



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2024015204

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

Datum 23 mei 2024
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel nivolumab-relatlimab (Opdualag®)

Onze referentie
2024015204

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van 'combinatietherapie nivolumab-relatlimab (Opdualag®) voor de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%'. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van nivolumab-relatlimab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Nivolumab-relatlimab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%.

Claim registratiehouder

Nivolumab-relatlimab, voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van nivolumab monotherapie.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om nivolumab-relatlimab, voor de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%, niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat nivolumab-relatlimab bij genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP).

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut beoordeelt normaalgesproken eerst of de nieuwe interventie in voldoende mate aangetoond effectief is (voldoet aan SWP). Indien dit het geval is,

volgt een integrale beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
23 mei 2024

Onze referentie
2024015204

Aangezien nivolumab-relatlimab bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

Achtergrond

In de richtlijn wordt als eerstelijnsbehandeling bij inoperabel stadium III en IV melanoom een *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1)-remmer (nivolumab of pembrolizumab) aanbevolen. Bij patiënten met zogenaamde negatieve risicofactoren, zoals de aanwezigheid van hersenmetastasen of een verhoogd LDH, wordt de combinatietherapie nivolumab-ipilimumab geadviseerd.

De Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O) ziet een plaats voor nivolumab-relatlimab als eerstelijns behandeling bij patiënten met een PD-L1-expressie <1% zonder negatieve risicofactoren of met negatieve risicofactoren die niet in aanmerking komen voor nivolumab-ipilimumab vanwege de toxiciteit. In de huidige praktijk worden deze patiënten behandeld met nivolumab of pembrolizumab monotherapie.

Bij deze beoordeling wordt nivolumab-relatlimab vergeleken met nivolumab monotherapie, dat door de Nederlandse melanoombehandelaren⁶ als gelijkwaardig met pembrolizumab wordt beschouwd.

In maart 2023 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een positief advies gegeven voor nivolumab-relatlimab. De cieBOM heeft de beoordeling gedaan op een eerdere data cut-off (mediane follow-up duur 13,2 maanden) dan gehanteerd in dit dossier en op basis van de oude PASKWIL-criteria. In de tussentijd zijn de PASKWIL-criteria aangescherpt (d.d. mei 2023).

Effectiviteit

De effectiviteit en veiligheid van nivolumab-relatlimab is onderzocht in de RELATIVITY-047-studie bij patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom die nog geen eerdere behandeling in deze setting hadden gehad. De

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁶ [Medische Oncologie | Plaatsbepaling WIN-O: behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016.](https://medischeoncologie.nl/artikelen/2016/februari/editie-1/plaatsbepaling-win-o-behandeling-van-het-gemetastaseerd-melanoom-anno-2016)
<https://medischeoncologie.nl/artikelen/2016/februari/editie-1/plaatsbepaling-win-o-behandeling-van-het-gemetastaseerd-melanoom-anno-2016>

studie betreft een multicenter, fase II/III, dubbelblinde studie waarin patiënten 1:1 gerandomiseerd werden naar behandeling met nivolumab-relatlimab of nivolumab monotherapie. De EMA heeft naar aanleiding van de resultaten van deze studie de indicatie van nivolumab-relatlimab beperkt tot een subgroep, namelijk patiënten die een PD-L1 expressie <1% hebben.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
23 mei 2024

Onze referentie
2024015204

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat patiënten die behandeld waren met de combinatiebehandeling nivolumab-relatlimab niet klinisch relevant langer leefden dan patiënten die behandeld waren met alleen nivolumab. Dit werd geobserveerd voor de subgroep en de gehele studie populatie. Wel hadden patiënten met een PD-L1 expressie <1% die behandeld werden met nivolumab-relatlimab een langere progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van nivolumab behandeling. Dit effect op de surrogaatuitkomst PFS was statistisch significant en klinisch relevant volgens de PASKWIL criteria.

Het Zorginstituut heeft op basis van GRADE een voldoende groot vertrouwen dat er geen klinisch relevant effect is op OS, en ziet daarom geen noodzaak een surrogaateindpunt zoals PFS te beoordelen. In dit geval lijkt een klinisch relevant effect op de PFS zich niet te vertalen in een klinisch relevant effect op de OS.

Kwaliteit van leven en ongunstige effecten

De kwaliteit van leven van patiënten met een tumor-PD-L1-expressie < 1% die behandeld zijn met nivolumab-relatlimab verschilt niet klinisch relevant van patiënten die behandeld zijn met nivolumab. Maar de behandeling met nivolumab-relatlimab resulteerde wel in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten t.o.v. nivolumab.

De verlenging van de progressievrije periode vertaalt zich in dit geval dus niet in een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Hierbij moet worden opgemerkt dat de kwaliteit van leven van de studiestudiepopulatie al zeer goed was, dusdanig dat het waarschijnlijk niet mogelijk was om de kwaliteit van leven klinisch relevant te verbeteren. Het feit dat kwaliteit van leven niet klinisch relevant verschilde tussen beide behandelarmen ondanks de klinisch relevante toename in toxiciteit, is gunstig, maar niet voldoende om een meerwaarde op te baseren.

Combinatiebehandeling

Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling (nieuw + standaardbehandeling), moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval niet voldoende.

Conclusie

Alles tezamen genomen resulteert nivolumab-relatlimab niet in een klinisch relevant langere overleving of een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. De toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege deze bijwerkingen nam wel klinisch relevant toe. Bij gebrek aan een klinisch relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

Het Zorginstituut concludeert dat nivolumab-relatlimab geen aangetoonde meerwaarde heeft ten opzichte van nivolumab monotherapie en daarmee niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het Zorginstituut adviseert u om nivolumab-relatlimab, voor de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%, niet op te nemen in het basispakket.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport is als bijlage bijgevoegd.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sjaak Wijma', written over a large, light-colored oval shape.

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

23 mei 2024

Onze referentie

2024015204



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport nivolumab-relatlimab (Opdualag®) bij de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1- expressie < 1%

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 8 april 2024

Colofon

Zaaknummer	2023013675
Volgnummer	2023054072
	[FSE1]
	E. de Groot, plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	3
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	8
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	11
2.2	Zoekstrategie	12
2.3	Selectiecriteria	12
3	Resultaten	13
3.1	Resultaten literatuursearch	13
3.2	Kenmerken geïncludeerde studie	13
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	16
3.4	Ongunstige effecten	19
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	21
3.7	Gebruiksgemak	22
4	Eindbeoordeling	23
4.1	Bespreking relevante aspecten	23
4.2	Eindconclusie	24
	Bijlage 1: Zoekstrategie	25
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	26
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	27
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	28
	Bijlage 5: Beoordeling risico op bias	29
	Bijlage 6: Overzicht resultaten ITT en subgroep RELATIVITY-047	30
	Bijlage 7: Baseline tabel	31
	Bijlage 8: GRADE evidence profiel	33
	Literatuur	35

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CieBOM	Commissie ter beoordeling van oncologische middelen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Clinical study report
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
ESMO	European Society of Medical Oncology
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVHD	Graft-versus-host-ziekte
HR	Hazard ratio
HSCT	Hematopoietische stamceltransplantatie
ITT	Intention-to-treat
LDH	Lactaatdehydrogenase
M(C)ID	Minimaal (klinisch) relevant verschil (minimal clinically important difference)
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
OS	Algehele overleving
PD-(L)1	Programmed cell death protein-(ligand)1
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visual Analogue Scale
WIN-O	Wergroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van nivolumab-relatlimab (Opdualag®) bij de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%. Nivolumab-relatlimab is daarbij vergeleken met nivolumab monotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Op basis van de resultaten van de gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, fase II/III RELATIVITY-047-studie resulteert nivolumab-relatlimab niet in een klinisch relevante langere overleving dan nivolumab monotherapie. Bij een mediane follow-up duur van ~25,3 maanden was de mediane algehele overleving in de nivolumab-relatlimab-arm 37,1 maanden (95% BI 24,3 – niet bereikt). In de nivolumab-arm was de mediane algehele overleving 27,0 maanden (95% BI 18,7 – 42,6). Het relatieve effect op de algehele overleving bedroeg HR 0,83 (95% BI 0,63 – 1,08). Dit effect is niet statistisch significant en voldoet niet aan de klinisch relevantiegrenzen van de cieBOM (HR < 0,70). Het absolute effect voldoet aan de 16 weken die de cieBOM stelt, namelijk meer dan 10 maanden. De kwaliteit van leven van patiënten met een tumor-PD-L1-expressie < 1% die behandeld zijn met nivolumab-relatlimab verschilt niet klinisch relevant van patiënten die behandeld zijn met nivolumab. De behandeling met nivolumab-relatlimab resulteerde in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling (RR 1,90 [95% BI 1,07 – 3,38]) en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten (RR 3,55 [95% BI 1,66 – 7,61]) t.o.v. nivolumab.

Een belangrijk gegeven is dat het hier gaat om een combinatiebehandeling van twee producten waarbij vergeleken is met één van deze producten. Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval niet voldoende.

Tezamen genomen resulteert nivolumab-relatlimab niet in een klinisch relevant langere overleving of een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. De toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege deze bijwerkingen nam wel klinisch relevant toe. Bij gebrek aan een klinische relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

Nivolumab-relatlimab heeft geen aantoonbare meerwaarde ten opzichte van nivolumab monotherapie en voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 8 april 2024

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van nivolumab-relatlimab bij gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1% t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam nivolumab-relatlimab (Opdualag®) concentraat voor oplossing voor infusie ^[1]

Geregistreerde indicatie: Nivolumab-relatlimab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%.

Claim van de registratiehouder: Nivolumab-relatlimab heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van nivolumab monotherapie op grond van een klinisch relevant betere effectiviteit en een goed te managen en acceptabel veiligheidsprofiel voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%.

Doseringsadvies: De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab iedere 4 weken toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Deze dosis is vastgesteld voor patiënten die ten minste 30 kg wegen. Behandeling met nivolumab-relatlimab dient te worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen

Samenstelling: Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 12 mg nivolumab en 4 mg relatlimab.

Werkingsmechanisme: De combinatie van nivolumab (anti-PD-1) en relatlimab (anti-LAG-3) leidt tot verhoogde T-celactivatie vergeleken met de activiteit van elk antilichaam afzonderlijk. In muistumormodellen versterkt de LAG-3-blokkade de anti-tumoractiviteit van PD-1-blokkering, waardoor tumorgroei wordt geremd en tumorregressie wordt bevorderd.

