviointi kesken.

Liite 2. RELATIVITY-047-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (9).**Key inclusion criteria**

- Age \geq 12 years at the time of informed consent.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of \leq 1/Lansky Performance Score \geq 80% for minors (ages 12-17) only.
- Histologically confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV melanoma, per the AJCC staging system (8th edition).
- No prior systemic anticancer therapy for unresectable or metastatic melanoma. Prior adjuvant or neoadjuvant melanoma therapies were permitted if all related adverse events have either returned to baseline or stabilised: Anti-PD-1 or anti-CTLA-4 therapy with at least 6 months between the last dose and date of recurrence; Interferon therapy with the last dose at least 6 weeks prior to randomisation; BRAF- or MEK-inhibitor-containing regimens with at least 6 months between the last dose and date of recurrence.
- Participants must have measurable disease by CT or MRI per RECIST v1.1 criteria.
- Tumour tissue from an unresectable or metastatic site of disease must be provided for biomarker analyses. In order to be randomised, a participant must be classified as PD-L1 positive or PD-L1 negative, as well as LAG-3 positive or LAG-3 negative. Participants with indeterminate or unevaluable PD-L1 or LAG-3 status results will not be permitted to randomize to a treatment arm. If an insufficient amount of tumour tissue from an unresectable or metastatic site is available prior to the start of the screening phase, participants must consent to allow the acquisition of additional tumour tissue during the screening period for performance of biomarker analyses.
- Participants must have known BRAF V600 mutation status or consent to BRAF V600 mutation testing per local institutional standards during the screening period.
- Prior radiotherapy must have completed at least 2 weeks prior to study treatment administration.

Key exclusion criteria

- Active brain metastases or leptomeningeal metastases. Participants with brain metastases were eligible if these have been treated and there is no MRI evidence of progression for at least 8 weeks after treatment is complete and within 28 days prior to first dose of study treatment administration.
- Ocular melanoma.
- Subjects with active, known, or suspected autoimmune disease. Subjects with type 1 diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, conditions not expected to recur in the absence of an external trigger were permitted to enrol.
- Subjects with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids ($>$ 10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days of start of study treatment. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement steroid doses $>$ 10 mg daily prednisone equivalent were permitted in the absence of active autoimmune disease.

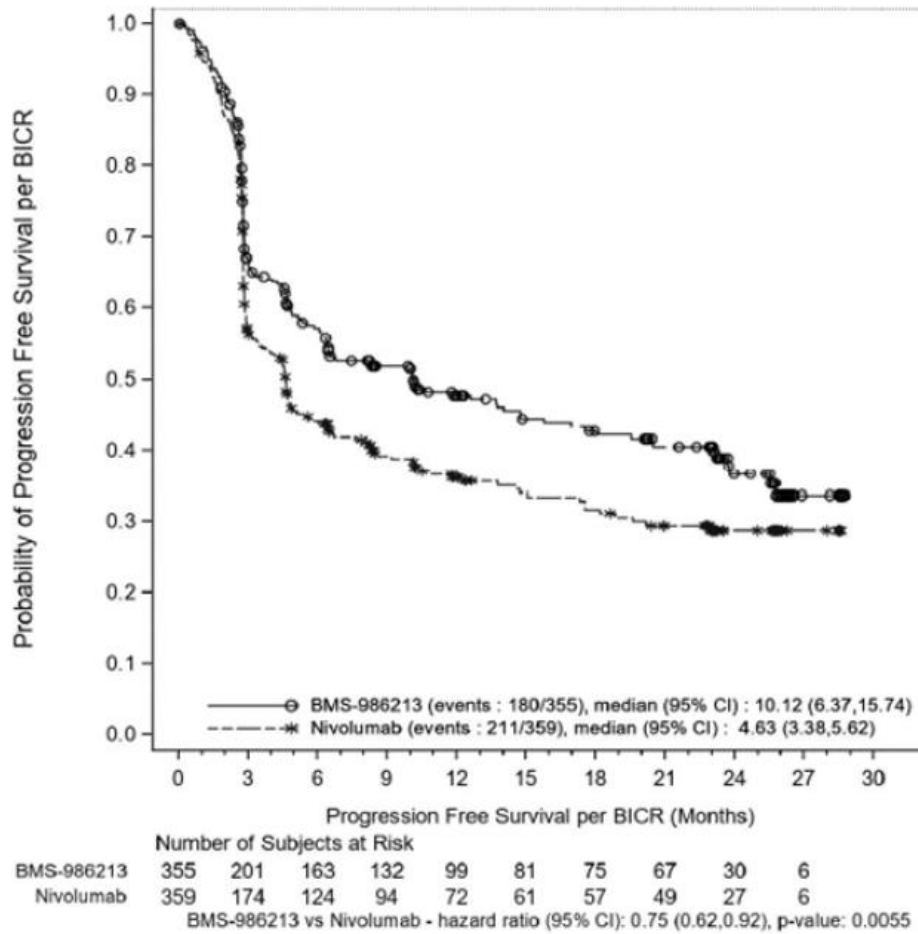
- Prior treatment with an anti-PD-1 (except adjuvant or neoadjuvant therapy for melanoma), anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 antibody (except adjuvant or neoadjuvant therapy for melanoma), or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or immune checkpoint pathways.
- Subjects with a history of myocarditis.
- Troponin T (TnT) or I (TnI) > 2x institutional ULN. Subjects with TnT or TnI levels between > 1 to 2x ULN were permitted if repeat levels within 24 hours are ≤ 1x ULN. If TnT or TnI levels are > 1 to 2x ULN within 24 hours, the subject may undergo a cardiac evaluation and be considered for treatment. If TnT or TnI repeat levels beyond 24 hours are < 2x ULN, the subject may undergo a cardiac evaluation and be considered for treatment.
- Inadequate bone marrow function, defined as white blood cells <2000/ml, absolute neutrophil count <1500/mL, platelet count <100 × 10³/mL, haemoglobin level <9.0 g/dL.
- Inadequate renal function (serum creatinine >1.5xULN or creatinine clearance <40 mL/min using the Cockcroft-Gault equation).
- Inadequate hepatic function, defined as the following:
 - o Total bilirubin > 1.5x ULN (except participants with Gilbert Syndrome who must have a total bilirubin level of < 3.0x ULN)
 - o Aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) > 3.0x ULN

Liite 3. RELATIVITY-047-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (9, taulukot 15 ja 16).

	Nivolumabi+ relatlimabi (n = 355)	Nivolumabi (n = 359)	Yhteensä (n = 714)
Ikä, keskiarvo	61.2	61.2	61.2
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	63.0 (20-94)	62.0 (21-90)	63.0 (20-94)
Miehiä	210 (59.2)	206 (57.4)	416 (58.3)
Naisia	145 (40.8)	153 (42.6)	298 (41.7)
Maantieteellinen alue			
Yhdysvallat tai Kanada	45 (12.7)	34 (9.5)	79 (11.1)
Eurooppa	174 (49.0)	190 (52.9)	364 (51.0)
Väli- ja Etelä-Amerikka	104 (29.3)	106 (29.5)	210 (29.4)
Australia tai Uusi-Seelanti	32 (9.0)	29 (8.1)	61 (8.5)
Levinneisyysaste tutkimukseen sisäänottovaiheessa			
Leikkauskelvoton, aste III	35 (9.9)	23 (6.4)	58 (8.1)
Metastaattinen, aste IV	320 (90.1)	335 (93.3)	655 (91.7)
Ei tiedossa tai ei raportoitu	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Levinneisyysaste			
M0/M1 Mikä tahansa	232 (65.4)	237 (66.0)	469 (65.7)
M1 Mikä tahansa	123 (34.6)	122 (34.0)	245 (34.3)
Lähtötilanteen metastasointi			
M0	35 (9.9)	23 (6.4)	58 (8.1)
M1	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
M1A	77 (21.7)	107 (29.8)	184 (25.8)
M1B	85 (23.9)	88 (24.5)	173 (24.2)
M1C	151 (42.5)	127 (35.4)	278 (38.9)
M1D	6 (1.7)	11 (3.1)	17 (2.4)
Melanooman alatyypin luokittelu			
Iho, akraalinen	41 (11.5)	41 (11.4)	82 (11.5)
Iho, ei-akraalinen	249 (70.1)	254 (70.8)	503 (70.4)
Limakalvo	23 (6.5)	28 (7.8)	51 (7.1)
Muu	42 (11.8)	36 (10.0)	78 (10.9)
Vuosia melanoomadiagnoosista, mediaani (minimi, maksimi)	1.21 (0.1, 42.9)	1.31 (0.0, 34.1)	1.26 (0.0, 42.9)
Onko ollut aiemmin aivometastaaseja			
Kyllä	6 (1.7)	13 (3.6)	19 (2.7)
Ei	349 (98.3)	346 (96.4)	695 (97.3)
Tupakointistatus (%)			

