

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab/Relatlimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab/Relatlimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^c mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	▪ Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (kommt nur für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) - oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) - oder ▪ Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (kommt nur für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) - oder ▪ Nivolumab (Monotherapie) - oder ▪ Pembrolizumab (Monotherapie) - oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. c. Nach Angaben des G-BA sind davon Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, unterteilt der pU die Patientengruppe in 2 Fragestellungen: eine erwachsene und eine pädiatrische (ab 12 Jahren) Population. Weiterhin nennt der pU in seinem Dossier Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (für Patientinnen und Patienten mit Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B[BRAF]-V600-Mutation) nicht als Therapieoption für die pädiatrische Population.

Der pU wählt in seinem Dossier Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Da Nivolumab eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellt und der pU hierfür Evidenz vorlegt, bleibt die oben beschriebene Abweichung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Die Studie RELATIVITY-047 ist eine laufende doppelblinde Phase-2/3-Studie zum Vergleich von Nivolumab/Relatlimab mit Nivolumab. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Obwohl auch der Einschluss von Jugendlichen ab 12 Jahren erlaubt war, umfasst die Studienpopulation ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten.

In die Studie RELATIVITY-047 wurden insgesamt 714 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab (N = 355) oder Nivolumab (N = 359) zugeteilt. Eine Entblindung der Studie wurde im März 2022 nach Abschluss der konfirmatorischen Analysen durchgeführt.

Nivolumab/Relatlimab ist nur für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zugelassen, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % aufweisen. Die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten mit Nivolumab/Relatlimab erfolgte in der Studie RELATIVITY-047 weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit Nivolumab im Vergleichsarm erfolgte ebenfalls weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine Fortsetzung der Studienmedikation nach einer Krankheitsprogression war ebenfalls erlaubt, unter anderem wenn gemäß Prüferärztin / Prüferarzt weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und die Studienmedikation toleriert wurde.

Der primäre Endpunkt der Studie RELATIVITY-047 ist PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Nivolumab/Relatlimab ist nur für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zugelassen, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % aufweisen. Entsprechend der Zulassung umfasst die Fragestellung des G-BA ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 %. Der pU legt in seinem Dossier eine Teilpopulation

vor, die nur erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors von < 1 % einschließt. Diese umfasst 187 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 201 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung zur Bewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom herangezogen. Für Jugendliche ab 12 Jahren liegen keine Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird in der Studie RELATIVITY-047 als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich in der Studie RELATIVITY-047 ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse aller Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das hohe Verzerrungspotenzial auf verkürzte Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt ist. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt, da ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgte. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass aufgrund einer subjektiven Entscheidung zum Therapieabbruch bei einem Teil der Patientinnen und Patienten infolge der aufgehobenen Verblindung im März 2022 ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, reduziert. Aufgrund dessen sowie des hohen Verzerrungspotenzials der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen können auf Basis der vorliegenden Informationen aus der Studie RELATIVITY-047 für alle Endpunkte insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH) Frage 6 und Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D

Für die Endpunkte Aktivitätsbeeinträchtigung und Gesundheitszustand erhoben mit der Frage 6 des WPAI:GH und der EQ-5D VAS liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels FACT-M liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Leber und Gallenerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)

Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab. Jedoch können die hier eingehenden Ereignisse nicht eindeutig als Symptomatik oder Nebenwirkungen eingeordnet werden. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom positive und negative Effekte von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der positiven Seite ist maßgeblich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben. Des Weiteren finden sich einzelne positive und negative Effekte bei spezifischen schweren UEs. Zu beachten ist, dass (geeignete) Daten zu den patientenberichteten Endpunkten und den immunvermittelten UEs (SUEs und schweren UEs) fehlen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit PD-L1-Expression < 1 % einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Nivolumab/Relatlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^c mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	▪ Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (kommt nur für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) - oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) - oder ▪ Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (kommt nur für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) - oder ▪ Nivolumab (Monotherapie) - oder ▪ Pembrolizumab (Monotherapie) - oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	▪ Erwachsene: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^{d, e} ▪ Jugendliche ab 12 Jahren: Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.

b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst gemäß G-BA mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

c. Nach Angaben des G-BA sind davon Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

d. In die Studie RELATIVITY-047 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

e. Nur 8,2 % der vom pU vorgelegten Teilpopulation erhielt vor Studienbeginn eine systemische (neo-)adjuvante Therapie für das Melanom. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auch auf Patientinnen und Patienten mit vorheriger (neo-)adjuvanten Therapie übertragen werden können.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.