Bijzonderheden: De registratiehouder heeft nivolumab-relatlimab onderzocht bij patiënten ongeacht de tumor-PD-L1-expressie. Uiteindelijk is nivolumab-relatlimab alleen voor patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA).

Op 11 oktober 2022 heeft de Minister van Medische Zorg en Sport nivolumab-relatlimab in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Het melanoom is een plaatselijke opeenhoping van pigmentcellen in de huid die veranderd zijn in kankercellen. Het is de minst voorkomende vorm van huidkanker, maar het heeft een sterke neiging tot metastasering en de hoogste mortaliteit in vergelijking met andere typen huidkanker. ^[2]

Veelal wordt de ABCDE-methodiek gebruikt om een melanoom te herkennen en van een (moeder)vlek te onderscheiden, waarbij gekeken wordt of er sprake is van een

asymmetrische vorm (A), onregelmatige of niet duidelijke afgelijnde rand (B), een variatie in kleur (C), een relatief grote diameter (D) en of de (moeder)vlek jeukt, bloedt of verandert (E). Verder wordt er gekeken of er sprake is van een 'ugly duckling sign', dat wil zeggen of de moedervlek afwijkt van andere moedervlekken van de patiënt. [2]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Melanomen kunnen op alle plaatsen voorkomen, maar de meest gebruikelijke plaats is de huid. Bij vrouwen komt melanoom wat vaker voor op de benen; bij mannen op de romp. Een patiënt met melanoom kan klachten hebben van jeuk, bloedinkjes of wondjes in het gezwel. Melanomen zaaien als eerste uit naar de regionale lymfeklieren. Afstandsmetastasen kunnen zich bevinden in de botten, de longen, de hersenen, de lever of op andere plekken op de huid. Dit kan gepaard gaan met pijn, zenuwbeknelingen en bloedingen. [2]

De prognose hangt onder andere af van het stadium bij diagnose. Het stadium geeft de ernst en uitgebreidheid van de ziekte aan. Bij stadium III is er sprake van uitzaaiingen naar de regionale lymfeklieren en bij stadium IV bevinden de uitzaaiingen zich in niet-regionale lymfeklieren, andere delen van de huid of andere organen (afstandsmetastasen). [2] Na 5 jaar is 69% van de patiënten met stadium III melanoom bij diagnose nog in leven. Voor patiënten met stadium IV bij diagnose is dit 28%. [3] Overige factoren die geassocieerd zijn met een slechte prognose zijn verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH), viscerale metastasen (voornamelijk in de lever en de hersenen), metastasen op meerdere lokalisaties en een slechte performance status. [4, 5]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Op basis van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) kan geconstateerd worden dat in 2022 circa 8.000 mensen de diagnose melanoom kregen. [6] Melanoom komt vooral voor in de leeftijd van 45 tot 74 jaar, en 25% is ouder dan 75 jaar. De 5-jaarsprevalentie lag in 2022 rond de 31.000 personen. [7]

Bij diagnose heeft het overgrote deel van de patiënten (72%) stadium I melanoom, 15% heeft stadium II, 10% stadium III en 3% stadium IV. [4] Daarnaast vindt bij circa 30% van de patiënten met stadium II en 50% van de patiënten met stadium III in de loop van de tijd ziekteprogressie plaats waarbij ongeveer twee-derde van deze patiënten uiteindelijk (bij eerste of later recidief) metastasen op afstand ontwikkelt.

De laatste jaren zijn zowel de incidentie als de prevalentie gestegen. Oorzaken voor de toename in incidentie zijn de overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht en aan andere bronnen van UV-straling, zoals de zonnebank, bij personen met een witte huid. De toename in de prevalentie kan worden verklaard door het tijdiger stellen van de diagnose en de introductie van nieuwe effectieve therapieën, zoals de immunotherapieën en de doelgerichte therapieën. [8]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

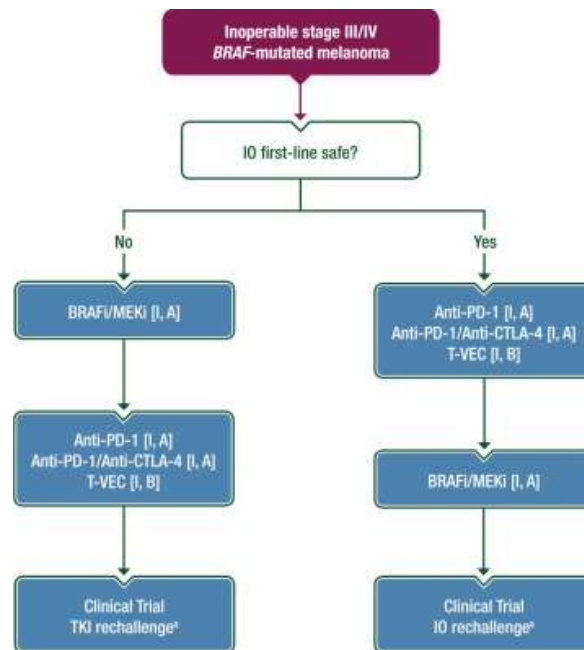
Informatie over de standaardbehandeling voor gevorderd melanoom staat beschreven in de Nederlandse richtlijn melanoom van de Nederlandse Melanoom Werkgroep (2019). [9] Het gedeelte over systemische behandeling is echter sinds 2012 niet meer gereviseerd. De werkgroep is van mening dat de tekst niet meer voldoet en de huidige klinische praktijk niet meer representeert. Nederlandse artsen zijn echter actief betrokken geweest bij het opstellen van de richtlijn van de European Society of Medical Oncology (ESMO). Deze richtlijn wordt door de Nederlandse beroepsgroep dan ook gezien als de geldende richtlijn. Momenteel wordt gewerkt aan een herziening van de Nederlandse richtlijn die op de ESMO-richtlijn zal aansluiten. Derhalve wordt voor dit dossier de ESMO-richtlijn beschreven.

ESMO-richtlijn (2019) [10]

In de richtlijn wordt als eerstelijnsbehandeling bij inoperabel stadium III en IV melanoom PD1-blokkade (nivolumab of pembrolizumab) aanbevolen. De combinatietherapie nivolumab-ipilimumab wordt vooral geadviseerd bij patiënten met zogenaamde negatieve risicofactoren, zoals de aanwezigheid van hersenmetastasen of een verhoogd LDH, vanwege de hogere

toxiciteit van de combinatiebehandeling. Indien patiënten een BRAF-mutatie hebben, is doelgerichte therapie met BRAF/MEK-inhibitie (dabrafenib-trametinib) een aanvullende behandeloptie. Immunotherapie en doelgerichte therapie zijn niet direct met elkaar vergeleken en de beste volgorde wordt momenteel nog onderzocht. Echter, meta-analyses suggereren dat patiënten behandeld met immunotherapie een betere overleving hebben na 1 jaar. Daarom wordt in de richtlijn geadviseerd om bij patiënten met een BRAF-mutatie te starten met immunotherapie, mits dit veilig aan de patiënt gegeven kan worden (i.e. de tumor groeit niet snel en is niet bedreigend voor een orgaan of orgaanfunctie). Doelgerichte therapieën zijn voorbehouden voor de eventuele volgende behandellijnen (zie Figuur 1).

Figuur 1. Behandelalgoritme inoperabel stadium III/IV BRAF-gemuteerd melanoom [10]



BRAF_i, BRA-remmer; CTLA-4, cytotoxische T-lymfocyt-geassocieerd antilichaam; IO, immuno-oncologie; MEK_i, MEK-remmer; PD-1, programmed cell death protein-1; T-VEC, talimogene laherparepvec; TKI, tyrosine kinase remmer.

Nivolumab-relatlimab was ten tijde van de publicatie van de richtlijn nog niet geregistreerd. Derhalve doet de ESMO-richtlijn geen uitspraken over de positionering van nivolumab-relatlimab.

Plaatsbepaling Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O)

De WIN-O ziet een plaats voor nivolumab-relatlimab bij patiënten met een BRAF-wildtype melanoom of BRAF-gemuteerd melanoom die in aanmerking komen voor behandeling met immunotherapie (i.e. geen snelle progressie of hersenmetastasen met corticosteroïd gebruik die de inzet van BRAF/MEK-inhibitie noodzakelijk maken):

- met een normaal LDH en zonder verdere specifieke risicofactoren;
- met negatieve risicofactoren, zoals verhoogd LDH, hoge tumorload en/of asymptomatische hersenmetastasen zonder corticosteroïd gebruik, voor wie de toxiciteit van nivolumab plus ipilimumab naar verwachting te risicovol is.

Advies commissie BOM nivolumab-relatlimab

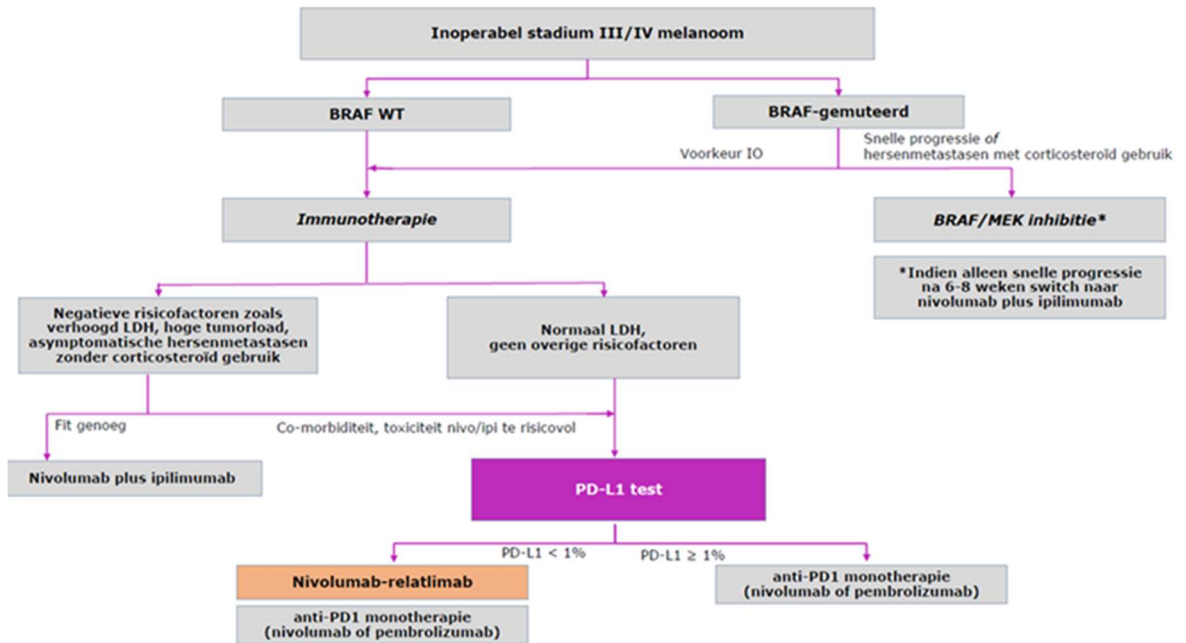
In maart 2023 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een positief advies gegeven voor nivolumab-relatlimab. De cieBOM heeft de beoordeling gedaan op een eerdere data cut-off (mediane follow-up duur 13,2 maanden) dan gehanteerd in dit dossier en op basis van de oude PASKWIL-criteria. In de tussentijd zijn de PASKWIL-criteria aangescherpt (d.d. mei 2023). De meest recente resultaten van de

progressievrije overleving (PFS) van nivolumab-relatlimab lijken te voldoen aan de nieuwe criteria voor palliatieve behandeling. [11]

Vergelijkende behandeling

Nivolumab-relatlimab is een behandelalternatief voor anti-PD1 monotherapie (nivolumab of pembrolizumab) bij patiënten met een PD-L1-expressie van < 1% (zie Figuur 2).