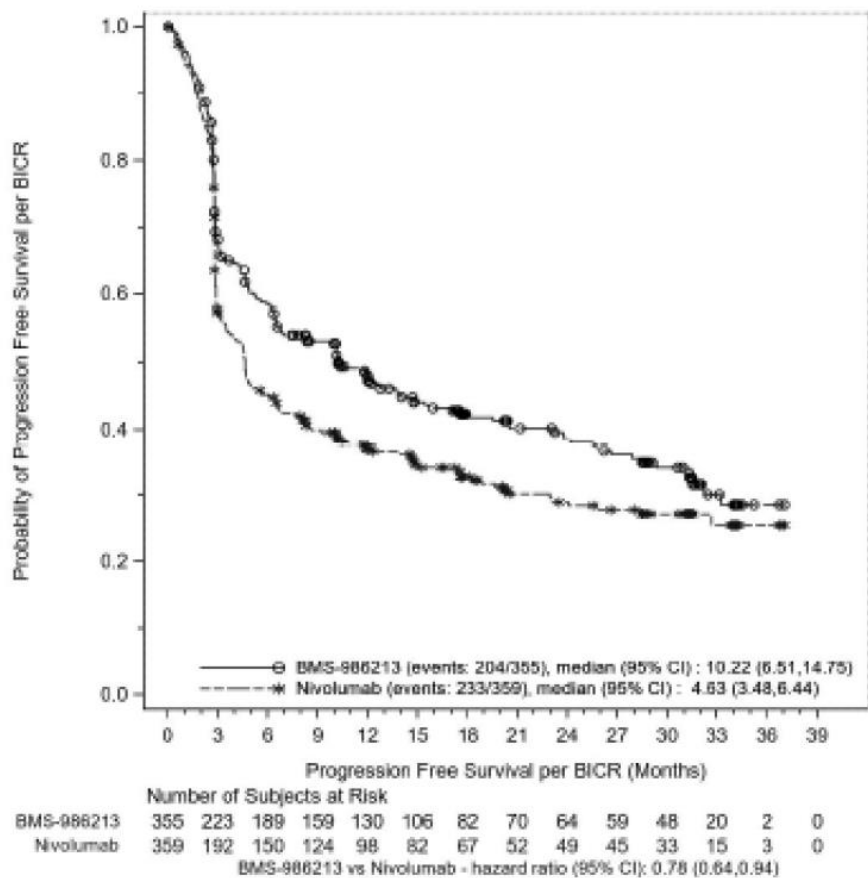
	Nivolumabi+ relatlimabi (n = 355)	Nivolumabi (n = 359)	Yhteensä (n = 714)
Ei ole koskaan tupakoinut	213 (60.0)	212 (59.1)	425 (59.5)
Tupakoi nyt tai on aiemmin tupakoinut	127 (35.8)	138 (38.4)	265 (37.1)
Ei tiedossa	14 (3.9)	9 (2.5)	23 (3.2)
Ei raportoitu	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Toimintakykyluokka (ECOG) (%)			
0	236 (66.5)	242 (67.4)	478 (66.9)
1	119 (33.5)	117 (32.6)	236 (33.1)
Lähtötason biomarkkeri			
PD-L1 < 1%/ Ei mitattavissa	209 (58.9)	212 (59.1)	421 (59.0)
PD-L1 ≥ 1%	146 (41.1)	147 (40.9)	293 (41.0)
PD-L1 < 5%/ Ei mitattavissa	267 (75.2)	273 (76.0)	540 (75.6)
PD-L1 ≥ 5%/	88 (24.8)	86 (24.0)	174 (24.4)
PD-L1 < 10%/ Ei mitattavissa	284 (80.0)	290 (80.8)	574 (80.4)
PD-L1 ≥ 10%	71 (20.0)	69 (19.2)	140 (19.6)
LAG-3 < 1%	87 (24.5)	90 (25.1)	177 (24.8)
LAG-3 ≥ 1%	268 (75.5)	269 (74.9)	537 (75.2)
LAG-3 < 5%	234 (65.9)	225 (62.7)	459 (64.3)
LAG-3 ≥ 5%	121 (34.1)	134 (37.3)	255 (35.7)
BRAF status (%)			
Mutatoitunut	136 (38.3)	139 (38.7)	275 (38.5)
Ei mutatoitunut	219 (61.7)	220 (61.3)	439 (61.5)
Lähtötilanteen laktaattidehydrogenaasitaso (%)			
≤ ULN	224 (63.1)	231 (64.3)	455 (63.7)
> ULN	130 (36.6)	128 (35.7)	258 (36.1)
Ei raportoitu	1 (0.3)	0	1 (0.1)
≤ 2 x ULN	322 (90.7)	328 (91.4)	650 (91.0)
> 2 x ULN	32 (9.0)	31 (8.6)	63 (8.8)
Ei raportoitu	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Liite 4. RELATIVITY-047-tutkimuksen tuloksia koko populaatiosta.



Note: statistical model for HR and p-value: stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test. Stratified by LAG-3 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), BRAF (mutation positive vs mutation wild-type), AJCC M-stage (M0/M1any[0] vs M1any[1]). PD-L1 was removed from stratification because it led to subgroups with fewer than 10 subjects. Symbols represent censored observations.

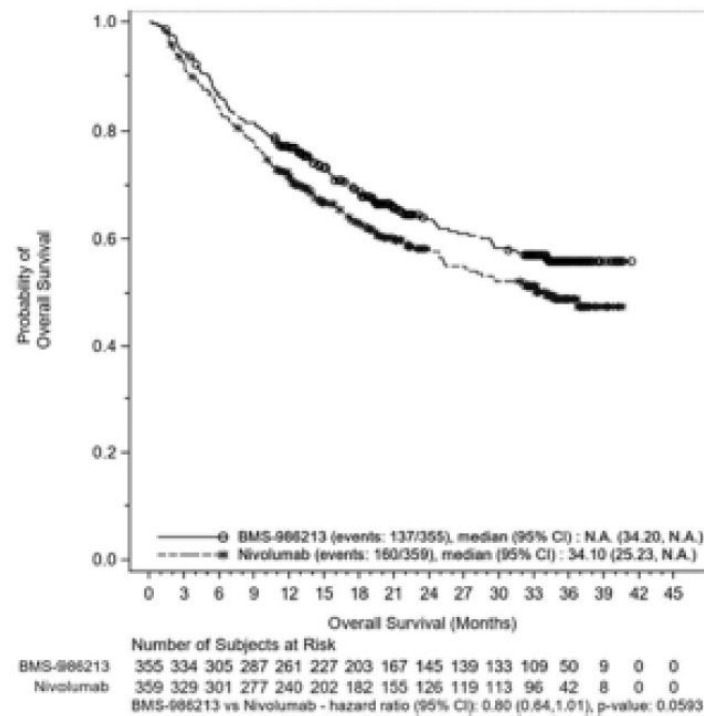
Liitekuvio 4a. Koko tutkimuspopulaation tulokset. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-kuvaaja RELATIVITY-047-tutkimuksen pääanalysistä (9.3.2021) (9, kuvio 8).



Note: statistical model for HR: stratified Cox proportional hazard model. Stratified by LAG-3 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), BRAF (mutation positive vs mutation wild-type), AJCC M-stage (M0/M1any[0] vs M1any[1]). PD-L1 was removed from stratification because it led to subgroups with fewer than 10 subjects. Symbols represent censored observations.

Source: Figure S.5.30.1 in the CA224047 CSR addendum 01.¹

Liitekuvio 4b. Koko tutkimuspopulaation tulokset. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-kuvaaja RELATIVITY-047-tutkimuksen päivitetystä analyysistä (28.10.2021) (9, kuvio 9).



Statistical model for HR and p-value: Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test. Stratified by LAG3 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), BRAF (Mutation Positive vs Mutation Wild-type), AJCC M Stage (M0/M1any[0] vs M1any[1]).

PD-L1 was removed from stratification because it led to subgroups with fewer than 10 subjects.