Figuur 2. Plaatsbepaling nivolumab-relatlimab in Nederlands behandelalgoritme voor eerstelijnsbehandeling van inoperabel stadium III/IV melanoom (bron: dossier registratiehouder)



2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet nivolumab-relatlimab (Opdualag®) bij gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1% aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1% die niet in aanmerking komen voor behandeling met nivolumab-ipilimumab
Interventie	Nivolumab-relatlimab
Controle-interventie	Nivolumab of pembrolizumab monotherapie
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">– Overleving– Kwaliteit van leven– Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten– Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	5 jaar ^a
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie (RCT) haalbaar en mogelijk is.

^a Aangezien ongeveer de helft van de patiënten (52%) nog in leven is na 5 jaar op basis van de geobserveerde mediane overleving van de huidige beschikbare behandelingen, gaat de voorkeur uit naar een follow-up duur van 5 jaar om een effect op algehele overleving aan te tonen. ^[12] Hierbij moet worden opgemerkt dat de overleving sterk verschilt tussen patiënten met een stadium III melanoom bij diagnose en patiënten met een stadium IV melanoom bij diagnose (5-jaarsoverleving respectievelijk 75% en 30%). ^[13]

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overleving

Overleving is een cruciale uitkomst voor effectiviteit van oncolytica. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van de algehele overleving (OS) als uitkomstmaat. Indien er onvoldoende vertrouwen is in het effect op OS (bijvoorbeeld vanwege immature data), kan aanvullend gekeken worden naar de progressievrije overleving (PFS) als mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor overleving. PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST v1.1 criteria.

Klinische relevantiegrens: de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling van solide tumoren met een mediane OS van meer dan 12 maanden in de controlegroep worden gehanteerd. Als klinische relevantiegrens voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken én een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7. ^[14]

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals de EQ-5D inclusief de Visual Analogue Scale (VAS). Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30* (EORTC QLQ-C30) en de *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma* (FACT-M).

Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Zo kent de EQ-5D een minimal important difference (MID) van 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores, de EQ-VAS een MID van 7 en geldt voor de FACT-M een MID van 5 punten. ^[15-17]

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn tevens een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Klinische relevantiegrens: geen.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over nivolumab-relatlimab en nivolumab of pembrolizumab monotherapie bij gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

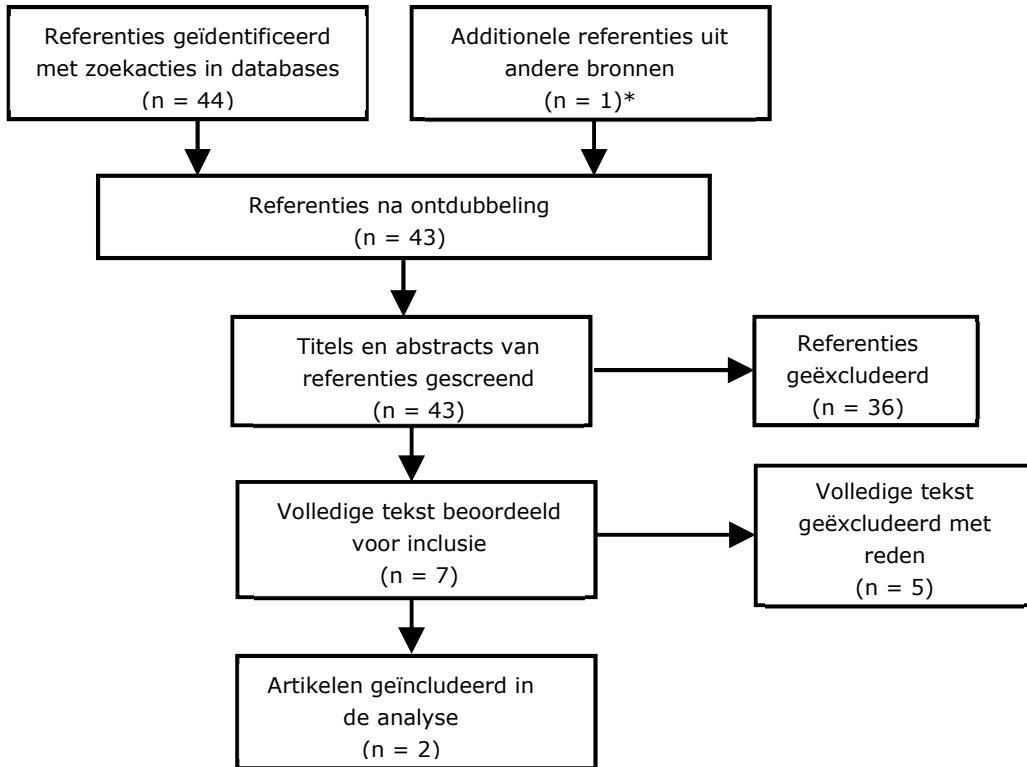
Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Gerandomiseerde studies.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Publicaties over patiënten ongeacht tumor-PD-L1-expressie; congresbijdragen of beschouwende artikelen.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 9 referenties op Pubmed en 35 referenties op Cochrane Library, waarvan één gepubliceerde studies voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*EPAR Opdualag®

Er is één publicatie geïnccludeerd in de analyse:

- Het artikel over de resultaten van de RELATIVITY-047-studie: een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 2/3 studie waarin nivolumab-relatlimab direct wordt vergeleken met nivolumab monotherapie bij een mediane follow-up duur van 19,3 maanden. ^[18]

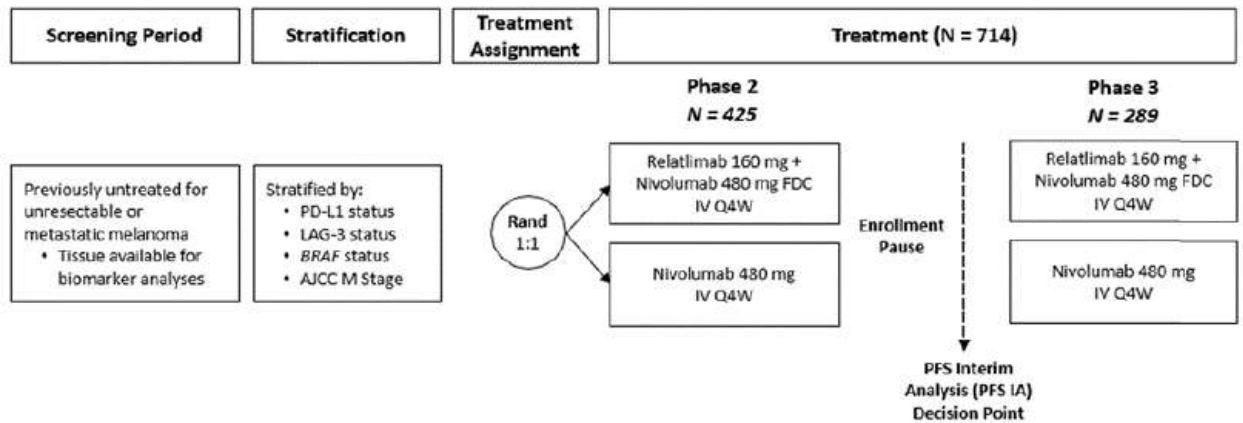
Het EPAR van nivolumab-relatlimab (Opdualag®) is additioneel toegevoegd. ^[4]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studie

De effectiviteit en veiligheid van nivolumab-relatlimab zijn onderzocht in de RELATIVITY-047-studie bij patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom die nog geen eerdere behandeling in deze setting hadden gehad. RELATIVITY-047 is een multicenter, fase II/III, dubbelblinde studie waarin patiënten 1:1 gerandomiseerd werden naar behandeling met nivolumab 480 mg met relatlimab 160 mg of nivolumab 480 mg monotherapie, beide via intraveneuze infusie. De randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-expressie (≥ 1 procent versus < 1 procent), LAG-3-expressie (≥ 1 procent versus < 1 procent), BRAF V600-mutatiestatus (aanwezig versus afwezig) en aanwezigheid van metastasen (M0 versus M1 met normaal lactaatdehydrogenase (LDH) versus M1 met verhoogd LDH).

Figuur 2. Studieopzet RELATIVITY-047-studie



De belangrijkste inclusiecriteria voor de RELATIVITY-047-studie waren:

- Histologisch bevestigd stadium III (inoperabel) of stadium IV melanoom;
- Man of vrouw van 12 jaar of ouder;
- ECOG 0-1;
- Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1;
- Beschikbaar tumormateriaal om de LAG-3 en PD-L1-expressie te bepalen.

Patiënten mochten in de (neo)adjuvante setting behandeling met een PD-1, CTLA-4, BRAF- of MEK-remmer (of combinatie BRAF-/MEK-remmer) gehad hebben, indien deze behandeling ten minste 6 maanden voor het optreden van een recidief was gestopt. Behandeling met interferon moest ten minste 6 weken voor randomisatie voor het laatst gegeven zijn. Patiënten met behandelde hersenmetastasen mochten deelnemen als op de MRI na ten minste 4 weken geen sprake was van progressie. Patiënten mochten corticosteroïden gebruiken met een maximale dosering van 10 mg per dag prednison-equivalent gedurende ten minste de laatste 2 weken voor start van de studiebehandeling.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS), centraal en geblindeerd vastgesteld. Secundaire eindpunten waren overleving (OS) en objectieve responskans (ORR).

De behandeling werd gecontinueerd tot aan progressie, onacceptabele bijwerkingen of gestaakt op verzoek van de patiënt. Behandeling na progressie, beoordeeld op basis van RECIST v1.1, was toegestaan als de patiënt klinisch voordeel had zonder onacceptabele bijwerkingen.

In de statistische poweranalyse werd bepaald dat er in totaal 700 patiënten nodig waren om met 85% power en een tweezijdige alfa van 5% een HR van 0,73 voor progressie of overlijden vast te kunnen stellen. Hierbij werd gerekend met een geschatte PFS van 11,8 maanden in de nivolumab-relatlimab-arm en 6,9 maanden in de nivolumab-arm. De finale PFS analyse was gepland nadat 365 patiënten een PFS event hadden gehad. Ook voor de OS werd een groeps-grootte berekend. Er waren 300 sterfgevallen nodig om met 69% power en een tweezijdige alfa van 5% een HR van 0,75 vast te kunnen stellen. N.B.: Specifiek voor de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% is geen powerberekening uitgevoerd.

Er werden in totaal 714 patiënten gerandomiseerd: 355 patiënten in de nivolumab-relatlimab-arm, waarvan 209 patiënten met een PD-L1-status < 1%, en 359 patiënten in de nivolumab-arm, waarvan 212 patiënten met een PD-L1-status < 1%.

In de totale studiegroep was de mediane leeftijd 63 jaar (spreiding 20-94). De meerderheid van de patiënten was wit (97%) en man (58%). De ECOG-performance score bij baseline was 0 (67%) of 1 (33%). De meerderheid van de patiënten had stadium IV ziekte (92%), 8,7% had eerdere adjuvante of neoadjuvante systemische behandelingen ontvangen waarvan de meesten interferon (6,3%), 36% had een LDH-spiegel hoger dan de *upper limits of normal* (ULN) bij baseline. Negenendertig procent van de patiënten had BRAF-gemuteerd melanoom, 75% had

tumor-LAG-3-expressie LAG-3 \geq 1% en 59% van de patiënten had tumor-PD-L1-expressie < 1%.

De baselinekenmerken van de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% (n=421) zijn niet apart gepubliceerd. De registratiehouder heeft de baselinekenmerken van de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% op basis van gegevens uit het clinical study report (CSR) aangeleverd. De SmPC/EPAR vermeldt dat onder de patiënten met meetbare tumor-PD-L1-expressie de kenmerken van de patiënten evenwichtig verdeeld waren over de twee behandelgroepen en dat de demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% over het algemeen ook gelijk verdeeld waren tussen de behandelgroepen.

Bijlage 7 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de totale populatie en van de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1%.

Er zijn drie analyses gedaan, waarvan twee gepubliceerd:

- Finale PFS analyse (bij 365 PFS events) met een data cut-off op 9 maart 2021 (median follow-up duur 13,2 maanden); ^[19]
- Finale OS analyse (bij ~300 events) met een data cut-off op 28 oktober 2021 (median follow-up duur 19,2 maanden); ^[18]
- 2-jaars follow-up analyse aangeleverd als addendum in het *clinical study report* (CSR) (median follow-up duur 25,3 maanden). ^[20]

De studie loopt door tot maximaal 5 jaar na inclusie van de laatste patiënt. De registratiehouder wordt verzocht de OS-resultaten descriptief aan te leveren bij het EMA.

Voor het beschrijven van de resultaten gebruikt het Zorginstituut de gegevens met de langste follow-up duur (i.e. de analyse met een follow-up duur van 25,3 maanden). Tevens worden alleen de gegevens van de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% weergegeven, aangezien het EMA voor deze subgroep een handelsvergunning heeft afgegeven.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 8). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

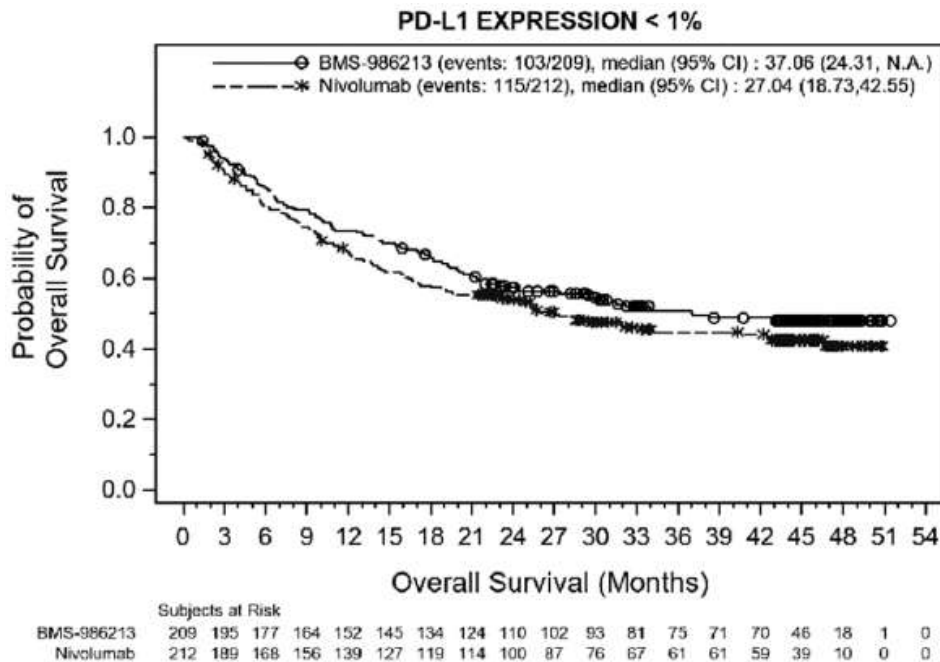
Overleving

Voor de uitkomst overleving wordt bij voorkeur gekeken naar gepubliceerde gegevens met de langste follow-up duur. Voor de RELATIVITY-047-studie is dat de 2-jaars follow-up data met een median follow-up duur van 25,3 maanden in de *intention-to-treat* (ITT)-populatie. De resultaten op de eerdere data cut-offs zijn weergegeven in Bijlage 6, zowel voor de ITT-populatie als voor de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1%.

Voor de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% is de median follow-up duur ten tijde van deze laatste analyse niet gerapporteerd. Ten tijde van de data cutoff zijn 218 van de 421 patiënten (52%) overleden, waarvan 103 van 209 patiënten (49,3%) in de nivolumab-relatlimab-arm en 115 van de 212 patiënten (54,2%) in de nivolumab-arm (Figuur 3). De mediane algehele overleving (OS) was in de nivolumab-relatlimab-arm 37,1 maanden (95% BI 24,3 – niet bereikt). In de nivolumab-arm was de mediane OS 27,0 maanden (95% BI 18,7 – 42,6). Het relatieve effect op de OS bedroeg HR 0,83 (95% BI 0,63 – 1,08). De puntschatter

van het relatieve effect voldoet echter niet aan de klinische relevantiegrens voor OS van de cieBOM (HR < 0,70). Het absolute effect voldoet aan de absolute klinische relevantiegrens van 16 weken of meer. Zowel het relatieve effect als het absolute effect (overlappende 95%-betrouwbaarheidsintervallen) zijn niet statistisch significant verschillend van de controlearm met nivolumab monotherapie. In de GRADE-beoordeling is het vertrouwen in het bewijs verkleind door imprecisie, vanwege het doorkruisen van de klinische relevantiegrens (HR 0,70).

Figuur 3. Kaplan-Meier curve OS-gegevens



Gradeconclusie: nivolumab-relatlimab resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) niet in een klinisch relevant langere overleving dan nivolumab monotherapie.

Kwaliteit van leven

De registratiehouder heeft de kwaliteit van leven gegevens in de subgroep met een PD-L1-expressie < 1% aangeleverd. Kwaliteit van leven werd gemeten tijdens de behandeling. Na het staken van de behandeling werden de kwaliteit van leven vragenlijsten niet meer afgenomen. Er werden meerdere vragenlijsten gebruikt. Voor generieke kwaliteit van leven werd de EQ-5D-3L, inclusief de VAS-score, gebruikt. Voor het meten van de kwaliteit van leven specifiek bij patiënten met melanoomkanker werd de FACT-M gebruikt.

Er is gekozen om alleen de FACT-M te graden, omdat deze specifiek is ontworpen om de kwaliteit van leven te meten bij melanoom. Er werd geen statistisch significant verschil in de FACT-M totaalscore gemeten tussen nivolumab-relatlimab en nivolumab monotherapie. Het vertrouwen wordt verkleind vanwege imprecisie vanwege het doorkruisen van de klinische relevantiegrens. De resultaten op de EQ-5D en de VAS-score lieten tevens geen statistische significante verschillen zien in de kwaliteit van leven tussen beide armen (niet weergegeven in de GRADE-tabel).

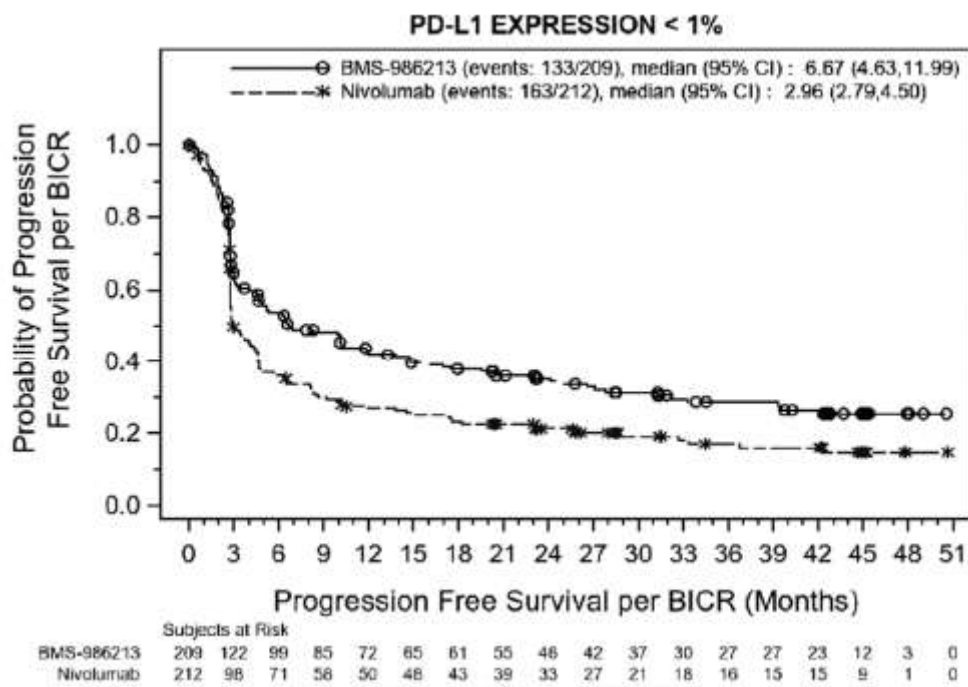
Gradeconclusie: nivolumab-relatlimab heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect (bewijs van redelijke kwaliteit) op de kwaliteit van leven.