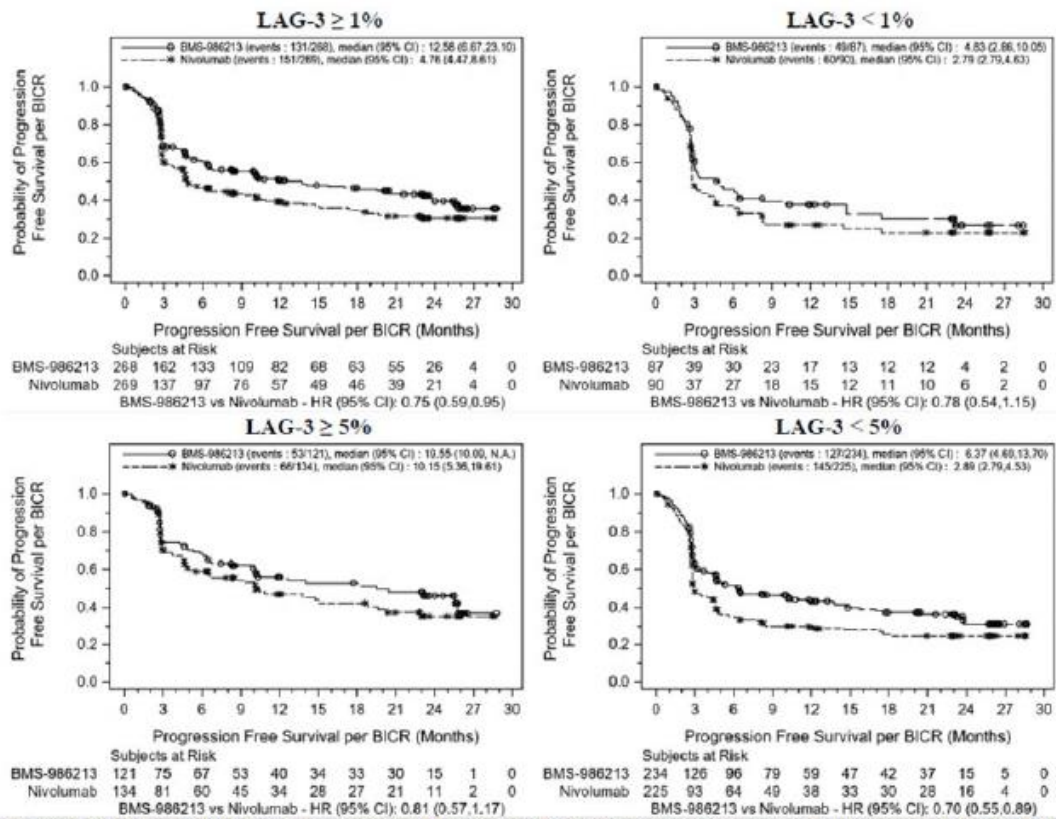
Symbols represent censored observations.

Boundary for statistical significance p-value < 0.04302 (2-sided)

Source: Figure S.5.30.3 in the CA224047 CSR Addendum 01.²

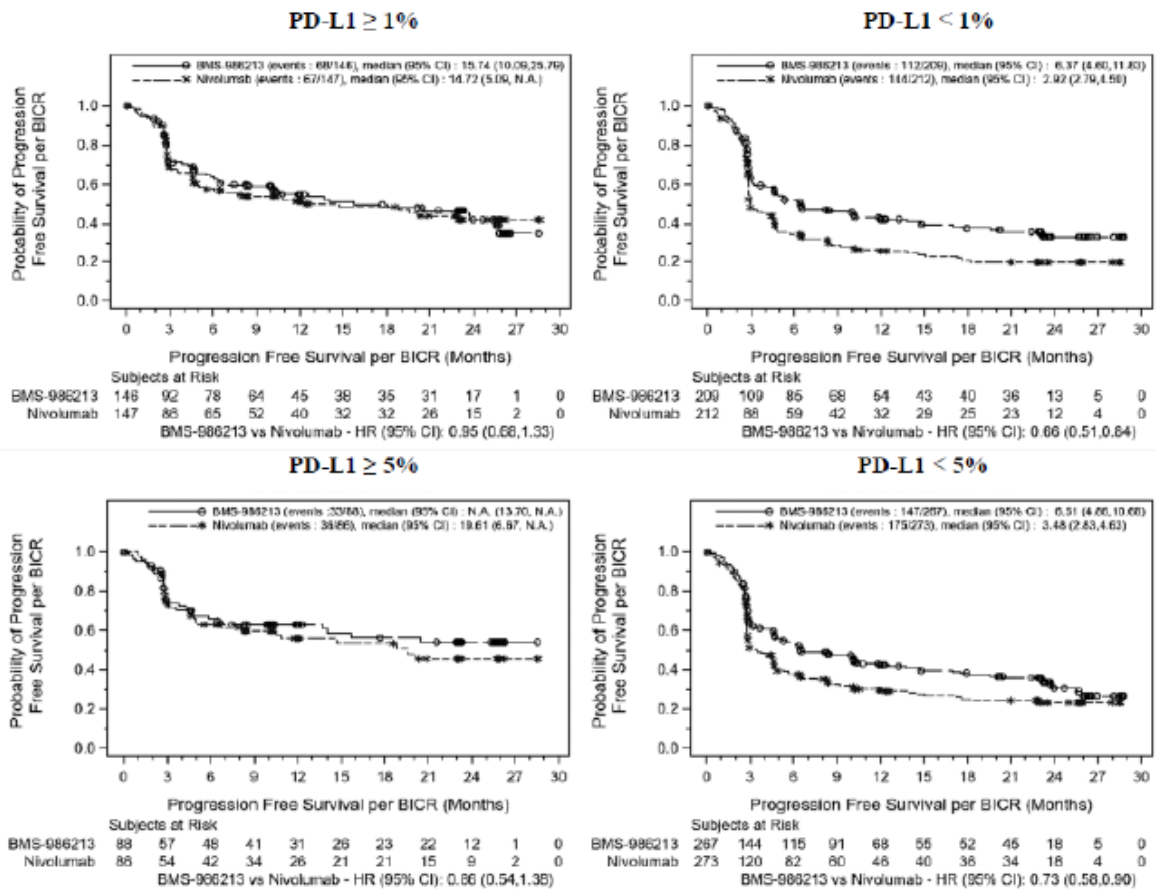
Liitekuvio 4c. Koko tutkimuspopulaation tulokset. Kokonaiseelossaolon Kaplan-Meier-kuvaaja RELATIVITY-047-tutkimuksen päivitetyistä analysistä (28.10.2021) (9, kuvio 10)).

Liite 5. Alaryhmäanalyysien tulokset RELATIVITY-047-tutkimuksesta.