3.3.1 Overige overwegingen

Progressievrije periode

Bij voldoende vertrouwen in OS, in dit geval een redelijk vertrouwen op basis van GRADE in het effect op OS, is er geen noodzaak een surrogaat eindpunt zoals PFS te beoordelen. PFS wordt daarom descriptief weergegeven. PFS-events werden vastgesteld middels onafhankelijke review. Ten tijde van de finale OS-analyse zijn er 293 PFS-events geweest, waarvan 133 PFS-events in de nivolumab-relatlimab-arm (63,6%) en 163 PFS-events in de nivolumab-arm (76,8%). Dit komt overeen met een HR van 0,68 (95% BI: 0,54 – 0,86; Figuur 4). De mediane PFS was 6,67 maanden in de nivolumab-relatlimab-arm en 2,96 maanden in de nivolumab-arm. Dit is een absolute winst van omgerekend 16,1 weken (3,17 maanden). Het effect op de PFS in patiënten met PD-L1-expressie <1% voldoet daarmee aan de klinische relevantiegrens van meer dan 16 weken én een relatief effect in de vorm van een HR < 0,70.

Figuur 4. Kaplan-Meier curve PFS-gegevens



Klinisch relevant effect op PFS vertaalt zich niet in klinisch relevant effect op OS

De meest recente resultaten van de RELATIVITY-047-studie laten geen statistisch significant noch klinisch relevant effect op de OS zien. De registratiehouder geeft aan dat de studie niet gepowered is om een effect te vinden in de subgroep van patiënten met PD-L1 < 1%. Dit is inderdaad een onzekerheid. In de GRADE-beoordeling is onder andere hiervoor afgewaardeerd. Ter verificatie heeft het Zorginstituut daarnaast gekeken naar het effect in de ITT-populatie. Het effect op de OS bedroeg hier HR 0,80 (95% BI 0,64 – 1,01) bij een mediane follow-up duur van 25,3 maanden. Het effect is hier tevens niet klinisch relevant, terwijl hier wel sprake zou moeten zijn van voldoende power (347 OS events van de 300 beoogde OS events). De power heeft daarnaast voornamelijk invloed op de onzekerheid, hetgeen gerepresenteerd wordt in de breedte van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen en niet zozeer op de puntschatter. De kans dat de puntschatter bij meer power verschuift van HR 0,83 naar onder de HR < 0,70 lijkt niet groot.

Een ander mogelijke verklaring waardoor geen effect wordt gevonden is cross-over. Patiënten van de controlearm krijgen dan bijvoorbeeld na progressie alsnog de (effectievere) interventiearm toebedeeld, met als gevolg dat het effect op OS kan worden gemaskeerd. In het CSR staan de percentages en het type vervolgbehandelingen vermeld. De data laten zien dat een vergelijkbaar percentage van patiënten een vervolgbehandeling kreeg (45,9% versus 46,2% voor respectievelijk nivolumab-relatlimab en nivolumab monotherapie). De percentages verschilden tevens niet per type behandeling (radiotherapie, chirurgie, systemische therapie).

Binnen de systemische therapie kregen patiënten vooral PD1/CTLA4-remmers (nivolumab-
ipilimumab; 14,9% vs 18,4% in controlearm) en BRAF/MEK-remmers (13,8% vs 15,9% in
controlearm), met vergelijkbare percentages tussen beide armen. Het Zorginstituut ziet derhalve
geen aanleiding dat de effecten op OS door cross-over zijn gemaskeerd.

Het absolute effect voldoet aan de 16 weken die de cieBOM stelt terwijl het relatieve effect niet
voldoet (~10 maanden). De PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling zijn echter als volgt:
voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken én een
relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7. Het relatieve effect is niet
statistisch significant noch klinisch relevant volgens de PASKWIL-criteria van de cieBOM.

Daarnaast plaatst het Zorginstituut kanttekeningen bij het gevonden absolute effect:

- De betrouwbaarheidsintervallen overlappen, hetgeen betekent dat het verschil in OS
tussen beide groepen niet statistisch significant is.
- Bij een relatief lange overlevingsduur in de controlearm is het absolute effect al snel
groot terwijl de relatieve effectschatting niet overeenkomt met een klinisch relevant
verschil (HR < 0,70).
- Ook in de ITT-populatie, waarbij sprake was van voldoende power, overlappen de 95%-
betrouwbaarheidsintervallen van de absolute effecten (m.a.w. het gebrek aan
statistische power is niet de belangrijkste reden voor het geobserveerde effect).

Tezamen genomen lijkt nivolumab-relatlimab op basis van de huidige data niet te resulteren in
een klinisch relevant effect op de overleving (d.w.z. een HR < 0,70 én > 16 weken OS winst),
ondanks een klinisch relevant effect op PFS.

Vergelijkende behandeling

Volgens Nederlandse melanoombehandelaren is nivolumab-relatlimab een behandelalternatief
voor nivolumab of pembrolizumab monotherapie. In de studie is nivolumab-relatlimab direct
vergeleken met nivolumab monotherapie. Het Zorginstituut ziet geen toegevoegde waarde in het
indirect vergelijken met pembrolizumab. Nivolumab en pembrolizumab worden in de praktijk
door melanoombehandelaren als gelijkwaardig beschouwd. ^[21] Op basis van declaratiegegevens
blijkt dat nivolumab vaker wordt ingezet dan pembrolizumab. Tot slot zal een indirecte
vergelijking met pembrolizumab niet meer zekerheid geven over het relatieve effectiviteit van
nivolumab-relatlimab t.o.v. anti-PD-1 monotherapie.

Subgroep PD-L1-expressie < 1%

De registratiehouder heeft een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderd melanoom
ongeacht de PD-L1-expressie. Het label is uiteindelijk ingeperkt tot patiënten met een PD-L1-
expressie < 1% doordat patiënten met een PD-L1-expressie ≥ 1% reeds relatief goed reageren
op nivolumab monotherapie en relatlimab weinig toegevoegde waarde had in termen van
effectiviteit (gebaseerd op PFS-gegevens). Patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1%
reageerden daarentegen slecht op nivolumab monotherapie. Het merendeel van de patiënten
had progressie nog voor de eerste scan bij 12 weken. Voor deze patiënten concludeerde het EMA
dat er sprake was van een 'beneficial effect' van de combinatietherapie nivolumab-relatlimab
t.o.v. nivolumab. ^[4] Doordat PD-L1-expressie gebruikt werd als stratificatiefactor bij
randomisatie lijkt de randomisatie intact gebleven. De baselinekarakteristieken van de PD-L1-
subgroep < 1% komen goed overeen met de ITT-populatie (Bijlage 5). Daarnaast was de
subgroepanalyse vooraf gespecificeerd in het studieprotocol en betrof het de meerderheid van
de studiepopulatie (59%). Een nadeel is dat de powerberekening niet uitgevoerd is om een
effect te vinden in deze subgroep. Zoals hierboven beschreven voldoet het relatieve effect op de
OS in de ITT-populatie ook niet aan de klinische relevantiegrenzen van de cieBOM, terwijl daar
wel voldoende power voor is. Met andere woorden, als er een effect op OS was, zo dit moeten
worden opgemerkt in de ITT-populatie. Tegelijkertijd kan er een biologische rationale zijn,
waardoor de patiënten met een PD-L1-expressie < 1% een langere overleving hebben op
nivolumab-relatlimab dan de patiënten met een PD-L1-expressie ≥ 1%. Het effect zou dan
verdund kunnen worden door de samenvoeging van beide groepen in de ITT-analyse. Echter, de
2-jaars follow-up data laten zien dat de patiënten met een PD-L1-expressie ≥ 1% een
vergelijkbaar effect op OS hebben als de patiënten met een PD-L1-expressie < 1%

(respectievelijk, HR 0,82 [95% BI 0,56 – 1,05] en HR 0,83 [95% BI 0,63 – 1,08]). De ITT-populatie lijkt derhalve geschikt om te testen of het gebrek aan power de belangrijkste oorzaak is voor het uitblijven van een klinisch relevant effect op de overleving.

Testen op PD-L1-expressie

Op dit moment wordt de PD-L1-expressie nog niet standaard bepaald bij patiënten met gevorderd melanoom, aangezien er voor de huidige immunotherapieën en de BRAF/MEK-remmers op dit moment geen PD-L1-bepaling nodig is. Om voor behandeling met nivolumab-relatlimab in aanmerking te komen zal dus bij alle patiënten voorafgaand aan de start van de behandeling de PD-L1-expressie bepaald moeten worden. Volgens de WIN-O kan dit relatief makkelijk en betrouwbaar worden getest. De vergoeding moet nog worden ingeregeld. Voor patiënten waarbij de PD-L1-expressie $\geq 1\%$ of niet meetbaar is, is nivolumab-relatlimab geen behandeloptie.

Externe validiteit

Ruim een-derde van de gescreende patiënten werd niet geïnccludeerd in de studie, omdat zij niet (meer) voldeden aan de inclusiecriteria (465 van de 1281). Een van de redenen waardoor patiënten niet meer voldeden, was het niet kunnen meten van de PD-L1-status. Het is niet gerapporteerd hoeveel patiënten dit waren. Of het niet kunnen meten van de PD-L1-status gerelateerd is aan bijvoorbeeld de prognose en daarmee een bepaald type patiënt uitsluit, is niet waarschijnlijk. In een meta-analyse bij 1.062 melanoompatiënten bleek de PD-L1-expressie niet gerelateerd te zijn aan een slechtere prognose. [22]

Nivolumab-relatlimab zal in Nederland een plaats krijgen voor patiënten met een BRAF-wildtype melanoom of BRAF-gemuteerd melanoom die in aanmerking komen voor behandeling met immunotherapie (i.e. geen snelle progressie of hersenmetastasen met corticosteroïd gebruik die de inzet van BRAF/MEK inhibitie noodzakelijk maken):

- met een normaal LDH en zonder verdere specifieke risicofactoren;
- met negatieve risicofactoren zoals verhoogd LDH, hoge tumorload en/of asymptomatische hersenmetastasen zonder corticosteroïd gebruik, voor wie de toxiciteit van nivolumab plus ipilimumab naar verwachting te risicovol is (oftewel, niet fit genoeg).

In hoeverre de RELATIVITY-047-studie hierop aansluit is niet geheel duidelijk. Zo is het niet duidelijk uit de in- en exclusiecriteria op te maken of patiënten snelle progressie hadden. Negatieve risicofactoren waren ook aanwezig in de studiepopulatie. Zo had ongeveer 10% een verhoogd LDH ($> 2 \times$ ULN). Deze patiënten zouden in Nederland met het effectievere maar toxischere nivolumab-ipilimumab worden behandeld, mits ze fit genoeg zijn. In de studie was een relatief fitte populatie geïnccludeerd. Zo had 66% van de patiënten een ECOG-score van 0. In de RELATIVITY-047 studie kregen patiënten na progressie (het toxischere) nivolumab-ipilimumab. De kans is groot dat in de praktijk een minder fitte populatie in aanmerking komt voor nivolumab-relatlimab hetgeen de effectiviteit kan verminderen. Aangezien dit om een klein percentage zal gaan, is hier niet extra voor afgewaardeerd.

Extrapolatie naar adolescenten van 12 jaar en ouder

In de studie zijn geen patiënten met een leeftijd tussen de 12 en 20 jaar geïnccludeerd. Gegeven de vergelijkbaarheid in histologie, genetische achtergrond, behandeling en prognose van gevorderd melanoom in volwassenen en adolescenten, en gebaseerd op de farmacokinetiek simulatiestudies, heeft het EMA ingestemd met de extrapolatie van de gegevens van volwassenen naar adolescenten. Nivolumab-relatlimab is derhalve geregistreerd voor patiënten vanaf 12 jaar, conform de andere immunotherapieën bij melanoom. [4]

3.4 Ongunstige effecten

De veiligheid van nivolumab in combinatie met relatlimab is beoordeeld bij 355 patiënten met gevorderd (niet-operabel of gemetastaseerd) melanoom. De bijwerkingen zijn niet apart gerapporteerd voor de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie $< 1\%$. Bijwerkingen die gemeld werden in de dataset van patiënten die zijn behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, met een mediane follow-up duur van 19,94 maanden.

Nivolumab in combinatie met relatlimab gaat gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2: Ongunstige effecten van nivolumab-relatlimab vergeleken met nivolumab monotherapie bij patiënten met gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%

	nivolumab-relatlimab (n=355)	nivolumab monotherapie (n=359)
meest frequent (>10%)	urinewegsinfectie, anemie, lymfopenie, neutropenie, leukopenie, hypothyreoïdie, verminderde eetlust, hoofdpijn, dyspneu, hoesten, diarree, braken, nausea, buikpijn, constipatie, rash, vitiligo, pruritus, skeletspierstelselpijn, artralgie, vermoeidheid, pyrexie, verhoogd ASAT, verhoogd ALAT, hyponatriëmie, verhoogd creatinine, verhoogde alkalische fosfatase, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, hypokaliëmie	lymfopenie, neutropenie, leukopenie, hypothyreoïdie, hoofdpijn, dyspneu, hoesten, diarree, braken, nausea, buikpijn, constipatie, rash, vitiligo, pruritus, skeletspierstelselpijn, artralgie, vermoeidheid, pyrexie, verhoogd ASAT, verhoogd ALAT, hyponatriëmie, verhoogd creatinine, verhoogde alkalische fosfatase, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, hypokaliëmie
ernstig (graad 3 of meer)	anemie, artralgie, rugpijn, vermoeidheid, diarree, hoofdpijn, misselijkheid, uitslag, verminderde eetlust, hoesten, constipatie, urinewegsinfectie	anemie, artralgie, rugpijn, vermoeidheid, diarree, hoofdpijn, uitslag, verminderde eetlust, pyrexie, urinewegsinfectie

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE)

In de subgroep van patiënten met PD-L1-expressie < 1% hadden 30 patiënten van de 209 patiënten (14,4%) van de patiënten in de nivolumab-relatlimab arm interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE) versus 16 van de 212 patiënten (7,5%) in de nivolumab arm. Het post-hoc berekende relatief risico (RR) is 1,92 (95% BI 1,07 – 3,38). Gelet op de MID van 1,25 is de puntschatter klinisch relevant. Er is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (95%-BI doorkruist de klinische relevantiegrens van RR 1,25).

Gradeconclusie: nivolumab-relatlimab resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van nivolumab monotherapie.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling met nivolumab-relatlimab of nivolumab staakte vanwege ongunstige effecten was substantieel hoger in de nivolumab-relatlimab-arm (28 patiënten [13,4%]) dan in de nivolumab-arm (8 patiënten [3,8%]). Patiënten in de nivolumab-relatlimab-arm stakten 3,5 keer vaker de behandeling vanwege ongunstige effecten dan patiënten in de nivolumab-arm (post-hoc RR 3,55 [95% BI 1,66 – 7,61]). Gelet op de MID van 1,25 is de puntschatter klinisch relevant.

De voornaamste ongunstige effecten die leidden tot staken in $\geq 1\%$ van de patiënten waren bij nivolumab-relatlimab pneumonitis en myocarditis. Bij nivolumab was er geen ongunstig effect dat in meer dan 1% van de patiënten zorgde voor het staken van de behandeling.

Gradeconclusie: nivolumab-relatlimab toegevoegd aan de standaardbehandeling resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten ten opzichte van nivolumab monotherapie.

3.5 Ervaring

De ervaring met nivolumab-relatlimab is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met nivolumab-relatlimab vergeleken met nivolumab monotherapie

	<i>nivolumab-relatlimab</i>	<i>nivolumab monotherapie</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2022)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (2015)
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Geen.

Specifieke groepen

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab-relatlimab en nivolumab bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er is geen aanpassing van de dosis nivolumab-relatlimab of nivolumab nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar). Voor nivolumab-relatlimab is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte en matige nier- en leverfunctiestoornissen. Voor patiënten met ernstige nier- en leverfunctiestoornissen onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Voor nivolumab is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte nier- en leverfunctiestoornissen en matige nierfunctiestoornissen en zijn voor patiënten met matige leverfunctiestoornissen en ernstige nier- en leverfunctiestoornissen onvoldoende gegevens beschikbaar.

Interacties

Geen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Beoordeling van PD-L1-status: bij het beoordelen van de tumor-PD-L1-status is het van belang een goed gevalideerde en solide methodologie te gebruiken.

Immuungerelateerde bijwerkingen: zowel behandeling met nivolumab-relatlimab als behandeling met nivolumab is geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. Met de juiste medische behandeling, waaronder het starten van corticosteroiden en aanpassingen in de behandeling, herstelden de immuungerelateerde bijwerkingen in de meeste gevallen. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (tot ten minste 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking van nivolumab-relatlimab of nivolumab op ieder moment tijdens of na staken van de behandeling kan optreden. Behandeling met nivolumab-relatlimab of nivolumab mag niet worden hervat zolang immunosuppressieve doses corticosteroiden of andere immunosuppressiva worden gegeven. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, kunnen profylactische antibiotica worden gebruikt. Het gebruik van nivolumab-relatlimab of nivolumab moet permanent worden gestaakt in geval van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen die opnieuw optreden en bij iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking.

Infuusreacties: ernstige infuusreacties zijn gemeld in klinische onderzoeken met nivolumab-relatlimab en nivolumab. Bij ernstige of levensbedreigende infuusreacties moet de behandeling worden gestaakt. Bij lichte of matige infuusreacties kan de toediening worden voortgezet onder nauwlettende controle en met preventieve behandeling volgens lokale behandelrichtlijnen voor profylaxe van infuusreacties.

Schildklierafwijkingen: controleer bij aanvang van en periodiek tijdens de behandeling met nivolumab-relatlimab en nivolumab de schildklierfunctie. Bij symptomatische hypothyroïdie de behandeling onderbreken en hormonale substitutietherapie starten. Bij symptomatische hyperthyroïdie het gebruik b achterwege laten en indien nodig antithyroïde medicatie starten. Staak nivolumab-relatlimab of nivolumab definitief bij een levensbedreigend karakter van de schildklierstoornis.

Afstoting van transplantaat is gemeld bij PD-1-remmers; weeg bij dergelijke patiënten zorgvuldig het voordeel van de therapie tegen het verwachte voordeel van de therapie.

Hemofagocyttaire lymfocytose is gemeld met nivolumab als monotherapie, nivolumab in combinatie met relatlimab en nivolumab in combinatie met andere middelen, met een fataal voorval dat is gemeld met nivolumab in combinatie met relatlimab. Voorzichtigheid is geboden wanneer nivolumab wordt toegediend in combinatie met relatlimab.

Bij patiënten die zijn behandeld met nivolumab voor of na allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT), is zich snel ontwikkelende en ernstige graft-versus-host-ziekte (GVHD) gemeld, soms met fatale afloop. De behandeling met nivolumab in combinatie met relatlimab kan het risico op ernstige GVHD en overlijden verhogen bij patiënten die eerdere allogene HSCT hebben ondergaan, voornamelijk bij een medische voorgeschiedenis van GVHD.

Overig

De toepasbaarheid van nivolumab-relatlimab is beperkt tot patiënten met een tumor-PD-L1-expressie < 1%. Nivolumab en pembrolizumab zijn toepasbaar als eerstelijns behandeling van het gevorderd melanoom ongeacht PD-L1-expressie.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van nivolumab-relatlimab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van nivolumab-relatlimab vergeleken met nivolumab monotherapie

	<i>nivolumab-relatlimab</i>	<i>nivolumab monotherapie</i>
Toedieningswijze	intraveneus	intraveneus
Toedieningsfrequentie	elke 4 weken toegediend gedurende 30 minuten	elke 2 weken toegediend gedurende 30 minuten óf elke 4 weken toegediend gedurende 60 minuten

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Op basis van de resultaten van de gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, fase II/III RELATIVITY-047-studie zijn er geen aanwijzingen dat nivolumab-relatlimab resulteert in een klinisch relevante langere overleving dan nivolumab monotherapie bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%. Bij een mediane follow-up duur van ~25,3 maanden was de mediane algehele overleving in de nivolumab-relatlimab-arm 37,1 maanden (95% BI 24,3 – niet bereikt). In de nivolumab-arm was de mediane algehele overleving 27,0 maanden (95% BI 18,7 – 42,6). Het relatieve effect op de algehele overleving bedroeg HR 0,83 (95% BI 0,63 – 1,08). Dit effect is niet statistisch significant en voldoet niet aan de klinisch relevantiegrenzen van de cieBOM (HR < 0,70). Het absolute effect voldoet aan de 16 weken die de cieBOM stelt, namelijk meer dan 10 maanden. De kwaliteit van leven van patiënten met een tumor-PD-L1-expressie < 1% die behandeld zijn met nivolumab-relatlimab verschilt niet klinisch relevant van patiënten die behandeld zijn met nivolumab. De behandeling met nivolumab-relatlimab resulteerde in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling (RR 1,90 [95% BI 1,07 – 3,38]) en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten (RR 3,55 [95% BI 1,66 – 7,61]) t.o.v. nivolumab.

Het Zorginstituut baseert haar beoordeling op gegevens met een langere follow-up duur dan de cieBOM en het EMA. Waar de cieBOM en de EMA hun beoordeling op de PFS baseerden, baseert het Zorginstituut zich op de OS. De mediane OS is bereikt in deze nieuwere data. Bij voldoende vertrouwen in OS, in dit geval een redelijk vertrouwen op basis van GRADE in het effect op OS, is er geen noodzaak een surrogaateindpunt zoals PFS te beoordelen.

Een klinisch relevant effect op de PFS lijkt zich niet te vertalen in een klinisch relevant effect op de OS. Mogelijke oorzaken hiervoor kunnen zijn een gebrek aan statistische power en cross-over. Om het eerste punt te onderzoeken, heeft het Zorginstituut naar de ITT-populatie gekeken. Het effect op OS was tevens niet klinisch relevant in de ITT-populatie, terwijl hier wel sprake zou moeten zijn van voldoende power (347 OS events van de 300 beoogde OS events). De power heeft daarnaast voornamelijk invloed op de onzekerheid, hetgeen gerepresenteerd wordt in de breedte van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen en niet zozeer op de puntschatter. De kans dat de puntschatter bij meer power verschuift van HR 0,83 naar onder de HR < 0,70 lijkt niet groot.

Het Zorginstituut heeft ook naar mogelijke verschillen in vervolgbehandelingen gekeken. De data laten zien dat een vergelijkbaar percentage van patiënten een vervolgbehandeling kreeg en de type behandelingen ook niet substantieel verschilden tussen beide armen. Het Zorginstituut ziet derhalve geen aanleiding dat de effecten op OS door verschillen in vervolgbehandelingen zijn gemaskeerd.

Het absolute effect voldoet ruimschoots aan de 16 weken die de cieBOM stelt terwijl het relatieve effect niet voldoet. Met deze notie is het effect als geheel niet klinisch relevant, aangezien de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling stellen dat er een absoluut effect moet zijn van meer dan 16 weken EN een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7. Daarnaast overlapt de betrouwbaarheidsintervallen (geen statistisch significant verschil) en hangt het absolute effect af van het achtergrondrisico. Bij een relatief lange overlevingsduur in de controlearm is het absolute effect al snel groot terwijl de relatieve effectschatting niet overeenkomt met een klinisch relevant verschil (d.w.z. HR < 0,70).

De klinisch relevante verlenging van de progressievrije periode vertaalt zich tevens niet in een klinische relevante verbetering op de kwaliteit van leven. Hierbij moet worden opgemerkt dat de kwaliteit van leven van de studiepopulatie al zeer goed was. Het merendeel van de patiënten

had een ECOG score van 0. Derhalve is het vrijwel niet haalbaar om de kwaliteit van leven klinisch relevant te verbeteren. Het feit dat kwaliteit van leven niet klinisch relevant verschilde tussen beide behandelarmen ondanks de klinisch relevante toename in toxiciteit, is gunstig, maar niet voldoende om een meerwaarde op te baseren.

Een belangrijk gegeven is dat het hier gaat om een combinatiebehandeling van twee producten waarbij vergeleken is met één van deze producten. Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling (nieuw + standaardbehandeling), moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval niet voldoende.

Tezamen genomen resulteert nivolumab-relatlimab niet in een klinisch relevant langere overleving of een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. De toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege deze bijwerkingen nam wel klinisch relevant toe. Bij gebrek aan een klinische relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

4.2 Eindconclusie

Nivolumab-relatlimab heeft geen aantoonbare meerwaarde ten opzichte van nivolumab monotherapie en voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2024 met de volgende zoektermen:

Pubmed

(nivolumab OR pembrolizumab) AND relatlimab AND melanoma
(filters: clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review)

Cochrane

(nivolumab OR pembrolizumab) AND relatlimab AND melanoma

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
RELATIVITY-047 Long et al. (2023) ^[18]	Fase 2/3, gerandomiseerd, dubbelblind, multi-centrum F/U-duur: 19,3 maanden in ITT-populatie en 17,8 maanden in subgroep met tumorcel-PD-L1-expressie < 1%	714, waarvan 421 met tumorcel-PD-L1-expressie < 1%	Patiënten ≥ 12 jaar met onbehandeld, histologisch bevestigd melanoom stadium III (inoperabel) of stadium IV volgens AJCC 8 ^e editie. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1, ECOG PS 0 of 1 en expressie van LAG-3 en PD-L1 evalueerbaar in tumorweefsel. Belangrijkste exclusiecriteria: actieve hersenmetastasen of leptomenigeale metastasen	Nivolumab 480 mg-relatlimab 160 mg elke 4 weken (n=355, waarvan n=209 met tumorcel-PD-L1-expressie < 1%). Nivolumab 480 mg elke 4 weken (n=359, waarvan n=212 met tumorcel-PD-L1-expressie < 1%).	Primair: PFS (BICR o.b.v. RECIST 1.1). Secundair: OS, ORR (BICR) Exploratieve eindpunten: PFS, OS, ORR in vooraf gespecificeerde subgroepen o.b.v. LAG-3 en PD-L1 expressie. Kwaliteit van leven: FACT-M en EQ-5D-3L	Label post-hoc ingeperkt naar PD-L1-expressie < 1%

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Schadendorf, 2023	Kwaliteit van leven-resultaten van de ITT populatie (ongeacht PD-L1-status)
Lipson, 2023	Veiligheidsresultaten RELATIVITY-047-studie
Tawbi, 2022	Resultaten RELATIVITY-047-studie van eerdere data cut-off (mediane F/U-duur: 13,2 maanden)
Tawbi, 2022	Subgroepanalyse RELATIVITY-047-studie
Hodi, 2022	ORR-resultaten RELATIVITY-047-studie

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken nivolumab-relatlimab (Opdualag®)
EMA / CBG	2022	European Public Assessment Report (EPAR) nivolumab-relatlimab (Opdualag®)
ESMO	2019	Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Long (2023)	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Bijlage 6: Overzicht resultaten ITT en subgroep RELATIVITY-047

	DBL 09/03/2021 Tawbi <i>et al.</i> 2022 (F/U 13,2 maanden)		DBL 28/10/2021 Long <i>et al.</i> 2023 en SmPC (F/U 19,3 maanden)		DBL 27/10/2022 (CSR addendum 02) 2-jaars follow-up/25,3 maanden	
ITT-populatie	Nivolumab- relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)	Nivolumab- relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)	Nivolumab- relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)
PFS BICR (primaair eindpunt)						
Mediane PFS, mnd (95% BI)	10,1 (6,4-15,7)	4,6 (3,4-5,6)	10,2 (6,5-14,8)	4,6 (3,5-6,4)	10,18 (6,51-14,75)	4,63 (3,48-6,44)
Hazard ratio (95% BI)	0,75 (0,62-0,92)		0,78 (0,64-0,94)		0,81 (0,67- 0,97)	
OS (secundair eindpunt)						
Mediane OS, mnd (95% BI)	Niet gerapporteerd		NR (34,2-NR)	34,1 (25,2-NR)	NR (31,54-NR)	33,18 (25,23-45,77)
Hazard ratio (95% BI)			0,80 (0,64-1,01)		0,82 (0,67-1,02)	
Subgroep PD-L1- expressie < 1%	Nivolumab- relatlimab (n=209)	Nivolumab (n=212)	Nivolumab- relatlimab (n=209)	Nivolumab (n=212)	Nivolumab- relatlimab (n=209)	Nivolumab (n=212)
PFS BICR (primaair eindpunt)						
Mediane PFS, mnd (95% BI)	6,4 (4,6-11,8)	2,9 (2,8-4,5)	6,7 (4,7-12,0)	3,0 (2,8-4,5)	6,67 (4,63-11,99)	2,96 (2,79-4,50)
Hazard ratio (95% BI)	0,66 (0,51-0,84)		0,68 (0,53-0,86)		0,68 (0,54-0,86)	
OS (secundair eindpunt)						
Mediane OS, mnd (95% BI)	Niet gerapporteerd		NR (27,4-NR)	27,0 (17,1-NR)	37,06 (24,31-NR)	27,04 (18,73-42,55)
Hazard ratio (95% BI)			0,78 (0,59-1,04)		0,83 (0,63-1,08)	