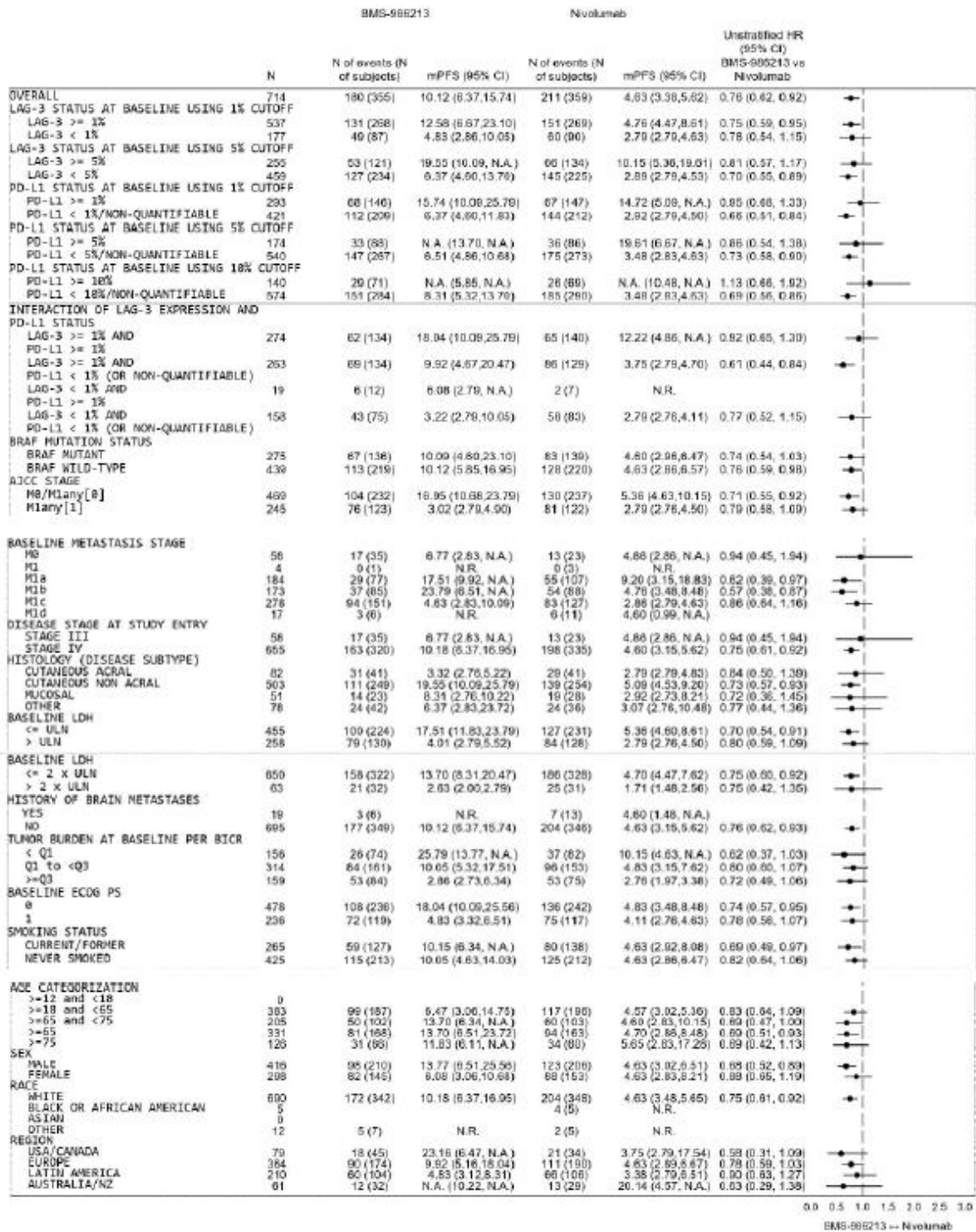


Note: statistical model for HR: unstratified Cox proportional hazard model. Symbols represent censored observations. LAG-3 status values were from IRT.

Liitekuvio 5a. Koko populaation PFS-tulokset Kaplan-Meier-kuvaajina LAG-3-ilmentymän mukaan (9, kuvio 11).



Liitekuvio 5b. Koko populaation PFS-tulokset Kaplan-Meier-kuvaajina PD-L1-ilmentymän mukaan (9, kuvio 12).



Note: HR and median (displayed as N.R.) are not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment arm. PD-L1 data was from LabCorp LA, LAG-3 and BRAF mutation status data was from IRT, and AJCC M-stage data was from RAVE and laboratory values.

N.A.: not applicable, median or limit of CI not estimable.

Liitekuvio 5c. Alaryhmäanalyysin tulokset RELATIVITY-047-tutkimuksesta: PFS puolueettoman arviointiryhmän mukaan (data cut-off 9.3.2021) (9, kuvio 19).

Liite 6. Yleisimmät haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 10 %:lla kummassa tahansa hoitohaarassa RELATIVITY-047-tutkimuksessa (9, taulukko 32).

Yleisimmät haittatapahtumat	Relatlimabi+nivolumabi (n = 355) n (% potilaista)		Nivolumabi (n = 359) n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4
Väsymys	102 (28,7)	5 (1,4)	72 (20,1)	2 (0,6)
Kutina	88 (24,8)	0	62 (17,3)	2 (0,6)
Nivelkipu	84 (23,7)	6 (1,7)	53 (14,8)	2 (0,6)
Ripuli	81 (22,8)	4 (1,1)	60 (16,7)	5 (1,4)
Päänsärky	62 (17,5)	1 (0,3)	42 (11,7)	1 (0,3)
Pahoinvointi	60 (16,9)	2 (0,6)	52 (14,5)	0
Ihottuma	59 (16,6)	3 (0,8)	488 (13,4)	2 (0,6)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	54 (15,2)	0	43 (12,0)	0
Alentunut ruokahalu	52 (14,6)	2 (0,6)	26 (7,2)	1 (0,3)
Anemia	48 (13,5)	7 (2,0)	34 (9,5)	11 (3,1)
Yskä	48 (13,5)	1 (0,3)	37 (10,3)	0
Selkäkipu	47 (13,2)	5 (1,4)	29 (8,1)	1 (0,3)
Astenia	44 (12,4)	2 (0,6)	32 (8,9)	0
Vitiligo	39 (11,0)	0	36 (10,0)	0
Pyreksia	39 (11,0)	0	32 (8,9)	1 (0,3)
Ummetus	38 (10,7)	2 (0,6)	22 (6,1)	0
Virtsatietulehdus	37 (10,4)	2 (0,6)	29 (8,1)	2 (0,6)
Valikoidut mistä tahansa syystä aiheutuneet haittatapahtumat				
Umpieritys	93 (26,2)	7 (2,0)	79 (21,2)	2 (0,6)
Ruoansulatus	84 (23,7)	7 (2,0)	62 (17,3)	5 (1,4)
Maksa	70 (19,7)	18 (5,1)	49 (13,6)	10 (2,8)
Hengityselimistö	16 (4,5)	4 (1,1)	9 (2,5)	1 (0,3)
Munuaiset	14 (3,9)	5 (1,4)	6 (1,7)	1 (0,3)
Iho	23 (6,5)	5 (1,4)	122 (34,0)	6 (1,7)
Yliherkkyys/ infuusioreaktiot	23 (6,5)	0	15 (4,2)	1 (0,3)
Mistä tahansa syystä johtuvat, ei-endokriiniset immuunivälitteiset haittatapahtumat 100 päivän sisällä viimeisestä annoksesta, hoidettu immuunijärjestelmää moduloivalla lääkityksellä				
Ripuli/ paksusuolitulehdus	24 (6,8)	4 (1,1)	11 (3,1)	5 (1,4)
Hepatiitti	20 (5,6)	14 (3,9)	9 (2,5)	4 (1,1)
Keuhkokuume	13 (3,7)	2 (0,6)	6 (1,7)	2 (0,6)

Yleisimmät haittatapahtumat	Relatlimabi+nivolumabi (n = 355) n (% potilaista)		Nivolumabi (n = 359) n (% potilaista)	
	Munuaistulehdus/ munuaisten vajaatoiminta	7 (2,0)	4 (1,1)	5 (1,4)
Ihottuma	33 (9,3)	2 (0,6)	24 (6,7)	5 (1,4)
Yliherkkyys/ infuusioreaktiot	4 (1,1)	0	4 (1,1)	0
Mistä tahansa syystä johtuvat, ei-endokriiniset immuunivälitteiset haittatapahtumat (IMAE) 100 päivän sisällä viimeisestä lääkityksestä, hoidettu immuunijärjestelmää moduloivalla lääkityksellä tai ei				
Lisämunuaisten vajaatoiminta	15 (4,2)	5 (1,4)	3 (0,8)	0
Aivolisäkkeen tulehdus	9 (2,5)	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	59 (16,6)	0	47 (13,1)	0
Kilpirauhastulehdus	10 (2,8)	0	5 (1,4)	0
Kilpirauhasen liikatoiminta	22 (6,2)	0	24 (6,7)	0
Diabetes mellitus	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
Mistä tahansa syystä johtuvat muut mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (OESI) 100 päivän sisällä viimeisestä lääkityksestä, hoidettu immuunijärjestelmää moduloivalla lääkityksellä tai ei				
Troponiinitapahtuma	41 (11,5)	1 (0,3)	36 (10,0)	2 (0,6)
Uveiitti	6 (1,7)	1 (0,3)	5 (1,4)	2 (0,6)
Sydänlihastulehdus	6 (1,7)	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Haimatulehdus	4 (1,1)	0	4 (1,1)	1 (0,3)
Aivotulehdus	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)
Lihastulehdus/ rabdomyolyyysi	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0
Guillain-Barrén syndrooma	1 (0,3)	0	0	0
Lambert–Eatonin (myasteeninen) oireyhtymä	0	0	0	0
Demyelinisaatio	0	0	0	0
Muu aivokalvontulehdus	0	0	0	0
Käänteishyljintäreaktio	0	0	0	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: **1** = lievä, **2** = kohtalainen, **3** = vaikea, **4** = henkeä uhkaava, **5** = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma. **IMAE** = Immuunivälitteinen haittatapahtuma. **OESI** = Haittatapahtumat, jotka eivät täytä kaikkia ehtoja tullaan raportoituiksi valikoituina haittatapahtumina (AE) tai immuunivälitteisinä haittatapahtumina (IMAE). Nämä haittatapahtumat voivat poiketa ei-immuunihoidojen aiheuttamista haitoista ja ne saattavat vaatia immunosuppressiota osana niiden hoitoa.

Liite 7. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon vaikutuksia edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

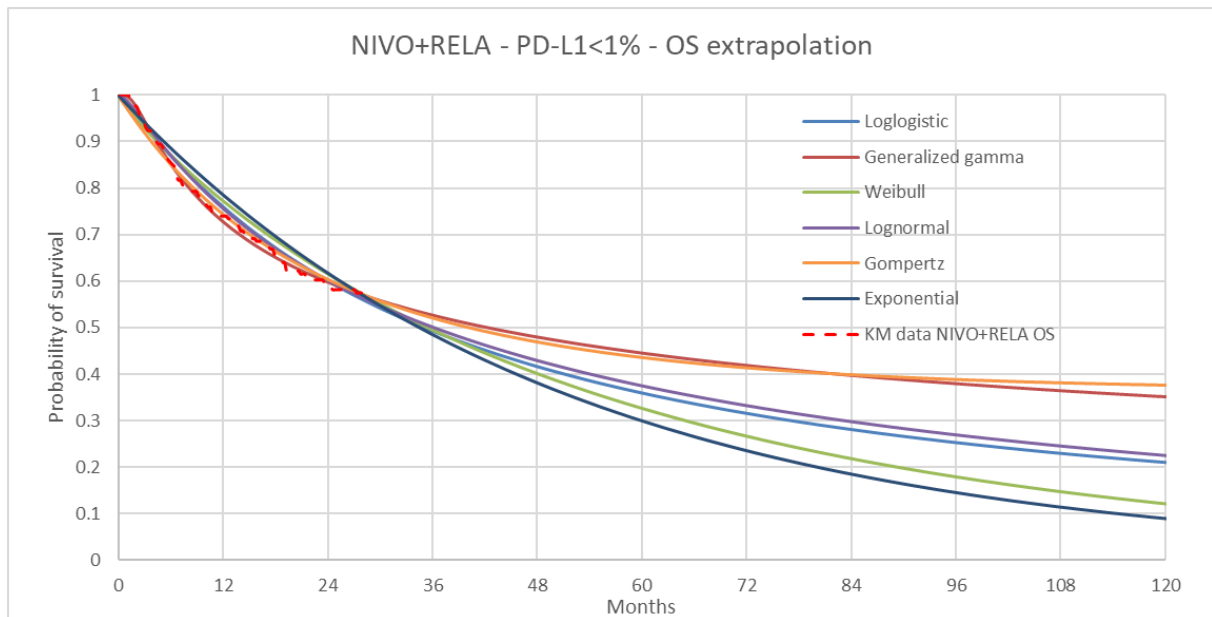
Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 15.5.2023. Hakutermit: relatlimab AND nivolumab | melanoma | Phase 2, 3, 4

Hakutuloksia löytyi 12 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin kolme tutkimusta, ja yhdeksän tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli lopetettu (terminated) (n = 1)
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 1)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT03470922
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 5)
- Tutkimusinterventioihin kuului arvioinnin kohteena olevien lääkkeiden lisäksi syöpäleikkaus (n = 1)

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT05625399 (RELATIVITY-127)	participants with previously untreated metastatic or unresectable melanoma	- Nivolumab + Relatlimab (i.v.) - Nivolumab + Relatlimab (s.c.)	814	Time-averaged serum concentration over 28 days after the first dose (Cavgd28) of Nivolumab Trough serum concentration at steady state (Cminss) of Nivolumab	28.2.2025
NCT03743766	subjects with unresectable or metastatic melanoma who have not received prior treatment with immunotherapy	- Relatlimab - Nivolumab - Nivolumab + Relatlimab	42	Change in LAG3 Expression, Change in PD1 expression, Change in Tumor Size, Overall Response Rate (ORR)	31.7.2023
NCT05428007	Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	- Sarilumab - Ipilimumab - Nivolumab + Relatlimab	69	Number of Grades 3-5 Treatment-Related Immune-Related Adverse Events (irAE) per NCI CTCAE v 5.0 Criteria, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1)	??6.2025

Liite 8. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolaatioihin liittyvät tulokset.



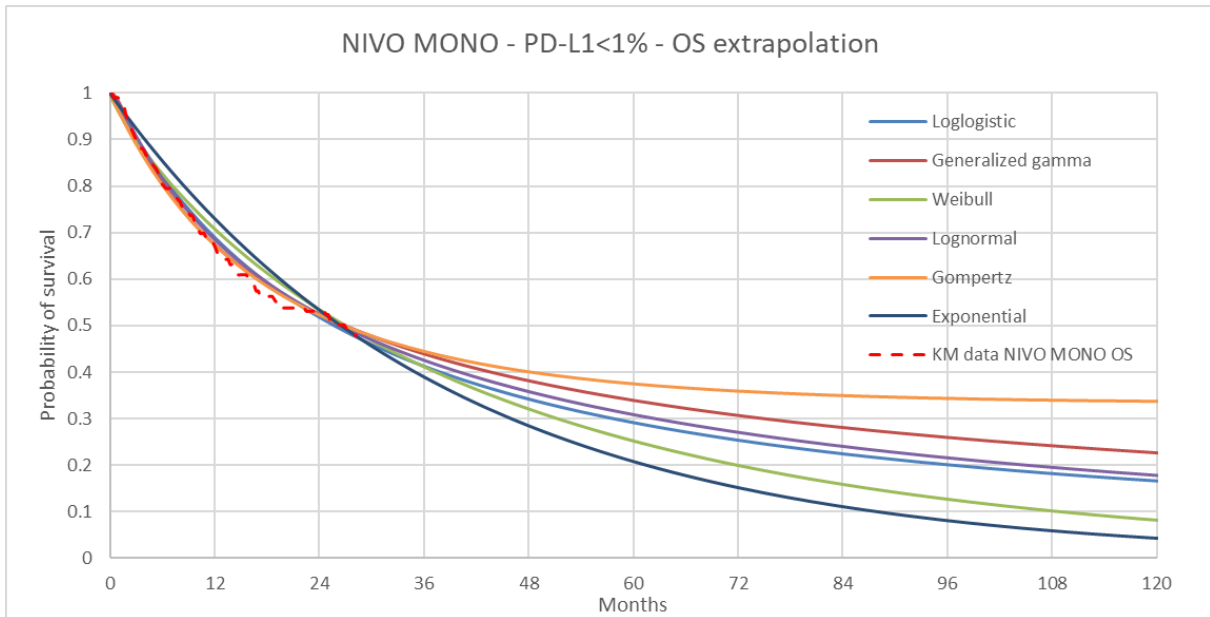
Liitekuvio 8a. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoaaran Kaplan-Meier-käyrä ja sen vaihtoehtoiset ekstrapolaatiot kokonaiselossaoloajalle (OS) PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa.

Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Liitetaulukko 8a. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoaaran OS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan aineisto

Independent distributions	AIC	BIC
Generalized Gamma	480,76	490,79
Lognormal	485,41	492,10
Gompertz	491,18	497,86
Loglogistic	491,65	498,33
Exponential	495,97	499,31