Bijlage 7: Baseline tabel

	ITT-populatie			Patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie < 1% (op basis van het clinical study report)		
	Nivolumab-relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)	Totaal (n=714)	Nivolumab- relatlimab (n=209)	Nivolumab (n=212)	Totaal (n=421)
Leeftijd, jaren						
- Gemiddeld	61,2	61,2	61,2	60,7	61,0	60,8
- Mediaan (range)	63,0 (20-94)	62,0 (21-90)	63,0 (20-94)	62,0 (20-94)	63,0 (26-90)	63,0 (20-94)
Leeftijdscategorieën, n (%)						
- ≥ 12 en < 18	0	0	0	0	0	0
- ≥ 18 en < 65	187 (52,7%)	196 (54,6%)	383 (53,6%)	113 (54,1%)	113 (53,3%)	226 (53,7%)
- ≥ 65 en < 75	102 (28,7%)	103 (28,7%)	205 (28,7%)	53 (25,4%)	65 (30,7%)	118 (28,0%)
- ≥ 75 en < 85	60 (16,9%)	53 (14,8%)	113 (15,8%)	37 (17,7%)	30 (14,2%)	67 (15,9%)
- ≥ 85	6 (1,7%)	7 (1,9%)	13 (1,8%)	6 (2,9%)	4 (1,9%)	10 (2,4%)
Geslacht, n (%)						
- Man	210 (59,2%)	206 (57,4%)	416 (58,3%)	118 (56,5%)	122 (57,5%)	240 (57,0%)
- Vrouw	145 (40,8%)	153 (42,6%)	298 (41,7%)	91 (43,5%)	90 (42,5%)	181 (43,0%)
Regio, n (%)						
- VS/Canada	45 (12,7%)	34 (9,5%)	79 (11,1%)	21 (10,0%)	20 (9,4%)	41 (9,7%)
- Europa	174 (49,0%)	190 (52,9%)	364 (51,0%)	107 (51,2%)	110 (51,9%)	217 (51,5%)
- Centraal/Zuid-Amerika	104 (29,3%)	106 (29,5%)	210 (29,4%)	65 (31,1%)	66 (31,1%)	131 (31,1%)
- Australië/Nieuw Zeeland	32 (9,0%)	29 (8,1%)	61 (8,5%)	16 (7,7%)	16 (7,5%)	32 (7,6%)
Tijds sinds melanoom diagnose, mediaan (min-max)	1,21 (0,1-42,9)	1,31 (0,0-34,1)	1,26 (0,0-42,9)	1,25 (0,1-31,8)	1,31 (0,0-34,1)	1,29 (0,0-34,1)
Melanoom subtype, n (%)						
- Cutaan acraal	41 (11,5%)	41 (11,4%)	82 (11,5%)	28 (13,4%)	29 (13,7%)	57 (13,5%)
- Cutaan, niet-acraal	249 (70,1%)	254 (70,8%)	503 (70,4%)	136 (65,1%)	146 (68,9%)	282 (67,0%)
- Mucosaal	23 (6,5%)	28 (7,8%)	51 (7,1%)	18 (8,6%)	20 (9,4%)	38 (9,0%)
- Anders	42 (11,8%)	36 (10,0%)	78 (10,9%)	27 (12,9%)	17 (8,0%)	44 (10,5%)
AJCC 8^e editie stadium, n (%)						
- Inoperabel stadium III	35 (9,9%)	23 (6,4%)	58 (8,1%)	22 (10,5%)	11 (5,2%)	33 (7,8%)
- Gemetastaseerd, stadium IV	320 (90,1%)	335 (93,3%)	655 (91,7%)	187 (89,5%)	200 (94,3%)	387 (91,9%)
- Onbekend/niet gerapporteerd	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)	0	1 (0,5%)	1 (0,2%)

AJCC M-stadium, n (%)						
- M0	35 (9,9%)	23 (6,4%)	58 (8,1%)	22 (10,5%)	11 (5,2%)	33 (7,8%)
- M1a	77 (21,7%)	107 (29,8%)	184 (25,8%)	48 (23,0%)	57 (26,9%)	105 (24,9%)
- M1b	85 (23,9%)	88 (24,5%)	173 (24,2%)	44 (21,1%)	51 (24,1%)	95 (22,6%)
- M1c	151 (42,5%)	127 (35,4%)	278 (38,9%)	91 (43,5%)	84 (39,6%)	175 (41,6%)
- M1d	6 (1,7%)	11 (3,1%)	17 (2,4%)	2 (1,0%)	6 (2,8%)	8 (1,9%)
ECOG PS, n (%)						
- 0	236 (66,5%)	242 (67,4%)	478 (66,9%)	137 (65,6%)	142 (67,0%)	279 (66,3%)
- 1	119 (33,5%)	117 (32,6%)	236 (33,1%)	72 (34,4%)	70 (33,0%)	142 (33,7%)
LDH, n (%)						
- ≤ ULN	224 (63,1%)	231 (64,3%)	455 (63,7%)	131 (62,7%)	128 (60,4%)	259 (61,5%)
- > ULN	130 (36,6%)	128 (35,7%)	258 (36,1%)	77 (36,8%)	84 (39,6%)	161 (38,2%)
- > 2 x ULN	32 (9,0%)	31 (8,6%)	63 (8,8%)	21 (10,0%)	22 (10,4%)	43 (10,2%)
- Niet gerapporteerd	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)	1 (0,5%)	0	1 (0,2%)
Mediane tumorload, mm (range)	59,0 (10-317)	54,5 (10-548)	NR	NR	NR	NR
Locaties met ≥ 1 laesie, n (%)						
- 1	127 (35,8%)	158 (44,0%)	285 (39,9%)	NR	NR	NR
- 2	111 (31,3%)	102 (28,4%)	213 (29,8%)			
- ≥ 3	112 (31,5%)	87 (24,2%)	199 (27,9%)			
Voorgeschiedenis van hersenmetastasen						
- Ja	6 (1,7%)	13 (3,6%)	19 (2,7%)	2 (1,0%)	7 (3,3%)	9 (2,1%)
- Nee	349 (98,3%)	346 (96,4%)	695 (97,3%)	207(99,0%)	205 (96,7%)	412 (97,9%)
Stratificatiefactoren, n (%)						
- LAG-3-expressie ≥ 1%	268 (75,5%)	269 (74,9%)	537 (75,2%)	134 (64,1%)	129 (60,8%)	263 (62,5%)
- LAG-3-expressie < 1%	87 (24,5%)	90 (25,1%)	177 (24,8%)	75 (35,9%)	83 (39,2%)	158 (37,5%)
- PD-L1-expressie ≥ 1%	146 (41,1%)	147 (40,9%)	293 (41,0%)	0	0	0
- PD-L1-expressie < 1%	209 (58,9%)	212 (59,1%)	421 (59,0%)	209 (100%)	212 (100%)	421 (100%)
- Geen BRAF-mutaties	219 (61,7%)	220 (61,3%)	439 (61,5%)	128 (61,2%)	133 (62,7%)	261 (62,0%)
- Wel BRAF-mutaties	136 (38,3%)	139 (38,7%)	275 (38,5%)	81 (38,8%)	79 (37,3%)	160 (38,0%)
- M0, M1 en normaal LDH	232 (65,4%)	237 (66,0%)	469 (65,7%)	134 (64,1%)	133 (62,7%)	267 (63,4)
- M1 en verhoogd LDH	123 (34,6%)	122 (34,0%)	245 (34,3%)	75 (35,9%)	79 (37,3%)	154 (36,6%)

Bijlage 8: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking nivolumab-relatlimab versus nivolumab monotherapie bij gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	nivolumab-relatlimab	nivolumab monotherapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving (mediane F/U: 25,3 maanden in totale populatie; onbekend in subgroep; vastgesteld met: algehele overleving)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	209 aantal deelnemers	212 aantal deelnemers	HR 0.83 (0.63 tot 1.08)	62 minder per 1.000 (van 144 minder tot 27 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
							49,3%	54,2%				
Kwaliteit van leven (vastgesteld met: FACT-M; mediane F/U: 19,3 maanden in totale populatie; onbekend in subgroep)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	100/209	95/212	-2,707 (-6,217 tot 0,803) p=0,130	1,474 tov baseline versus 4,182 tov baseline	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Ernstige ongunstige effecten (SAE) gerelateerd aan de interventie (mediane F/U: 13,2 maanden in totale populatie; onbekend in subgroep)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	30/209 (14.4%)	16/212 (7.5%)	RR 1.90 (1.07 tot 3.38)	70 meer per 1.000 (van 5 meer tot 186 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	nivolumab-relatlimab	nivolumab monotherapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (mediane F/U: 13,2 maanden in totale populatie; onbekend in subgroep)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	28/209 (13.4%)	8/212 (3.8%)	RR 3.55 (1.66 tot 7.61)	170 meer per 1.000 (van 44 meer tot 442 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	--------------	---------------	----------------	--------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. De 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantie grens van HR 0,70. Verder is er geen powerberekening gedaan specifiek voor de subgroep met een PD-L1-expressie < 1%. Verder is de mediane follow-up duur korter dan de mediane OS in beide armen. Dit betekent dat de OS-schatting instabiel is en aan verandering onderhevig.
- b. Er geldt een MID van 5 punten. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist dit aan één zijde.
- c. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de MID van RR 1,25.

Literatuur

1. CHMP. SmPC Opdualag®. 2022.
2. KWF Kankerbestrijding Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Hoe herken je een melanoom? Geraadpleegd op 8 januari 2024 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/melanoom/algemeen/wat-is-een-melanoom-huidkanker#show-menu>.
3. IKNL. NKR Cijfers: Overleving melanoom 2015-2019. 2023. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via <https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/relatieve-overleving-per-jaren-na-diagnose?language=nl&viewerId=0ea8a952-9498-49d4-86b9-e7044071d8c0>.
4. CHMP. EPAR Opdualag®. 2022.
5. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3782-93.
6. IKNL. NKR Cijfer: Incidentie melanoom. 2023. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via <https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl&viewerId=c66f953a-eab0-4001-8eb8-fce420616ecb>.
7. IKNL. NKR Cijfers: Prevalentie melanoom. 2023. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/prevalentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=4ff8890b-db5b-447e-9563-18efc48af99a.
8. Huang J, Chan SC, Ko S, et al. Global Incidence, Mortality, Risk Factors and Trends of Melanoma: A Systematic Analysis of Registries. *American Journal of Clinical Dermatology* 2023; 24: 965-75.
9. Nederlandse Melanoom Werkgroep. Richtlijn melanoom. 2019. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via <https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/richtlijn-melanoom-2019.pdf>.
10. ESMO. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/fulltext#articleInformation](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/fulltext#articleInformation).
11. NVMO. Relatlimab en nivolumab als eerstelijnsbehandeling bij het irresectabel of gemetastaseerd melanoom. 2023. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via <https://www.nvmo.org/bom/relatlimab-en-nivolumab-als-eerstelijnsbehandeling-bij-het-irresectabel-of-gemetastaseerd-melanoom/?meta>.
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 1535-46.
13. IKNL. NKR Cijfers: Overleving. Geraadpleegd op via https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/relatieve-overleving-per-jaren-na-diagnose?language=nl_NL&viewerId=f4090f26-b605-4dbe-bce7-f782630d8250.
14. NVMO. PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling. 2023. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
15. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
17. Bharmal M, Nolte S, Henry-Szatkowski M, et al. Update on the psychometric properties and minimal important difference (MID) thresholds of the FACT-M questionnaire for use in treatment-naïve and previously treated patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18: 145.
18. Long GV, Hodi FS, Lipson EJ, et al. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evidence* 2023; 2: EVIDo2200239.
19. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2022; 386: 24-34.
20. Bristol Myers Squibb. Addendum 02 to the Primary Clinical Study Report for Study CA224047. 2023.
21. Advies Werkgroep Melanoom WIN-O. Plaatsbepaling WIN-O: behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016. 2016. Geraadpleegd op 8 januari 2024 via <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2016/februari/editie-1/plaatsbepaling-win-o-behandeling-van-het-gemetastaseerd-melanoom-anno-2016>.

22. Yang J, Dong M, Shui Y, et al. A pooled analysis of the prognostic value of PD-L1 in melanoma: evidence from 1062 patients. *Cancer Cell International* 2020; 20: 96.
23. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>.
24. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, et al. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *Journal of Clinical Epidemiology* 2022; 150: 216-24.