AIC: Akaike information criterion; **BIC:** Bayesian information criterion

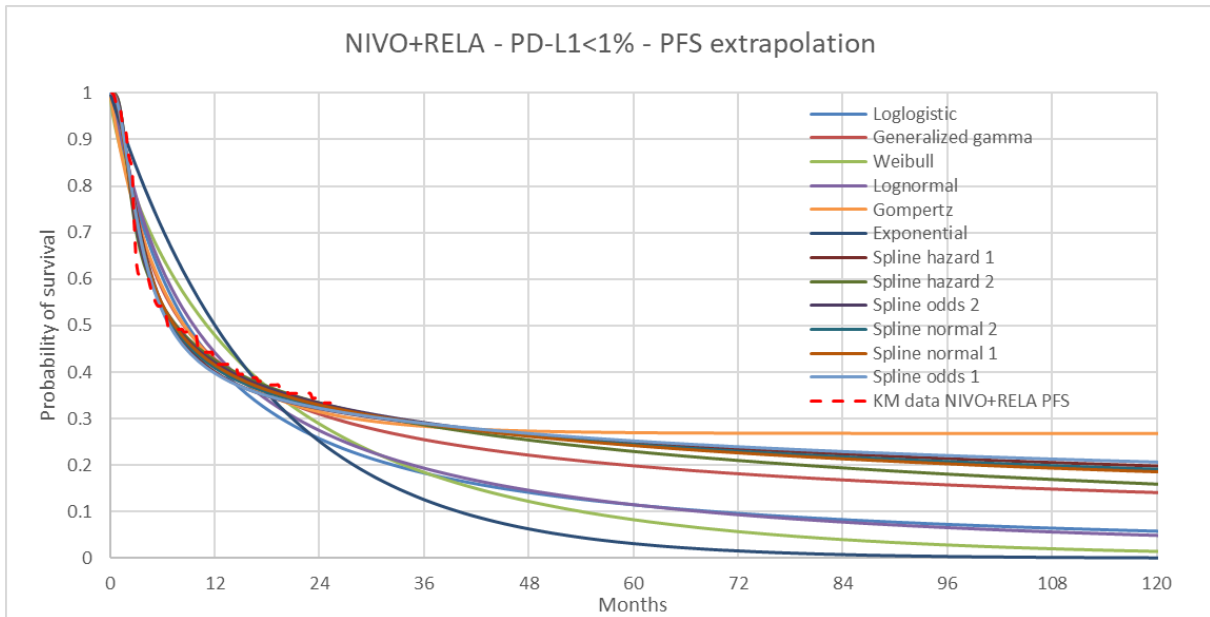


Liitekuvio 8b. Nivolumabi-monoterapiahaaran Kaplan-Meier-käyrä ja sen vaihtoehtoiset ekstrapolaatiot kokonaiselossaoloajalle (OS) PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan aineisto

Liitetaulukko 8b. Nivolumabi-monoterapiahaaran OS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan aineisto

Independent distributions	AIC	BIC
Lognormal	546,32	553,03
Generalized Gamma	546,85	556,92
Gompertz	548,86	555,57
Loglogistic	550,61	557,32
Weibull	557,74	564,46

AIC: Akaike information criterion; **BIC:** Bayesian information criterion

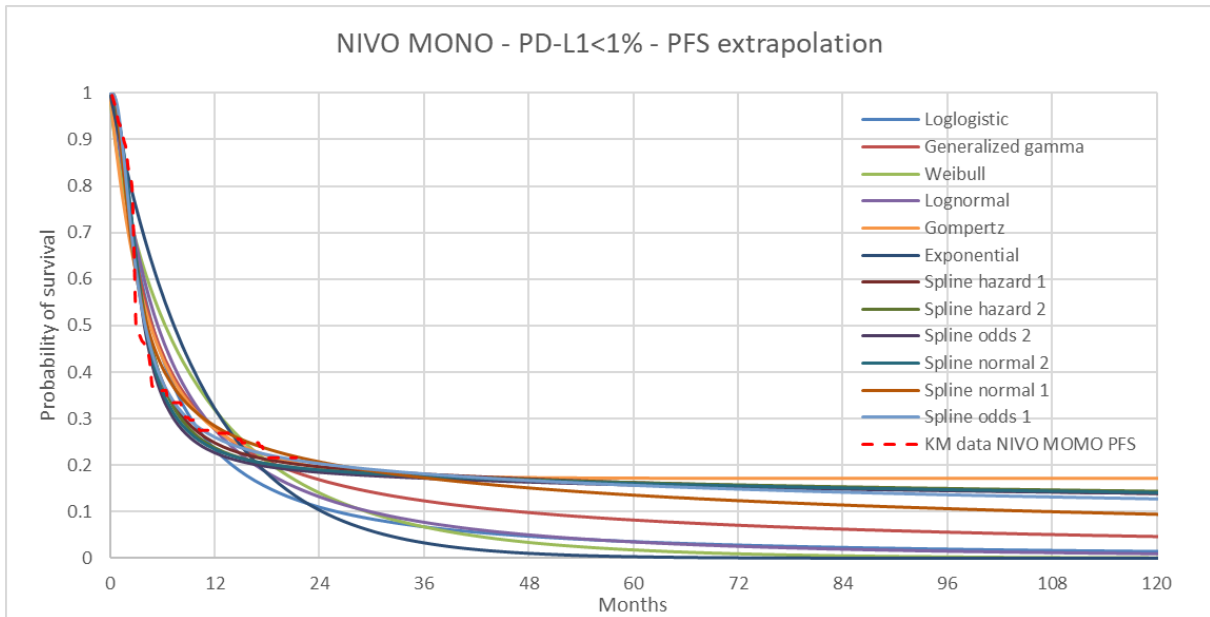


Liitekuvio 8c. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoaaran Kaplan-Meier-käyrä ja sen vaihtoehtoiset ekstrapolaatiot elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan aineisto

Liitetaulukko 8c. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoaaran PFS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan aineisto

Independent distributions	AIC	BIC
Spline 2 knots hazard	870,1	883,5
Spline 2 knots odds	872,1	885,5
Spline 1 knot odds	873,7	883,7
Spline 1 knots normal	876,8	886,8
Spline 1 knot hazard	877,3	887,3
Spline 2 knots normal	978,7	892,1
Generalized Gamma	887,7	897,7
Lognormal	910,4	917,1
Gompertz	913,4	920,1
Loglogistic	919,3	926,0
Weibull	944,0	950,7
Exponential	958,3	961,7

AIC: Akaike information criterion; **BIC:** Bayesian information criterion



Liitekuvio 8d. Nivolumabi-monoterapiahaaran Kaplan-Meier-käyrä ja sen vaihtoehtoiset ekstrapolaatiot elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan aineisto

Liitetaulukko 8d. Nivolumabi-monoterapiahaaran PFS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan aineisto

Independent distributions	AIC	BIC
Spline 2 knots normal	912,1	925,5
Spline 2 knots odds	912,6	926,0
Spline 1 knot odds	924,0	934,1
Spline 2 knots hazard	924,1	947,5
Spline 1 knot hazard	925,1	935,2
Spline 1 knot normal	942,6	952,7
Generalized Gamma	956,9	967,0
Loglogistic	975,4	982,2
Gompertz	975,7	982,4
Lognormal	976,3	983,1
Weibull	1 027,8	1 034,5
Exponential	1 043,5	1 046,8

AIC: Akaike information criterion; **BIC:** Bayesian information criterion

Liitetaulukko 8e. TDD:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja PD-L1 < 1 % -osapopulaatiossa.
Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Independent distributions	AIC	BIC
Nivolumab plus relatlimab		
Loglogistic	774,76	781,44
Weibull	777,35	784,03
Generalized Gamma	777,93	787,96
Gompertz	782,67	789,35
Lognormal	786,54	793,23
Exponential	826,09	829,43
Nivolumab		
Loglogistic	808,33	815,04
Weibull	811,11	817,72
Generalized Gamma	811,72	821,79
Gompertz	817,22	823,93
Lognormal	820,17	826,89
Exponential	878,58	881,93

AIC: Akaike information criterion; **BIC:** Bayesian information criterion

Liite 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioimat haittatapahtumat, niiden disutiliteetti-arvot sekä kustannukset.

Liitetaulukko 9a. Adverse events disutilities.

Adverse Event	Disutility value	Source
Fever	0.000	Assumption
Infection	0.000	
Myalgia/Pain	0.000	
Sepsis	0.000	
Flu-like syndrome	0.000	
Hair loss	-0.130	Nafees B. 2016 (17)
Skin reaction	0.000	Assumption
Fatigue	-0.410	Nafees B. 2016 (17)
Hypotension	0.000	Assumption
Diarrhea	-0.320	Nafees B. 2016 (17)
Nausea/Vomiting	-0.250	
Stomatitis	0.000	Assumption
Colitis	0.000	Assumption
Dyspnea	0.000	
Respiratory Distress/ Pulmonary Edema	0.000	
Anemia	-0.125	Lloyd, et al. (2008) (18)
Thrombocytopenia	-0.184	Attard et al. (2014) (19)
Neutropenia	-0.460	Nafees B. 2016 (17)
Oliguria	0.000	Assumption
Anuria	0.000	
Hypopituitarism	0.000	
Decreased blood corticotrophin	0.000	
Glomerulonephritis	0.000	

Liitetaulukko 9b. Cost of treatment-related adverse events.

AEs	Total cost per adverse event, 2022 (€)	Source/Comment
Fever	568.29	Mäklin & Kokko 2021 (25), DRG costs
Skin reaction	447.60	
Fatigue	430.91	
Diarrhea	431.31	
Nausea/vomiting	431.31	
Anemia	583.42	

AE: Adverse event

Liitetaulukko 9c. Total cost of adverse events per treatment.

Treatment	Total cost of AEs, (€)
Nivolumab + Relatlimab	28.61
Nivolumab monotherapy	31.10

AE: Adverse event

Liite 10. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä lääke- ja annostelukustannuksia.

Liitetaulukko 10a. Dosing of intervention and comparator treatments in the analysis.

	Drug	Vial concentration	Dose
NIVO + RELA	Nivolumab	240 mg	480 mg and 160 mg Q4W
	Relatlimab	80 mg	
NIVO MONO	Nivolumab	40 mg	Flat dose of 480 mg Q4W
		100 mg	
		240 mg	

Mg: Milligram; NIVO+RELA: nivolumab + relatlimab; Q4W: Every two weeks

Liitetaulukko 10b. Drug Acquisition Costs intervention and comparator treatments in the analysis.

	Drug	Package	Price per Vial/Pack (€)	Cost per Dose (€)
NIVO + RELA	Nivolumab+Relatlimab	80+240	6481,48	12 962,96
NIVO MONO	Nivolumab	40 mg	485,93	6 435,47
	Nivolumab	100 mg	1 201,17	
	Nivolumab	240 mg	3 547,20	

Liitetaulukko 10c. Administration cost per included method.

Description	Unit cost, €	Source
First administration at First Attendance per patient	394.26	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Administration at Subsequent treatment per patient	394.26	
Deliver oral targeted therapy	0.00	Assumption

Liite 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt jatkohoitojen kustannukset

Liitetaulukko 11a. Acquisition cost of subsequent treatments.

Treatment	Drug names	Tablet dose/vial concentration (mg)	Cost per vial/pack, €	Dose	Cost per dose (weighted), €
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab (induction)	100	1 201.17	1 mg/kg Q3W	22 733.26
		40	485.93		
	Ipilimumab (induction)	50	4 352.28	3 mg.kg Q3W	
	Nivolumab (maintenance)	240	3 547.20	480 mg Q4W	
		100	1 201.17		
40	485.93				
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib	75 x 28 pills	6 085.57	150 mg BID daily	235.85
	Trametinib	2 x 30 pills	4 032.80	2 mg PO QD daily	
Encorafenib + Binimetinib	Encorafenib	75 x 42 pills	1 409.78	450 mg QD daily	292.78
	Binimetinib	15 x 84 pills	2 558.80	45 mg BID daily	

Liitetaulukko 11b. Administration cost of subsequent treatments.

Description	Unit cost, €	Source
First administration	394.26	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Subsequent administrations	394.26	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Deliver oral targeted therapy	0.00	Assumption

Liite 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioimat seurantakustannukset.

Liitetaulukko 12a. Disease management costs (PF and PD health state).

Resource	No. required per month, PF health state	No. required per month, PD health state	Unit cost, €	Source (unit cost)
Medical oncologist consultation	0.333	0.50	394.26	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Radiotherapy fraction	0.00	0.13	600.00	TYKS palveluhinnasto (26)
Oncology nurse visit	0.00	0.17	37.56	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Psychology specialist consultation	0.200	0.20	111.61	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Day hospital visit	1.00	1.00	394.26	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Whole-body CT	0.333	0.33	206.00	VSSHHP kuvantamisen toimialue hinnasto 2021
Brain MRI	0.042	0.00	193.00	HUS palveluhinnasto 2022 (29)
PET-CT scan	0.083	0.00	206.00	VSSHHP kuvantamisen toimialue hinnasto 2021

Boold test (CBC, CMP)	1.00	1.00	126.59	EPSHP 2022 (27)
Surgeon consultation	0.00	0.01	178.14	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Surgical intervention	0.00	0.01	1332.00	HUS palveluhinnasto 2022 (29)
Brain Metastasis: Whole-brain radiation	0.00	0.02	600.00	HUS palveluhinnasto 2022 (29)
Palliative Care: Palliative care physician (consultation)	0.00	0.05	122.00	HUS palveluhinnasto 2022 (29)
Palliative care physician/nurse (home visit)	0.00	0.003	89.07	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Home aide (non- medical specialist) visit	0.00	0.003	89.07	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Total cost per 4 weeks	767.64 €	921.48 €		
Total cost per 1 week	191.91 €	230.37 €		

PD: Progressed disease; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; CBC: Complete blood count; CMP: Comprehensive metabolic panel

Liitetaulukko 12b. Disease management costs (progression related one time costs).

Resource	No. required per month	Unit cost, €	Source (unit cost)
Dermatologist consultation	0.05	246.15	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Inpatient stay (oncology/general ward)	0.10	829.74	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Emergency department visit	0.01	331.84	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Brain MRI	0.90	193.00	HUS palveluhinnasto 2022 (29)
Brain CT	0.30	154.53	Mäklin & Kokko 2021 (25)
PET-CT scan	0.30	206.00	VSSHP kuvantamisen toimialue hinnasto 2021
Brain Metastasis: Whole-brain radian	0.20	2 000.00	TYKS palveluhinnasto 2022 (26)
Stereotactic radiosurgery	0.05	10 894.00	Mäklin & Kokko 2021 (25)
Neurosurgery			
Total cost per 4 weeks	1 323.50 €		
Total cost per 1 week	330,88 €		

PD: Progressed disease; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; CBC: Complete blood count; CMP: Comprehensive metabolic panel

Liite 13. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

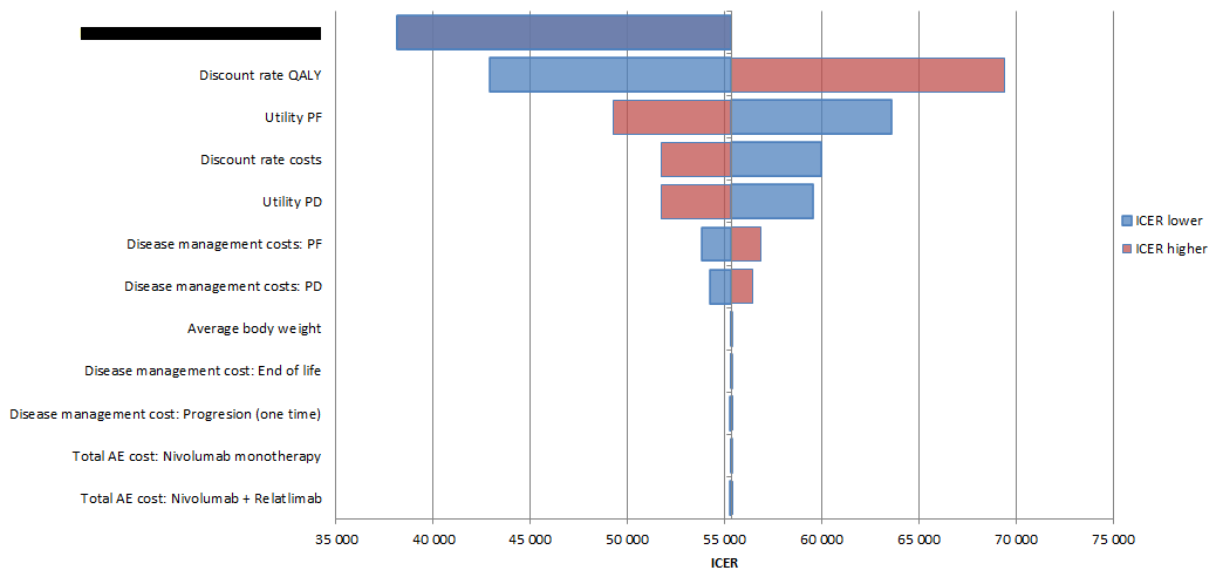
	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Nivolumabi+ relatlimabi	9,91	8,08	390 685	-	-	-	-
Nivolumabi	6,89	5,62	286 483	3,02	2,46	104 202	42 365

Liite 14. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.

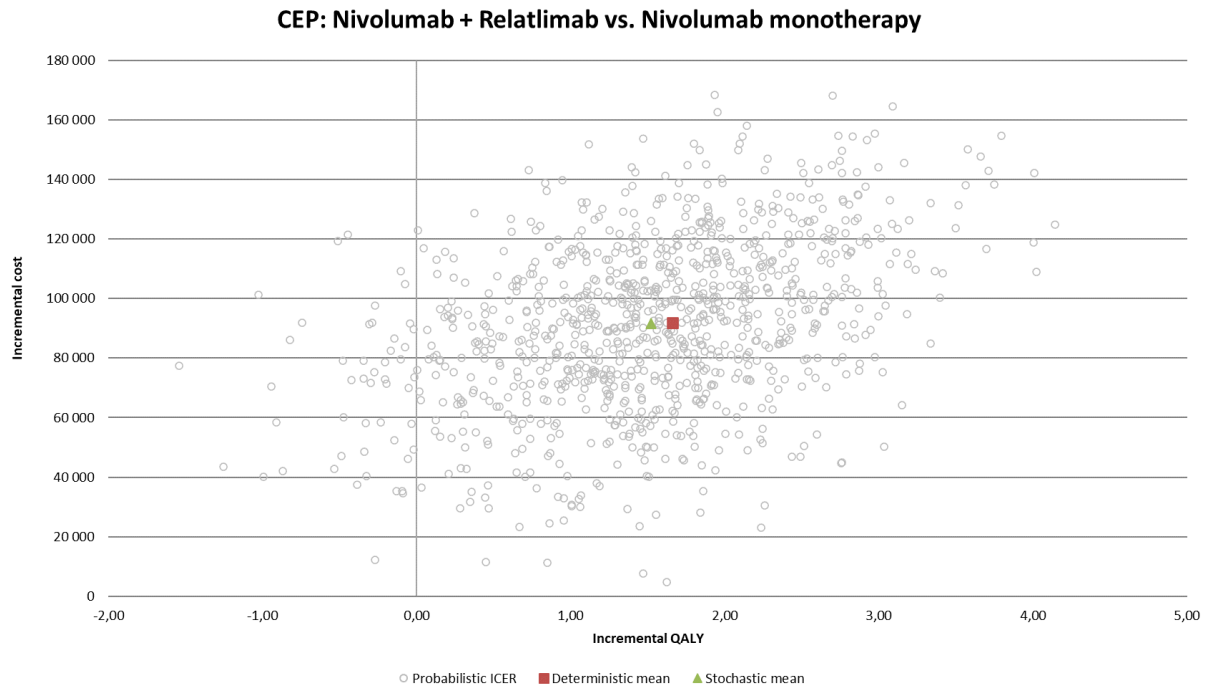
Liitetaulukko 14a. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

Scenario	Settings	ICER (€/QALY)
Base case		55 339
PFS extrapolation	Generalized Gamma for both NIVO+RELA and NIVO MONO (second best fit)	53 185
OS extrapolation	Lognormal for both NIVO+RELA and NIVO MONO (second best fit)	104 974
Treatment duration cap	5 years	72 729
	Without treatment duration cap	79 531
Model time horizon	20 years	66 439
Population distribution	Based on clinical expert interview. Mean age: 66, Gender distribution: 50% / 50%	58 569
Subsequent treatment	Subsequent treatment scenario – <i>Changes unclear</i>	56 718
Subsequent treatment	Based on clinical expert interview.	57 005

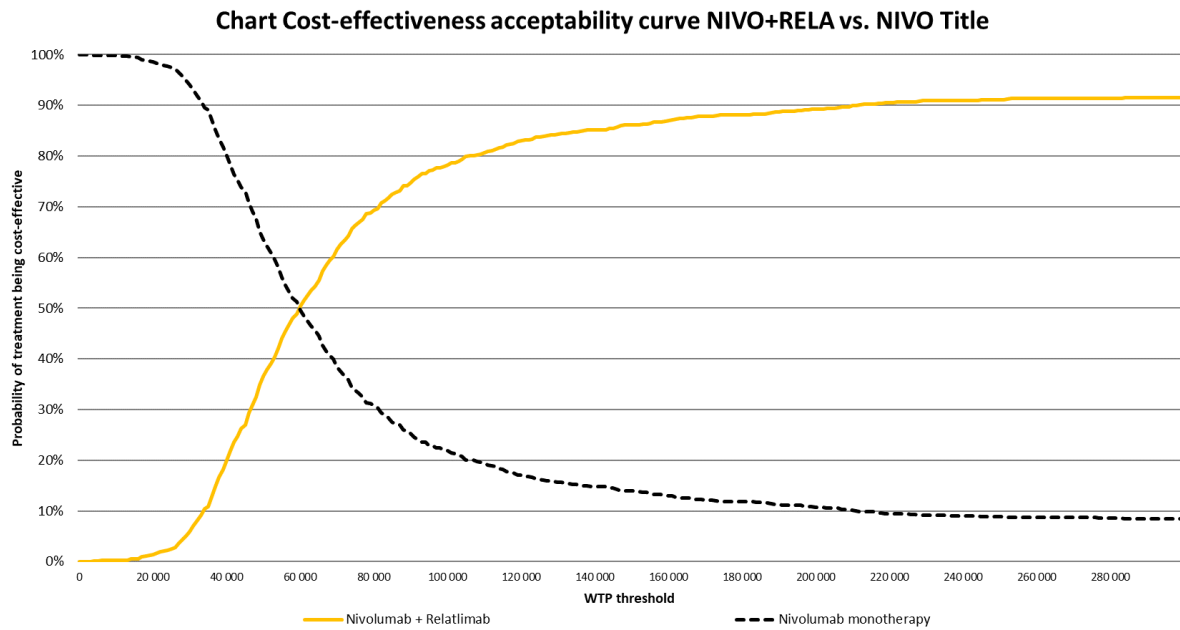
Tornado diagram for DSA NIVO+RELA versus NIVO showing impact on the ICER



Liitekuvio 14a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 14b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyksanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 14c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyksanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

Liite 15. Budjettivaikutuslaskelman kustannuksia ja skenaarioita.

Liitetaulukko 15a. Lääkkeiden verottomat tukku- ja vähittäismyyntihinnat (tilanne 1.5.2023).

Lääke	Myyntipakkaus (mg/pakkaus)	Tukkuhinta (€/pakkaus)	Vähittäismyyntihinta (€/pakkaus)
Nivolumabi+relatlimabi	240+80	6 481,48	-
Nivolumabi	40	426,20	-
	100	1 077,00	
	240	3 547,20	
Ipilimumabi	50	4 352,28	-
	200	17 409,11	
Pembrolitsumabi	100	3 566,00	-
Dabrafenibi	120 x 50	-	4 118,35
	28 x 50		1 114,67
	120 x 75		6 085,57
	28 x 75		1 655,10
Trametinibi	30 x 0,5	-	1 092,36
	30 x 2		4 032,80
Enkorafenibi	28 x 50	-	753,03
	42 x 75		1 409,78
Binimetinibi	84 x 15	-	2 558,80
Vemurafenibi	56 x 240	-	1 283,62

Liitetaulukko 15b. Budjettilaskelmassa käytetyt i.v.-lääkkeiden pakkauskoot.

Lääke	Myyntipakkaus (mg/pakkaus)	Pakkausten määrä	Annos (mg)	Pakkausten hinta yhteensä (€)
Nivolumabi+relatlimabi	240+80	2	480+160	12 962,96
Nivolumabi	40	2	80	852,40
	40	12	480	5 114,40
Ipilimumabi	50	1	250	21 761,39
	200	1		
Pembrolitsumabi	100	2	200	7 142,00

Liitetaulukko 15c. Budjettilaskelmassa käytetyt p.o.-lääkkeiden pakkauskoot.

Lääke	Myyntipakkaus (mg/pakkaus)	Tablettien määrä	Annos (mg)	Tablettien hinta yhteensä (€)
Dabrafenibi	120 x 75	4	300	202,85
Trametinibi	30 x 2	1	2	134,43
Enkorafenibi	42 x 75	6	450	201,40
Binimetinibi	84 x 15	6	90	182,77
Vemurafenibi	56 x 240	8	1 920	183,37

Liitetaulukko 15d. Hoitojen kokonaiskustannukset 24 kuukauden hoidon kestoilla suomalaiselle esimerkkipotilaalle (79,9 kg) laskettuna.

Hoito	Kesto (kk) ^a	Lääke- kustannukset (€)	Annostelu- kustannukset (€)	Yhteensä (€)	Erotus arvioitavaan hoitoon (€)
Nivolumabi-relatlimabi	24,00	337 963	10 279	348 242	0
Nivolumabi	24,00	133 340	10 279	143 619	-204 623
Nivolumabi-ipilimumabi	24,00	200 780	10 082	210 862	-137 380
Pembrolitsumabi	24,00	247 922	13 705	261 627	-86 615
Dabrafenibi-trametinibi	24,00	246 214	0	246 214	-10 2028
Enkorafenibi-binimetinibi	24,00	280 443	0	280 443	-67 799
<i>Vemurafenibi</i>	<i>24,00</i>	<i>133 863</i>	<i>0</i>	<i>133 863</i>	<i>-214 379</i>

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "f" is stylized with a small pink horizontal bar at its top left. The background of the page is white with abstract, overlapping teal and light blue geometric shapes at the bottom.

ISBN 978-952-7299-51-7

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency