

Nivolumab/Relatlimab (Melanom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-65

Version: 1.0

Stand: 21.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2315

DOI: 10.60584/A26-65

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab/Relatlimab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.05.2026

Interne Projektnummer

A26-65

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-65>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab/Relatlimab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-65>.

Schlagwörter

Nivolumab, Relatlimab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT03470922

Keywords

Nivolumab, Relatlimab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT03470922

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Naß
- Annalena Dunkel
- Ulrich Grouven
- Jaqueline Krüger
- Christopher Kunigkeit
- Ana Liberman
- Torben Lütkehermölle
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nivolumab/Relatlimab ist für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand-1-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung

über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.32
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.32
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.35
I 4.3 Ergebnisse	I.37
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.43
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.43
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.45
I 6 Literatur	I.47
I Anhang A Suchstrategien	I.49
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.50
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.53
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.60

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab/Relatlimab	I.8
Tabelle 3: Nivolumab/Relatlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab/Relatlimab	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab.....	I.23
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.26
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab.....	I.31
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab.....	I.33
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab.....	I.36
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.38
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.39
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab.....	I.43
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relatlimab/Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.45
Tabelle 19: Nivolumab/Relatlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	I.46
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab ..	I.53
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.56

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:	
Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.57
Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich:	
Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab	I.58

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1:Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047	I.50
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (erstmalige bestätigte Verschlechterung), erhoben mit dem EQ-5D VAS, in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047	I.51
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (erstmalige bestätigte Verschlechterung), erhoben mit dem FACT-M, in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047	I.52

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
HR	Hazard Ratio
IMAE	immunvermittelte spezifische UEs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LAG-3	Lymphocyte-activation gene 3
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OESI	UEs von besonderem Interesse
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
Select UEs	spezifische UEs
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment: General Health

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 Prüffärztin / Prüfarzt 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie, gemäß der Darstellung in Tabelle 4, angepasst. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) beziehen sich hingegen auf die vom G-BA im Beratungsgespräch am 14.07.2022 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie [2]. Abweichend von der aktuellen 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 aktuellen 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab/Relatlimab (Stand zum 14.04.2026)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab/Relatlimab (letzte Suche am 14.04.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab/Relatlimab (letzte Suche am 14.04.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab/Relatlimab (letzte Suche am 14.04.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab/Relatlimab (letzte Suche am 15.06.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CA224047 (RELATIVITY-047 ^c)	ja	ja	nein	Ja [3]	ja [4-6]	ja [7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RELATIVITY-047	RCT, doppelblind ^b , parallel	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit fortgeschrittenem Melanom ^c (nicht resezierbar oder metastasiert ^d) - ohne vorherige systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung^e - ECOG-PS ≤ 1	Nivolumab/Relatlimab (N = 355) Nivolumab (N = 359) davon relevante Teilpopulation ^f : Nivolumab/Relatlimab (n = 187) Nivolumab (n = 201)	Screening: keine maximale Dauer Behandlung: bis Krankheitsprogression ^g , nicht akzeptabler Toxizität, Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende Nachbeobachtung ^h : endpunktspezifisch, bis max. 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden	114 Studienzentren in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA) 04/2018–laufend Datenschnitte: 07/2019ⁱ 03/2021^j 10/2021^k 10/2022^l 10/2023^l 10/2024^l 11/2025^{l, m}	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Die Verblindung wurde im März 2022 aufgehoben c. histologisch bestätigt gemäß AJCC 8. Auflage und messbar gemäß RECIST v1.1 d. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen waren ausgeschlossen. e. folgende vorangegangene (neo-)adjuvante Therapien zu Behandlung des Melanoms waren zulässig, wenn sich die damit assoziierten UEs zu Baseline aufgehoben oder stabilisiert haben: Anti-PD-1, Anti-CTLA-4, BRAF-Inhibitor oder MEK-Inhibitor-haltige Therapie (mindestens 6 Monate zwischen der letzten Dosis und dem Datum des Rezidivs), Interferon-Therapie (letzte Dosis mindestens 6 Wochen vor Randomisierung) f. Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression des Tumors < 1 % g. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation tolerierten, weiterhin einen klinischen Nutzen und einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen, war eine Fortsetzung der Therapie über den von der Prüferin / dem Prüfer festgestellten Progress hinaus gestattet. h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. i. präspezifizierte Interimsanalyse nach Erreichen von 150 PFS-Ereignissen oder nachdem ca. 400 Patientinnen und Patienten 12 Wochen nachbeobachtet wurden. Auf Basis der PFS-Interimsanalyse erfolgte die Entscheidung, ob die Studie in die Phase 3 übergeht (Randomisierung 300 weiterer Patientinnen und Patienten). j. präspezifizierte finale PFS-Analyse nach Erreichen von 365 PFS-Ereignissen und Interimsanalyse für das Gesamtüberleben k. präspezifizierte finale Analyse für das Gesamtüberleben nach Erreichen von ca. 300 Todesfällen l. jährliche Follow-up-Analyse m. von der EMA angefordert AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; DMC: Datenkontrollkomitee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: Europäischen Arzneimittel-Agentur; n: relevante Teilpopulation; MEK: Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Intervention	Vergleich
RELATIVITY-047	Nivolumab/Relatlimab i. v. alle 4 Wochen ▪ <u>Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg:</u> Nivolumab 480 mg + Relatlimab 160 mg ▪ <u>Jugendliche < 40 kg:</u> Nivolumab 6 mg/kg + Relatlimab 2 mg/kg Dosisanpassung: nicht erlaubt Dosisverzögerung: bei Auftreten von UEs, Veränderungen der Laborwerte oder zur Behandlung von Begleiterkrankungen bis 8 Wochen erlaubt^{a, b} nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 oder andere Medikamente, die die T-Zell Co-Stimulation oder andere Immune Checkpoint Signalwege adressieren^c ▪ LAG-3 gerichtete Wirkstoffe ▪ pflanzliche Präparate zur (unterstützenden) Behandlung der Krebserkrankung < 2 Wochen vor Randomisierung / Behandlung ▪ Lebendimpfstoffe < 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation erlaubte Begleitbehandlung ▪ Kortikosteroide mit minimaler systemischer Resorption in topischer, okulärer intraartikulärer, intranasaler und inhalativer Anwendung oder kurzzeitige Gabe (< 3 Wochen) zur Prophylaxe oder zur Behandlung von Nicht-Autoimmunerkrankungen ▪ Steroid-Ersatztherapien mit einer Dosis von > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ LAG-3 gerichtete Wirkstoffe ▪ Immunsuppressiva^d ▪ antineoplastische Therapien^e ▪ pflanzliche Präparate zur (unterstützenden) Behandlung der Krebserkrankung ▪ Lebendimpfstoffe bis 100 Tage nach der letzten Studiendosis	Nivolumab i. v. alle 4 Wochen ▪ <u>Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg:</u> Nivolumab 480 mg ▪ <u>Jugendliche < 40 kg:</u> Nivolumab 6 mg/kg
a. gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers b. Wiederaufnahme der Medikation nach Abschluss der Behandlung des UE (z. B. nach Ausschleichen der Kortikosteroide) oder einer Verabreichung von weniger als ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent. Bei einer Dosisverzögerung von > 8 Wochen muss vor Wiederaufnahme der Behandlung der klinische Monitor konsultiert werden. c. Ausnahme: Anti-PD1, anti-CTLA-4 oder Interferon in einer vorherigen (neo-)adjuvanten Therapie d. zur Behandlung von UEs erlaubt e. unter anderem Chemotherapien, Hormontherapien, Immuntherapien, extensive, nicht palliative Strahlentherapie oder Standard- bzw. Prüfpräparate zur Behandlung von bösartigen Tumoren PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death Ligand-1 / 2; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; LAG-3: Lymphocyte-activation gene 3; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

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. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance(ECOG-PS)-Status von 0 oder 1 aufweisen. Weiterhin wurden Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen ausgeschlossen.

Für den Studieneinschluss war die Bestimmung der PD-L1-Expression und der Lymphocyte-activation-gene-3(LAG-3)-Expression des Tumorgewebes notwendig. Das Tumorgewebe musste entweder innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss entnommen worden sein, sofern bis zum Studienbeginn keine Behandlung durchgeführt wurde, oder durch eine frische Biopsie vor Behandlungsbeginn entnommen werden. Die Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgte unter Verwendung des PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Immunhistochemie-Assays von Agilent. Die LAG-3 Expression wurde durch einen Immunhistochemie-Assay durchgeführt, der in Kooperation mit LabCorp entwickelt wurde [7]. Weiterhin musste der BRAF-V600-Mutationsstatus bekannt sein oder das Einverständnis der Patientinnen und Patienten für die Untersuchung des Mutationsstatus während des Screenings vorliegen.

Die Studie RELATIVITY-047 wurde als Phase 2 Studie begonnen und umfasste 425 Patientinnen und Patienten, die zufällig einer der beiden Behandlungen zugeteilt wurden. Nach dem Erreichen eines präspezifizierten Schwellenwerts für das Ergebnis des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der PFS-Interimsanalyse wurde die Studie als Phase 3 Studie fortgesetzt und 289 weitere Patientinnen und Patienten wurden randomisiert. Unter Berücksichtigung beider Phasen wurden insgesamt 714 Patientinnen und Patienten in die Studie RELATIVITY-047 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab (N = 355) oder Nivolumab (N = 359) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), LAG-3-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), BRAF-Mutationsstatus (V600-Mutation vs. V600-Wildtyp) und American-Joint-Committee-on-Cancer(AJCC)-Stadium (M0/M1 mit normalem Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert vs. M1 mit erhöhtem LDH-Wert). 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 [8]. Die Behandlung mit Nivolumab im Vergleichsarm erfolgte ebenfalls weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [9].

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.

Datenschnitte

Für die Studie RELATIVITY-047 liegen 7 Datenschnitte vor.

- 1. Datenschnitt (07/2019): präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Erreichen von 150 PFS-Ereignissen oder nachdem ca. 400 Patientinnen und Patienten 12 Wochen nachbeobachtet wurden.
- 2. Datenschnitt (03/2021): präspezifizierte finale PFS-Analyse nach Erreichen von 365 PFS-Ereignissen und Interimsanalyse für das Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt (10/2021): präspezifizierte finale Analyse für das Gesamtüberleben nach Erreichen von ca. 300 Todesfällen
- 4. Datenschnitt (10/2022): nicht präspezifizierte jährliche Follow-up-Analyse
- 5. Datenschnitt (10/2023): nicht präspezifizierte jährliche Follow-up-Analyse
- 6. Datenschnitt (10/2024): nicht präspezifizierte jährliche Follow-up-Analyse
- 7. Datenschnitt (11/2025): von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert (entspricht etwa dem Intervall der jährlichen Follow-up-Analyse)

Basierend auf den Ergebnissen der Studie RELATIVITY-047 erfolgte die Zulassung von Nivolumab/Relatlimab im Jahr 2022 durch die EMA. Nach der präspezifizierten finalen Analyse im Jahr 2021 wurden weitere, jährliche Follow-up-Analysen durchgeführt, deren Zeitpunkte

jedoch nicht präspezifiziert waren. Die EMA hat einen Datenschnitt zum Zeitpunkt von etwa 5 Jahren Nachbeobachtung gefordert (Daten zum Gesamtüberleben). Der pU hat einen Datenschnitt vorgelegt, welcher ca. 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten erfolgte. Dieser Datenschnitt (11/2025) wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
RELATIVITY-047	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder bis zum Studienende
Morbidität	
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	bis 100 Tage nach letzter Dosis ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung oder Lost to Follow-up ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-M	bis 100 Tage nach letzter Dosis; Subskala Melanomsymptome: bis zum Tod, Entzug der Einwilligung oder Lost to Follow-up ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 100 Tage nach letzter Dosis
a. Mit Protokolländerung 05 vom 16.04.2025 wurde die Erhebung des Fragebogens in der Studie eingestellt. FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health	

Die Beobachtung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte bis zum Tod, Entzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder bis zum Studienende.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Aktivitätsbeeinträchtigung, gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit Ausnahme der Subskala Melanomsymptome des Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma [FACT-M]) und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 100 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu

können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Die Endpunkte Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Melanomsymptome des FACT-M) wurden maximal bis zum Tod, Entzug der Einwilligung oder Lost to Follow-up erhoben. Die Erhebung dieser Endpunkte wurde spätestens mit der Protokolländerung 05 vom 16.04.2025 eingestellt. Daher ist die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Endpunkte Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur die Subskala Melanomsymptome des FACT-M) zwar ebenfalls im Vergleich zur Beobachtungszeit des Gesamtüberleben verkürzt, die geplante Beobachtung erfolgte jedoch über den Behandlungsabbruch hinaus.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (15)	61 (14)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	42 / 58
Abstammung, n (%)		
weiß	179 (96)	195 (97)
schwarz / afroamerikanisch	0 (0)	3 (2)
asiatisch	0 (0)	0 (0)
andere	3 (2)	2 (1)
nicht berichtet	5 (3)	1 (< 1)
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	121 (65)	136 (68)
1	66 (35)	65 (32)
Raucherstatus, n (%)		
gegenwärtig / ehemalig	63 (34)	76 (38)
nie	116 (62)	121 (60)
unbekannt/nicht berichtet	8 (4)	4 (2)
Krankheitsstadium ^a , n (%)		
Stadium III	21 (11)	10 (5)
Stadium IV	166 (89)	190 (95)
unbekannt / nicht berichtet	0 (0)	1 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
histologischer Typ, n (%)		
kutan-akral	23 (12)	26 (13)
kutan-nichtakral	122 (65)	139 (69)
mukosal	17 (9)	20 (10)
anderer	25 (13)	16 (8)
PD-L1-Expression gemäß CRF, n (%)		
< 1 %	187 (100)	201 (100)
≥ 1 %	0 (0)	0 (0)
LAG-3-Expression gemäß IRT, n (%)		
< 1 %	69 (37)	81 (40)
≥ 1 %	118 (63)	120 (60)
BRAF-Mutationsstatus gemäß IRT, n (%)		
BRAF-V600-Mutation	77 (41)	75 (37)
BRAF-V600-Wildtyp	110 (59)	126 (63)
AJCC-Stadium gemäß IRT, n (%)		
M0/M1any[0] ^b	123 (65,8)	125 (62,2)
M1any[1] ^c	64 (34,2)	76 (37,8)
TNM-Metastasen-Status, n (%)		
M0	21 (11)	10 (5)
M1	165 (88)	191 (95)
nicht berichtet	1 (< 1)	0 (0)
LDH-Serumspiegel, n (%)		
≤ ULN	120 (64)	121 (60)
> ULN bis 2 x ULN	48 (26)	60 (30)
> 2 x ULN	18 (10)	20 (10)
nicht berichtet	1 (< 1)	0 (0)
systemische Vortherapie, n (%)		
ja	19 (10)	14 (7)
adjuvante Therapie	18 (10)	12 (6)
neoadjuvante Therapie	1 (< 1)	1 (< 1)
unbekannt / andere	0 (0)	1 (< 1)
nein	168 (90)	187 (93)
Therapieabbruch, n (%) ^d	172 (92)	190 (95)
Studienabbruch, n (%) ^e	111 (59)	142 (71)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
a. Es wird davon ausgegangen, dass die Stadieneinteilung gemäß AJCC-Klassifikation vorgenommen wurde. b. mit normalem LDH-Wert c. mit erhöhtem LDH-Wert d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation): Krankheitsprogression (51 % vs. 65 %), Toxizität (20 % vs. 13 %), Patientenwunsch (11 % vs. 5 %). Alle randomisierten Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation haben die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 0 vs. Kontrollarm: 2). e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Lost-to-Follow-up (1 % vs. 4 %) und Widerruf der Einverständniserklärung (2 % vs. 2 %). Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 103 vs. Kontrollarm: 128). BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRT: Interactive Response Technology; LAG-3: Lymphocyte-activation gene 3; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; MO: keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; ULN: obere Grenze des Normbereiches; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind in der Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047 zwischen den Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 61 Jahre alt, mehrheitlich männlich (57 %) und hauptsächlich weißer Abstammung (96 %). Einen ECOG-PS von 0 wiesen 65 % vs. 68 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. Vergleichsarm auf. Die meisten Patientinnen und Patienten wiesen das Krankheitsstadium IV auf: im Interventionsarm mit 89 % und im Vergleichsarm mit 95 %. Bei ca. 61 % der Patientinnen und Patienten wurde eine erhöhte LAG-3-Expression und bei ca. 39 % eine BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe nachgewiesen. Eine systemische Vortherapie erhielten 10 % im Interventionsarm und 7 % im Vergleichsarm.

Im Verlauf der Studie brachen 92 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 95 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig ab. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren in beiden Studienarmen Krankheitsprogression (51 % vs. 65 %), Toxizität (20 % vs. 13 %) und Patientenwunsch (11 % vs. 5 %). Patientinnen und Patienten brachen die Studie im Interventionsarm seltener ab als im Vergleichsarm (59 % vs. 71 %). Die häufigsten Gründe für einen Studienabbruch (mit Ausnahme von Tod) waren in beiden Armen Lost to Follow-up (1 % vs. 4 %) und Widerruf der Einverständniserklärung (2 % vs. 2 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,5 [0,0; 84,1]	5,0 [0,0; 82,8]
Mittelwert (SD)	15,4 (20,7)	15,2 (20,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	37,0 [10,7; 79,7]	25,2 [9,1; 65,0]
Mittelwert (SD)	42,4 (32,0)	36,4 [30,5]
Morbidität		
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b		
Median [Q1; Q3]	26,2 [6,0; 70,3]	14,8 [4,4; 56,7]
Mittelwert (SD)	36,9 (31,8)	29,3 (29,0)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) ^b		
Median [Q1; Q3]	12,2 [4,9; 29,1]	8,4 [3,8; 26,0]
Mittelwert (SD)	19,9 (20,6)	18,6 (21,0)
Nebenwirkungen ^c		
Median [Q1; Q3]	8,0 [5,2; 24,0]	8,3 [5,2; 23,1]
Mittelwert (SD)	18,1 (20,3)	17,9 (20,3)
a. Zeit zwischen Randomisierung und Tod oder letzter Zeitpunkt für den bekannt war, dass der Patient bzw. die Patientin noch am Leben war. b. Zeit zwischen der Randomisierung und der letzten Erhebung des EQ-5D VAS oder des vollständigen FACT-M-Gesamtfragebogens. Der FACT-M-Gesamtfragebogen gilt als vollständig ausgefüllt, wenn zu allen Subskalen Angaben vorliegen. c. Zeit zwischen der Randomisierung und 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, letztem Zeitpunkt für den bekannt war, dass der Patient bzw. die Patientin noch am Leben war, oder dem Stichtag für die Datenerfassung FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation war mit 5,5 vs. 5,0 Monaten in beiden Studienarmen vergleichbar.

Die Erhebung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit 26,2 bzw. 12,2 Monaten länger als für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit 14,8 bzw. 8,4 Monaten. Die Angaben des pU zur Beobachtungsdauer der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht plausibel: Trotz gleicher geplanter Dauer der Nachbeobachtung (siehe Tabelle 8), ist die Beobachtungsdauer für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (insbesondere im Interventionsarm) länger als für die Nebenwirkungen. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass vom pU für den FACT-M nicht die Dauer der Erhebung des Gesamtfragebogens (Erhebung bis 100 Tage nach Studienmedikation, siehe Tabelle 8), sondern die Dauer der Erhebung der Subskala Melanomsymptome (Erhebung bis zum Tod, bzw. bis zur Einstellung der Erhebung am 16.04.2025, siehe Tabelle 8) angegeben wurde. Die geringere Beobachtungsdauer des Gesundheitszustands (Beobachtung bis zum Tod, bzw. bis zur Einstellung der Erhebung am 16.04.2025, siehe Tabelle 8) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens könnte neben der vorzeitigen Einstellung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zum 16.04.2025 auch durch die geringen Rücklaufquoten, insbesondere im späten Studienverlauf, bedingt sein (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1). Der pU macht dazu keine Angaben in seinem Dossier.

Die Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen war an die Behandlungsdauer gekoppelt und in beiden Studienarmen mit 8,0 vs. 8,3 Monaten ähnlich.

Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
1. systemische Folgetherapie ^a	89 (47,6) ^{b, c}	92 (45,8) ^{b, c}
Immuncheckpoint-Inhibitor	35 (39,3)	31 (33,7)
Ipilimumab + Nivolumab	14 (15,7)	10 (10,9)
Ipilimumab	8 (9,0)	9 (9,8)
Nivolumab	7 (7,9)	6 (6,5)
Pembrolizumab	3 (3,4)	3 (3,3)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab	Nivolumab
	N = 187	N = 201
Pembrolizumab + Talimogen laherparepvec	1 (1,1)	1 (1,1)
BMS-986218 ^d	0 (0)	1 (1,1)
Durvalumab	0 (0)	1 (1,1)
Pembrolizumab + Quavonlimab	1 (1,1)	0 (0)
Quavonlimab	1 (1,1)	0 (0)
zielgerichtete BRAF-/MEK-Inhibitor-Mono- oder Kombinationstherapie	26 (29,2)	28 (30,4)
Dabrafenib + Trametinib	13 (14,6)	21 (22,8)
Binimetinib + Encorafenib	10 (11,2)	6 (6,5)
Dabrafenib-Mesilat + Trametinib-Dimethylsulfoxid	2 (2,2)	1 (1,1)
Cobimetinib + Vemurafenib	1 (1,1)	0 (0)
andere Therapie	28 (31,5)	34 (37,0)
experimentelle antineoplastische Wirkstoffe	7 (7,9)	10 (10,9)
Dacarbazin	8 (9,0)	8 (8,7)
antineoplastische Wirkstoffe	4 (4,5)	1 (1,1)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	1 (1,1)	3 (3,3)
Carboplatin + Paclitaxel	2 (2,2)	1 (1,1)
Talimogen laherparepvec	1 (1,1)	2 (2,2)
Melanom-Impfstoff	1 (1,1)	1 (1,1)
Paclitaxel	1 (1,1)	1 (1,1)
Temozolomid	1 (1,1)	1 (1,1)
Azacitidin	0 (0)	1 (1,1)
Carboplatin + Dacarbazin	0 (0)	1 (1,1)
Ceralasertib	0 (0)	1 (1,1)
CV8102 ^e	0 (0)	1 (1,1)
Dacarbazin + Doxorubicin	0 (0)	1 (1,1)
experimentelle Wirkstoffe	0 (0)	1 (1,1)
Imatinib	1 (1,1)	0 (0)
Nemvaleukin Alfa	1 (1,1)	0 (0)
Radiotherapie	27 (26,0)	24 (23,5)
chirurgischer Eingriff	16 (15,4)	18 (17,6)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab	Nivolumab
	N = 187	N = 201
a. Die Gesamtrate der randomisierten Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie inklusive systemischer Therapien, Radiotherapien und chirurgischen Eingriffen betrug 55,6 % im Interventionsarm und 50,7 % im Vergleichsarm b. Basierend auf der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten. c. Alle nachfolgenden Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Folgetherapie. d. anti-CTLA-4 e. TLR 7/8 und RIG I Agonist BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; MEK: Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RIG I: retinoic acid-inducible gene I; TLR: Toll-like Rezeptor		

Folgetherapien waren für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Progression der Erkrankungen ohne Einschränkung erlaubt. 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.

Im Interventionsarm erhielten insgesamt 47,6 % der randomisierten Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie, im Vergleichsarm waren es 45,8 %. Insgesamt wiesen 141 (75,4 %) vs. 178 (88,6 %) ein PFS-Ereignis (einschließlich Tod ohne vorherige Krankheitsprogression) auf. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorherige Krankheitsprogression und Einleitung einer Folgetherapie verstorben sind liegen für die vorgelegte Teilpopulation nicht vor. Da ein Großteil der PFS-Ereignisse bereits früh im Studienverlauf auftrat (mediane Zeit: 6,5 vs. 3,0 Monate), während die Todesfälle erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt beobachtet wurden (mediane Zeit: 38,3 vs. 25,4 Monate), ist davon auszugehen, dass die PFS-Ereignisse überwiegend auf Progressionsereignisse zurückzuführen sind. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit PFS-Ereignis, erhielten 63,1 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 51,7 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie.

In der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047 wurden als 1. systemische Folgetherapie insbesondere Immuncheckpoint-Inhibitoren (39,3 % vs. 33,7 %, bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie), davon insbesondere Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab oder Ipilimumab oder Nivolumab als Monotherapie verabreicht. Weiterhin wurden zielgerichtete BRAF-MEK-Inhibitoren (29,2 %

vs. 30,4 %), insbesondere Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder Binimetinib in Kombination mit Encorafenib eingesetzt. Weiterhin erhielten 7,9 % vs. 10,9 % der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie experimentelle antineoplastische Wirkstoffe.

Angesichts des Mangels an qualitativ hochwertigen Daten zu Folgetherapien sowie einer hohen Variabilität an klinischen Behandlungssituationen, sprechen die Leitlinien keine eindeutige Empfehlung für einzelne Wirkstoffe aus, sondern benennen verschiedene Wirkstoffe, die als Folgetherapie potenziell in Frage kommen. Die Wahl der Folgetherapie sollte sich dabei insbesondere nach der vorherigen Behandlung und dem BRAF-V600-Mutationsstatus richten. Zu den empfohlenen Folgetherapien zählen insbesondere Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, Nivolumab/Relatlimab, Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab) und BRAF-MEK-Inhibitoren (Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, Encorafenib in Kombination mit Binimetinib, Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib) [10,11]. Sofern verfügbar, sollte die Teilnahme an einer klinischen Studie auf Basis eines geeigneten Therapieregimes mit einem adäquaten Vergleichsarm stets die 1. Behandlungsoption sein.

In der Gesamtschau entsprechen die in der Studie RELATIVITY-047 eingesetzten Folgetherapien weitestgehend den Empfehlungen in den Leitlinien. Angaben dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation eine Krankheitsprogression erfolgte und eine Folgetherapie indiziert gewesen wäre, liegen nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie niedrig und differenziell zwischen den Studienarmen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Folgetherapie bei einem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten angezeigt war. Gründe, weshalb keine Folgetherapien eingesetzt wurden, liegen nicht vor. Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben berücksichtigt (Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung ^a		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RELATIVITY-047	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird in der Studie RELATIVITY-047 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch die Entblindung der Studie im März 2022 ergeben, sind in Abschnitt 14.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß pU sei die Studie überwiegend in westlichen Industrieländern durchgeführt worden. Es sei von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RELATIVITY-047 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mit der Frage 6 des Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des FACT-M
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs, operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs ^a	Weitere spezifische UEs ^b
RELATIVITY-047	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Leber und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health

Anmerkungen zu den Endpunkten

Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht verwertbar

Der pU legt für die im Modul 4 A dargestellten patientenberichteten Endpunkte (PROs) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), einem validierten Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Personen mit Melanom, Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung vor. In den FACT-M-Gesamtscore gehen der FACT-General (FACT-G) sowie die Subskala Melanomsymptome [MS] ein. Die Subskala Melanomsymptome sollte länger nachbeobachtet werden als FACT-G (siehe Tabelle 8). Welche Nachbeobachtung für die Subskala Melanomsymptome in die Auswertung des Gesamtscores eingehen, ist unklar. Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Rückläufe schon frühzeitig zu gering sind. Dies wird nachfolgend erläutert.

Zu Baseline zeigen sich für die EQ-5D VAS und den FACT-M noch Rückläufe von 96 bis 98 %. Eine Einschätzung der erwartbaren Rückläufe in den ersten 6 Monaten ist nicht möglich, weil die Angaben zu den Todesfällen erst ab Woche 24 (Monat 6) vorliegen. Spätestens zu Woche 24 (Erhebung 7) erfolgte für beide Fragebögen die Erhebung bei weniger als 60 % der noch lebenden Patientinnen und Patienten. Anhand der vom pU in Modul 4 G vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, siehe I Anhang B) zeigt sich jedoch, dass die Rückläufe der PROs bereits direkt ab Studienbeginn deutlich abnehmen: In beiden Behandlungsarmen treten Zensierungen in erheblichem Ausmaß schon sehr früh im Studienverlauf (auch innerhalb der ersten 6 Monate) auf. Unabhängig von der Frage, ob eine bestätigte Verschlechterung eine adäquate Operationalisierung darstellt, sind die Analysen zu den PROs in der vorliegenden Datensituation aus den dargestellten Gründen nicht verwertbar.

Neben den vom pU im Modul 4 A vorgelegten PROs wurde in der Studie RELATIVITY-047 der patientenrelevante Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung anhand des WPAI:GH Frage 6 erhoben, dessen Auswertungen der pU allerdings aufgrund der geringen Rückläufe (Baselinewert vorhanden bei < 30 % der Patientinnen und Patienten) nicht im Dossier vorgelegt hat. Analog zu den Endpunkten Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind auch die Ergebnisse zur Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht verwertbar.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Analysearten

Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen lediglich Ereigniszeitanalysen vor. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant, da so die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Auswertungen berücksichtigt werden [12]. In der vorliegenden Situation ist die Beobachtungsdauer der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 10). Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Bewertung das relative Risiko (RR) als Effektmaß herangezogen und für die Bewertung selbst berechnet.

Immunvermittelte UEs, schwere UEs und SUEs

Die Endpunkte immunvermittelte UEs, schwere UEs und SUEs sind für die Bewertung eines Immuncheckpoint-Inhibitors wie Nivolumab oder Relatlimab von besonderer Bedeutung. Der Stellenwert dieser für Immuncheckpoint-Inhibitoren spezifischen UEs ist allgemein anerkannt und zeigt sich beispielsweise auch darin, dass die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) in der aktuellen Version ihrer Leitlinie zur

Supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten ein eigenes Kapitel zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von immunvermittelten UEs aufgenommen hat [13]. Bei immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die in der Vergangenheit bei der Bewertung von Wirkstoffen dieser Wirkstoffgruppe regelhaft herangezogen wurden.

Obwohl der pU bereits zuvor in einer Bewertung von Nivolumab in einem anderen Anwendungsgebiet auf die Darstellung der immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) in seinem Dossier verzichtet hat und auf die Relevanz dieser Auswertungen in der Nutzenbewertung hingewiesen wurde (siehe A25-154 [14]), fehlen diese Auswertungen auch im vorliegenden Dossier. Der pU gibt hierzu keine Begründung an.

In der Studie RELATIVITY-047 wurden Auswertungen zu immunvermittelten spezifischen UEs („IMAE“), spezifischen UEs („Select UEs“) sowie UEs von besonderem Interesse („OESI“) im Studienbericht geplant und für die Gesamtpopulation durchgeführt. Im Folgenden wird beschrieben, welche der geplanten Operationalisierungen als geeignet für die Abbildung der immunvermittelten UEs angesehen wird.

Gemäß statistischen Analyseplan können bei den IMAE unter anderem auch Ereignisse eingeschlossen werden, die von der Prüffärztin / dem Prüfarzt als potenziell immunvermittelt eingestuft wurden. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet immunvermittelte UEs messsicher abzubilden. Bei dem vom pU als Select UEs bezeichneten Endpunkt handelt es sich um eine Auswahl von bevorzugten Begriffen (PTs), die typische immunvermittelte UEs abbilden, welche jedoch auch Hypersensitivität und infusionsbedingte Reaktionen umfassen. Diese Operationalisierung – abzüglich Hypersensitivität und infusionsbedingter Reaktionen – wird grundsätzlich als hinreichende Operationalisierung für die immunvermittelten UEs angesehen. Allerdings umfasst neben der Operationalisierung mittels Select UEs auch der vom pU als OESI bezeichnete Endpunkt weitere potenziell immunvermittelte PTs (z. B. Myokarditis, Uveitis und Rhabdomyolyse). Eine aus Select UEs (ohne Hypersensitivitätsereignisse und Infusionsbedingte Reaktionen) und OESI kombinierte Operationalisierung wird als geeignete Operationalisierung der immunvermittelten UEs in der Studie RELATIVITY-047 angesehen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Studien-ebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs ^a	Weitere spezifische UEs ^b
RELATIVITY-047	N	N	– ^c	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d	H ^e	– ^c	– ^c	H ^d
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Leber und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health											

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

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme Abbruch wegen UEs) ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung (siehe Tabelle 8) 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

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich 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.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab/Relatlimab mit Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit PD-L1-Expression < 1 % zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurve zu der Ereigniszeitanalyse der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und Symptomatik sind in I Anhang B dargestellt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab/Relatlimab		Nivolumab		Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
RELATIVITY-047					
Mortalität					
Gesamtüberleben	187	38,3 [23,0; 81,1] 104 (55,6)	201	25,4 [18,0; 42,4] 135 (67,2)	0,75 [0,58; 0,97]; 0,026
Morbidität					
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)			keine geeigneten Daten ^b		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-M	keine geeigneten Daten ^b				
a. HR und 95 %-KI aus nicht stratifiziertem Cox-Modell; p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung HR: Hazard Ratio; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab/Relatlimab		Nivolumab		Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
RELATIVITY-047					
Nebenwirkungen					
UEs ^b (ergänzend dargestellt)	187	184 (98,4)	201	194 (96,5)	–
SUEs ^b	187	78 (41,7)	201	80 (39,8)	1,05 [0,82; 1,33]; 0,751
schwere UEs ^{b, c}	187	95 (50,8)	201	97 (48,3)	1,05 [0,86; 1,29]; 0,711
Abbruch wegen UEs ^b	187	45 (24,1)	201	38 (18,9)	1,27 [0,87; 1,87]; 0,257
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)				keine geeigneten Daten ^d	
immunvermittelte SUEs				keine geeigneten Daten ^d	
immunvermittelte schwere UEs ^c				keine geeigneten Daten ^d	
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	187	10 (5,3)	201	2 (1,0)	5,37 [1,19; 24,2]; 0,014
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^{c, e})	187	4 (2,1)	201	14 (7,0)	0,31 [0,10; 0,92]; 0,024
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15]) b. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. hier eingehende Ereignisse können nicht eindeutig als Symptomatik oder Nebenwirkungen eingeordnet werden CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 (WPAI:GH Frage 6) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Aktivitätsbeeinträchtigung und Gesundheitszustand erhoben mit der Frage 6 des WPAI:GH und der EQ-5D VAS liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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

FACT-M

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels FACT-M liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Krankheitsstadium (Stadium III vs. Stadium IV)

Gemäß den Vorgaben des G-BA wird die Betrachtung des Merkmals BRAF-Mutationsstatus (BRAF-V600-Mutation vs. BRAF-V600-Wildtyp) empfohlen. Daher wird dieses Merkmal in dieser Nutzenbewertung als potenzieller Effektmodifikator berücksichtigt.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU betrachtet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses, und nutzt als Effektmaß das Hazard Ratio (HR). Auch die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für diese Endpunktkategorie basieren auf dem HR. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch, im Gegensatz zum Vorgehen des pU für die Nebenwirkungsendpunkte Analysen zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis

mit dem Effektmaß RR, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auswertungen auf Basis des RR sind daher auch für die Subgruppenanalysen vorzuziehen. Es wurden daher eigene Interaktionstests mittels Q-Test, auf Basis des RR, durchgeführt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	38,3 vs. 25,4 HR: 0,75 [0,58; 0,97] p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:GH Frage 6)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-M	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	41,7 % vs. 39,8 % RR: 1,05 [0,82; 1,33] p = 0,751	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	50,8 % vs. 48,3 % RR: 1,05 [0,86; 1,29] p = 0,711	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	24,1 % vs. 18,9 % RR: 1,27 [0,87; 1,87] p = 0,257	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	5,3 % vs. 1,0 % RR: 5,37 [1,19; 24,2] RR: 0,19 [0,04; 0,84] ^d p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) ^e	2,1 % vs. 7,0 % RR: 0,31 [0,10; 0,92] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. hier eingehende Ereignisse können nicht eindeutig als Symptomatik oder Nebenwirkungen eingeordnet werden HR: Hazard Ratio; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relatlimab/Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität: Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schweres UE) ^a : Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Leber- und Gallenerkrankungen (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, den immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. hier eingehende Ereignisse können nicht eindeutig als Symptomatik oder Nebenwirkungen eingeordnet werden	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 19: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-110; Relatlimab / Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms [unveröffentlicht]. 2022.
3. Bristol Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab Versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma; Primary Clinical Study Report for Study CA224047 incl. Addendum04 [unveröffentlicht]. 2021.
4. Bristol-Myers Squibb International. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma [online]. [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12.
5. Bristol-Myers Squibb. A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma (RELATIVITY-047) [online]. 2025 [Zugriff: 20.07.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470922>.
6. Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab vs Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma [online]. 2026 [Zugriff: 16.06.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510913-13-00>.
7. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med 2022; 386(1): 24-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970>.
8. Bristol-Myers Squibb. Opdualag 240 mg/80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Amaral T, Ottaviano M, Arance A et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025; 36(1): 10-30. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006>.

11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Melanoma: Cutaneous; Version 2.2026 [online]. 2026 [Zugriff: 05.06.2026]. URL: <https://www.nccn.org>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Leitlinie (Langversion); Version 2.1 [online]. 2026 [Zugriff: 27.07.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/2026-02-27_Supportive_Therapie_Langversion_2.1.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/a25-154>.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Nivolumab/Relatlimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](melanoma) AND AREA[BasicSearch](relatlimab OR BMS-986016 OR BMS986016 OR opdualag OR BMS-986213 OR BMS986213)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Melanom* AND (Relatlimab* OR bms-986016 OR bms986016 OR (bms 986016) OR Opdualag OR bms-986213 OR bms986213 OR (bms 986213))

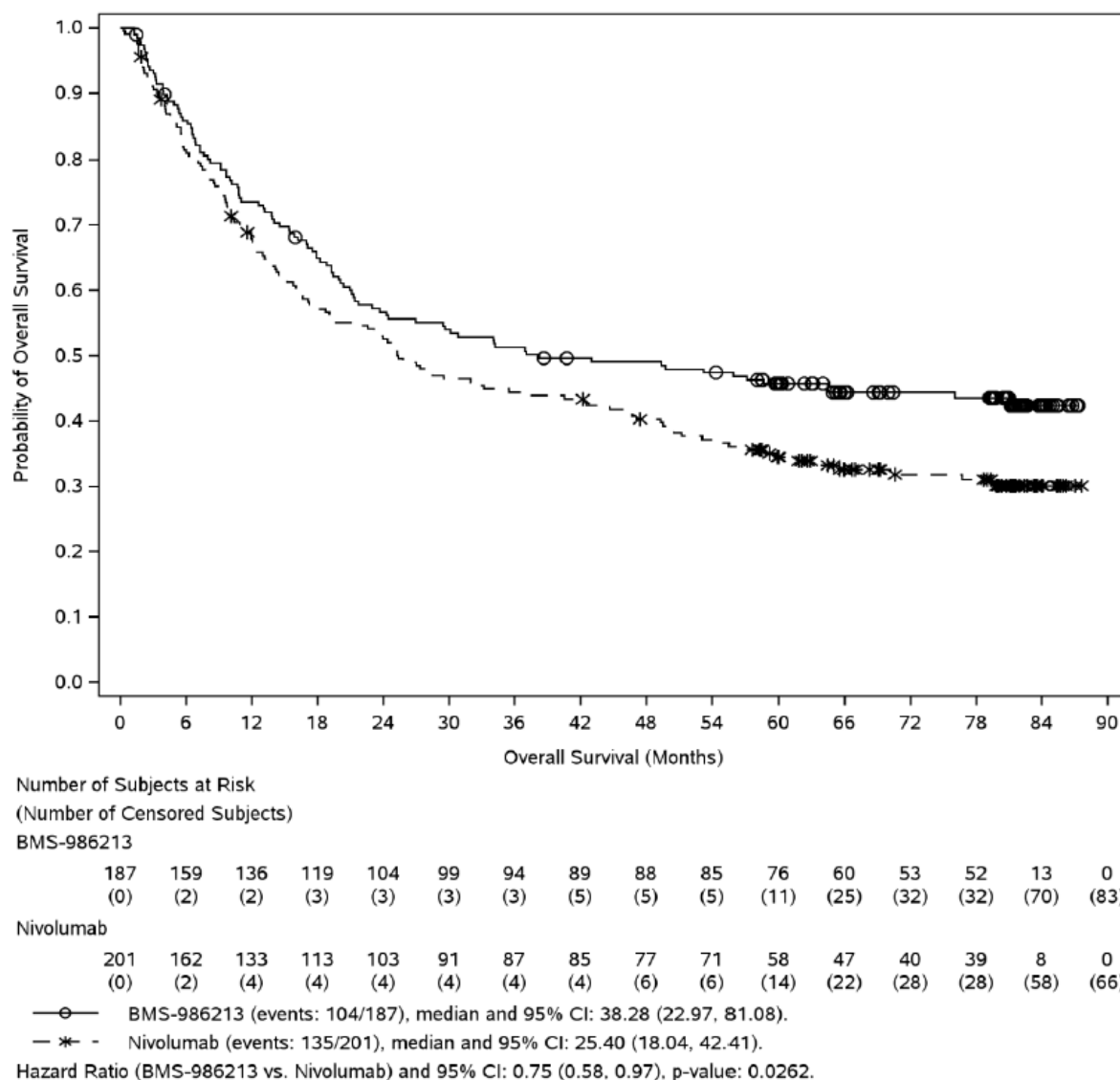
3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
relatlimab, BMS-986016, BMS986016, opdualag, BMS-986213, BMS986213 [contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven



ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss 11/2025

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047

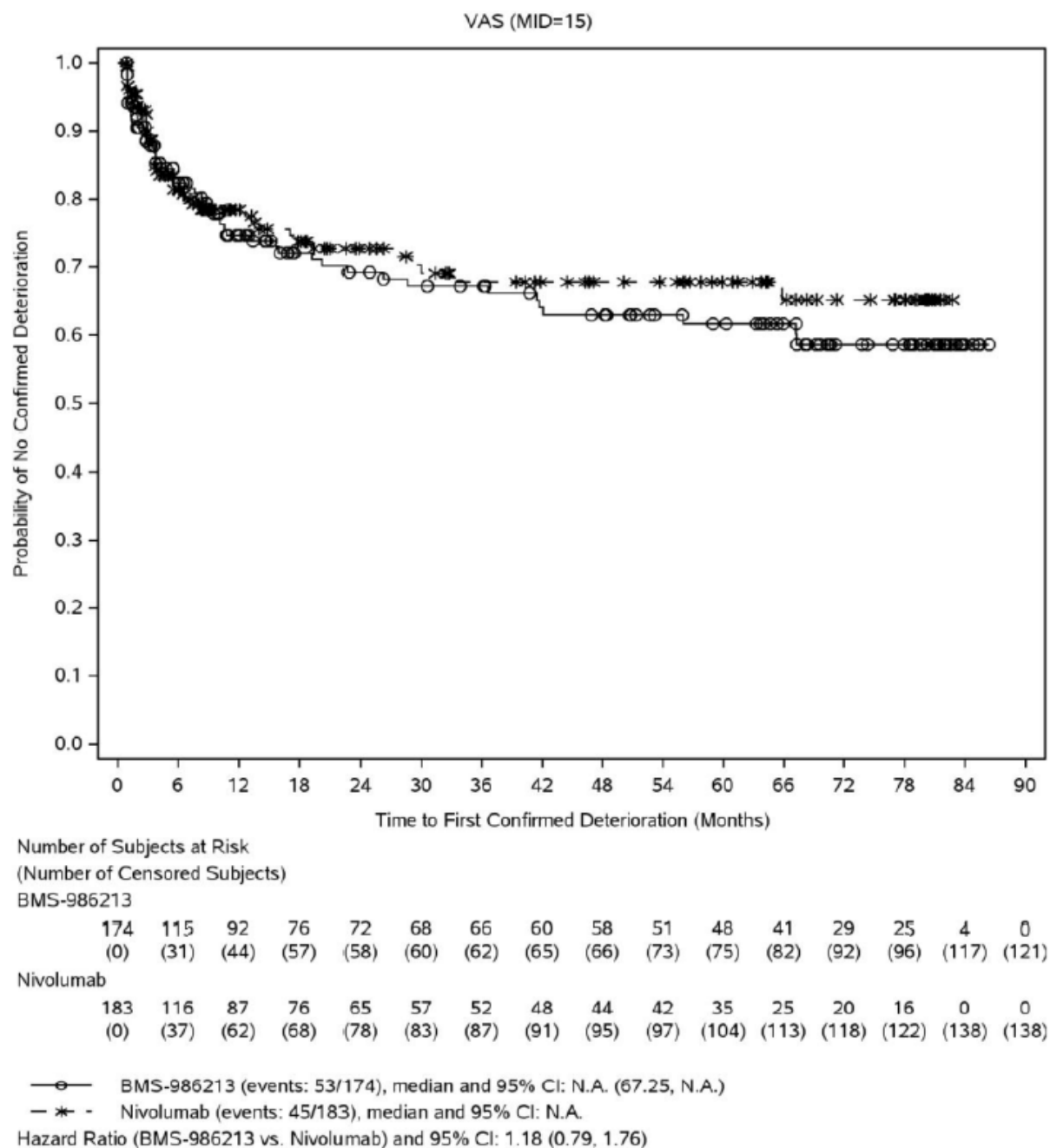


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (erstmalige bestätigte Verschlechterung), erhoben mit dem EQ-5D VAS, in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047

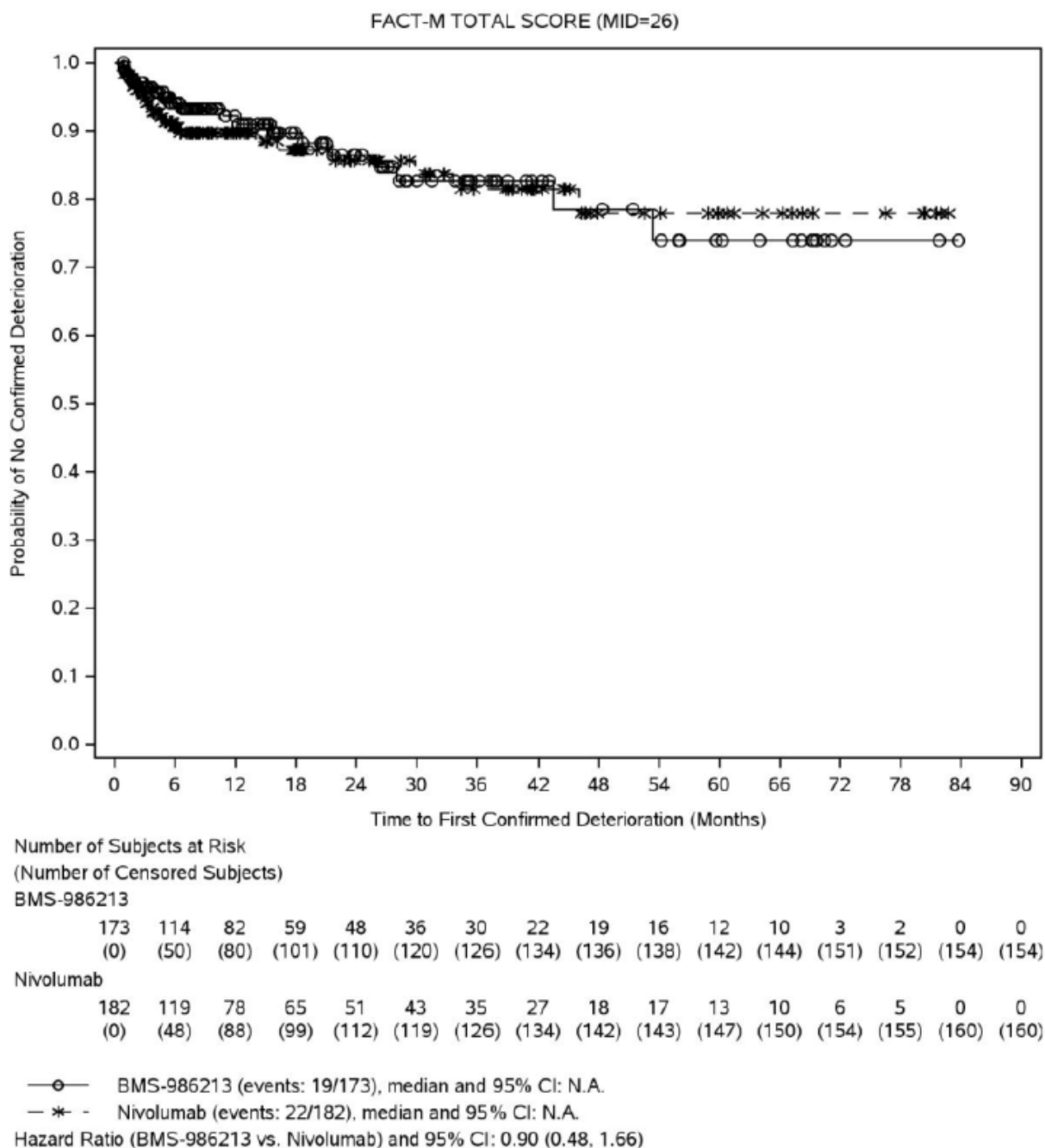


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (erstmalige bestätigte Verschlechterung), erhoben mit dem FACT-M, in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Gesamtrate UEs^c	185 (98,9)	195 (97,0)
Gastrointestinal disorders	118 (63,1)	105 (52,2)
Diarrhoea	52 (27,8)	47 (23,4)
Nausea	42 (22,5)	43 (21,4)
Abdominal pain	21 (11,2)	16 (8,0)
Vomiting	20 (10,7)	15 (7,5)
Constipation	19 (10,2)	15 (7,5)
Dry mouth	15 (8,0)	10 (5,0)
Abdominal pain upper	11 (5,9)	8 (4,0)
General disorders and administration site conditions	116 (62,0)	103 (51,2)
Fatigue	60 (32,1)	40 (19,9)
Pyrexia	29 (15,5)	28 (13,9)
Asthenia	28 (15,0)	23 (11,4)
Oedema peripheral	16 (8,6)	8 (4,0)
Influenza like illness	12 (6,4)	9 (4,5)
Pain	7 (3,7)	10 (5,0)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	99 (52,9)	83 (41,3)
Arthralgia	49 (26,2)	34 (16,9)
Back pain	23 (12,3)	20 (10,0)
Myalgia	16 (8,6)	18 (9,0)
Pain in extremity	16 (8,6)	9 (4,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	99 (52,9)	93 (46,3)
Pruritus	53 (28,3)	33 (16,4)
Rash	32 (17,1)	29 (14,4)
Vitiligo	26 (13,9)	20 (10,0)
Erythema	5 (2,7)	11 (5,5)
Infections and infestations	97 (51,9)	83 (41,3)
Urinary tract infection	19 (10,2)	21 (10,4)
COVID-19	17 (9,1)	16 (8,0)
Upper respiratory tract infection	12 (6,4)	6 (3,0)
Influenza	11 (5,9)	4 (2,0)
Nasopharyngitis	11 (5,9)	11 (5,5)
Investigations	87 (46,5)	89 (44,3)
Alanine aminotransferase increased	20 (10,7)	20 (10,0)
Aspartate aminotransferase increased	19 (10,2)	18 (9,0)
Weight decreased	17 (9,1)	12 (6,0)
Troponin increased	15 (8,0)	13 (6,5)
Blood alkaline phosphatase increased	13 (7,0)	11 (5,5)
Gamma-glutamyltransferase increased	11 (5,9)	11 (5,5)
Blood creatinine increased	10 (5,3)	9 (4,5)
Blood lactate dehydrogenase increased	6 (3,2)	12 (6,0)
Lipase increased	5 (2,7)	10 (5,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	79 (42,2)	68 (33,8)
Cough	29 (15,5)	27 (13,4)
Dyspnoea	19 (10,2)	14 (7,0)
Pneumonitis	13 (7,0)	7 (3,5)
Nervous system disorders	76 (40,6)	65 (32,3)
Headache	39 (20,9)	33 (16,4)
Dizziness	7 (3,7)	14 (7,0)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
Metabolism and nutrition disorders	64 (34,2)	68 (33,8)
Decreased appetite	30 (16,0)	17 (8,5)
Hypokalaemia	12 (6,4)	6 (3,0)
Hyperglycaemia	10 (5,3)	22 (10,9)
Blood and lymphatic system disorders	57 (30,5)	46 (22,9)
Anaemia	42 (22,5)	31 (15,4)
Endocrine disorders	54 (28,9)	38 (18,9)
Hypothyroidism	34 (18,2)	28 (13,9)
Hyperthyroidism	16 (8,6)	15 (7,5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	49 (26,2)	62 (30,8)
Malignant neoplasm progression	22 (11,8)	38 (18,9)
Injury, poisoning and procedural complications	34 (18,2)	29 (14,4)
Infusion related reaction	13 (7,0)	5 (2,5)
Eye disorders	33 (17,6)	19 (9,5)
Vision blurred	10 (5,3)	3 (1,5)
Renal and urinary disorders	30 (16,0)	26 (12,9)
Vascular disorders	29 (15,5)	22 (10,9)
Hypertension	11 (5,9)	8 (4,0)
Cardiac disorders	22 (11,8)	29 (14,4)
Psychiatric disorders	22 (11,8)	17 (8,5)
Anxiety	10 (5,3)	5 (2,5)
Hepatobiliary disorders	18 (9,6)	14 (7,0)
Reproductive system and breast disorders	13 (7,0)	8 (4,0)
Ear and labyrinth disorders	11 (5,9)	8 (4,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Anders als in der Gesamtrate UEs in Tabelle 16 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Tabelle in der Gesamtrate enthalten. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Gesamtrate SUEs^c	94 (50,3)	101 (50,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	31 (16,6)	47 (23,4)
Malignant neoplasm progression	21 (11,2)	36 (17,9)
Infections and infestations	23 (12,3)	16 (8,0)
Gastrointestinal disorders	17 (9,1)	12 (6,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (6,4)	11 (5,5)
Cardiac disorders	8 (4,3)	11 (5,5)
General disorders and administration site conditions	5 (2,7)	12 (6,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Anders als in der Gesamtrate UEs in Tabelle 16 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Tabelle in der Gesamtrate enthalten. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	104 (55,6)	116 (57,7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	26 (13,9)	48 (23,9)
Malignant neoplasm progression	21 (11,2)	37 (18,4)
Infections and infestations	25 (13,4)	17 (8,5)
Investigations	18 (9,6)	15 (7,5)
Gastrointestinal disorders	15 (8,0)	16 (8,0)
Metabolism and nutrition disorders	14 (7,5)	17 (8,5)
Blood and lymphatic system disorders	13 (7,0)	11 (5,5)
Anaemia	10 (5,3)	7 (3,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (6,4)	12 (6,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (5,9)	5 (2,5)
Hepatobiliary disorders	10 (5,3)	2 (1,0)
General disorders and administration site conditions	4 (2,1)	14 (7,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Anders als in der Gesamtrate UEs in Tabelle 16 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Tabelle in der Gesamtrate enthalten. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^c	48 (25,7)	43 (21,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (3,7)	7 (3,5)
Pneumonitis	4 (2,1)	1 (0,5)
Pleural effusion	1 (0,5)	2 (1,0)
Respiratory failure	0 (0)	2 (1,0)
Gastrointestinal disorders	6 (3,2)	4 (2,0)
Colitis	2 (1,1)	0 (0)
Diarrhoea	2 (1,1)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	5 (2,7)	4 (2,0)
Drug-induced liver injury	2 (1,1)	0 (0)
Investigations	5 (2,7)	2 (1,0)
Troponin increased	2 (1,1)	0 (0)
Infections and infestations	4 (2,1)	3 (1,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (2,1)	5 (2,5)
Myositis	2 (1,1)	0 (0)
Arthralgia	0 (0)	4 (2,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (2,1)	8 (4,0)
Malignant neoplasm progression	2 (1,1)	7 (3,5)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1,6)	2 (1,0)
Cardiac disorders	3 (1,6)	4 (2,0)
Myocarditis	3 (1,6)	1 (0,5)
Myocardial infarction	0 (0)	2 (1,0)
Endocrine disorders	2 (1,1)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	2 (1,1)	2 (1,0)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1,1)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1,1)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (1,1)	2 (1,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,5)	2 (1,0)
Eye disorders	0 (0)	2 (1,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. Anders als in der Gesamtrate UEs in Tabelle 15 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Tabelle in der Gesamtrate enthalten.		

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
SOC^b PT^b		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für Opdualag® 240 mg/80 mg sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Für die Ermittlung der gemäß Fachinformation erforderlichen Tumor-PD-L1-Expression soll ein gut validierter und robuster Test verwendet werden.

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Die Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Opdualag-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

Die Patient:innen müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben.

Für Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren, ältere Menschen, Patient:innen mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder der Leber, mit soliden Organtransplantaten, mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, mit uvealem Melanom, mit aktiven oder unbehandelten Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, mit systemischer Immunsuppression, mit Myokarditis in der Vorgeschichte, mit auf das > 2-Fache des Upper Limit of Normal (ULN) erhöhten Troponinwerten oder mit Eastern Cooperative Oncology Group-(ECOG-)Performance-Status ≥ 2 sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur

Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein.

Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin sowie einen Hinweis für andere Ärzt:innen, dass der:die Patient:in mit der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab behandelt wird.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 2 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 2.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 2.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 2.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 2.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 2.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 2.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 2.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 3.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.12
II 3.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 3.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 3.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 3.5 Versorgungsanteile	II.18
II 4 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 2 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Krankheitsbild des malignen Melanoms nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab/Relatlimab [1]. Demnach ist Nivolumab/Relatlimab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren indiziert.

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird als Zielpopulation von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

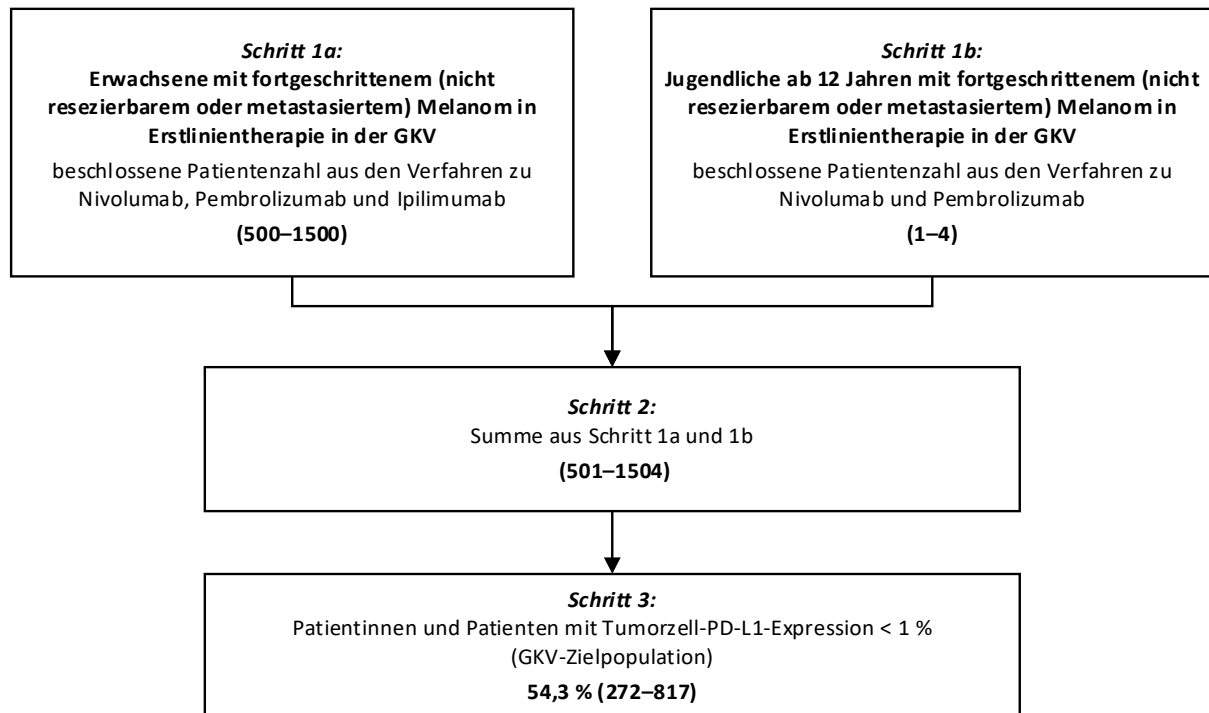
II 2.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten auf die derzeitigen Erstlinienbehandlungen nicht anspricht oder nach initialem Ansprechen einen Rückfall erleidet. Somit bestehe ein hoher Bedarf an Arzneimitteln für die Erstlinienbehandlung, die zu einer verbesserten Tumorkontrolle sowie einer Verlängerung des Überlebens führen und dabei eine akzeptable Verträglichkeit aufweisen.

II 2.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 2.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1a: Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Erstlinientherapie in der GKV

Der pU verwendet als Ausgangsbasis eine Anzahl von 500 bis 1500 Patientinnen und Patienten. Diese entnimmt er den Beschlüssen zu den Verfahren zu Nivolumab aus dem Jahr 2018 [2], Pembrolizumab aus dem Jahr 2016 [3] und Ipilimumab aus dem Jahr 2018 [4].

Die Spanne bezieht sich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht-vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in der GKV und geht ursprünglich auf die Dossierbewertung zu Ipilimumab aus dem Jahr 2014 zurück [5].

Schritt 1b: Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Erstlinientherapie in der GKV

Der pU verwendet als Ausgangsbasis eine Anzahl von 1 bis 4 Patientinnen und Patienten. Diese entnimmt er den Beschlüssen zu den Verfahren zu Nivolumab [6] und Pembrolizumab [7] aus dem Jahr 2023.

Die Spanne bezieht sich auf jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in der GKV. Der zugehörigen Dossierbewertung zu Pembrolizumab [8] lässt sich eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens entnehmen.

Schritt 2: Summe aus Schritt 1a und 1b

Durch Summierung der Anzahlen aus den Schritten 1a und 1b ergibt sich insgesamt eine Spanne von 501 bis 1504 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in der Erstlinientherapie in der GKV.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1%

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % aufweisen zieht der pU die Zulassungsstudie RELATIVITY-047 heran.

Von den in dieser Studie eingeschlossenen 714 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in der Erstlinienbehandlung wiesen 388 Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % auf. Dies entspricht einem Anteil von 54,3 %.

Übertragen auf die Patientenzahl aus Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 272 bis 817 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 2.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1a: Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Erstlinientherapie in der GKV

Die Anzahl von 500 bis 1500 Patientinnen und Patienten aus den Beschlüssen zu den Verfahren zu Nivolumab, Pembrolizumab und Ipilimumab [2-4] entstammt ursprünglich dem Verfahren zu Ipilimumab aus dem Jahr 2013 [5,9]. Dementsprechend beruht die Anzahl auf veralteten Daten. Hier sollte zukünftig auf aktuellere Angaben zurückgegriffen werden. Beispielsweise hat sich seit der damaligen Berechnung die als Ausgangsbasis herangezogene Fallzahl der Inzidenz stark verändert. Während in der damaligen Bewertung für die Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten von einer jährlichen altersspezifischen Fallzahl von 18 814 Neuerkrankungen auf Basis von Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) für das Jahr 2010 ausgegangen wurde [5,10], liegt die Fallzahl im Jahr 2023 auf Basis von aktuellen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten

(ZfKD) bei ca. 27 400 Neuerkrankungen (Datenstand: 19.11.2025) [11]. Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C43.- (Bösartiges Melanom der Haut) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Darüber hinaus entstammen die dem Verfahren zu Ipilimumab [5,10] zugrunde liegenden Anteile der nicht resezierbaren Fälle und der Patientinnen und Patienten mit Progress von Stadium I oder II in ein fortgeschrittenes Stadium ebenfalls einer vergleichsweise alten Datenbasis. Dies führt zu weiterer Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext.

Zu Schritt 1b: Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Erstlinientherapie in der GKV

Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die Beschlüsse zu Nivolumab [6] und Pembrolizumab [7] zugrunde zu legen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß der dazugehörigen Dossierbewertung zu Nivolumab [12] bzw. Pembrolizumab [8] sowie den entsprechenden Tragenden Gründen des G-BA [13,14] die Angaben zur GKV-Zielpopulation (1 bis 4 Patientinnen und Patienten) aufgrund der unterschätzten Fallzahl in der Altersgruppe von 12 bis 17 Jahren höher liegen könnten.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %

Der pU entnimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % der Zulassungsstudie RELATIVITY-047. Dieser basiert somit, wie der pU selbst anführt, auf einer klinischen Studie mit spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien wie z. B. ECOG-Performance-Status sowie diversen Komorbiditäten. Dies führt zu Unsicherheit, ob der so ermittelte Anteil auf die Population aus Schritt 2 übertragen werden kann.

II 2.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach Alter unterteilt in

- Erwachsene und
- Jugendliche ab 12 Jahren.

Die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten je Patientengruppe innerhalb der GKV kann basierend auf den Angaben des pU berechnet werden (siehe Abschnitt II 2.3.1, Schritte

1a bzw. 1b und Schritt 3). Auf dieser Grundlage ergeben sich für die GKV-Zielpopulation die folgenden Anzahlen:

- 272 bis 815 Erwachsene
- 1 bis 2 Jugendliche ab 12 Jahren

Für die berechneten Anzahlen ist, zusätzlich zu den unter Abschnitt II 2.3.2 beschriebenen Unsicherheiten, darauf hinzuweisen, dass sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Schritt 3), den der pU der Zulassungsstudie RELATIVITY-047 entnimmt, ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten bezieht. Somit bleibt unklar, ob sich der Anteilswert auf Jugendliche ab 12 Jahren übertragen lässt.

II 2.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms zieht der pU die Datenbank des ZfKD am RKI [11] heran. Dort entnimmt er die rohe Rate der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms für Männer und Frauen für die Jahre 2019 bis 2023 (Datenstand: 19.11.2025). Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C43.- (Bösartiges Melanom der Haut) gemäß ICD-10. Anhand dieser Raten und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahlen [15], extrapoliert der pU mittels einer linearen Regression die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten und rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2026 bis 2031. Die vorausberechneten Bevölkerungszahlen basieren auf den Ergebnissen der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts nach dem Corona-Jahr 2020 bei moderatem Wanderungssaldo (Basis: 2020) [15].

Der pU ermittelt für die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz einen Anstieg von 28 788 Patientinnen und Patienten im Jahr 2026 auf 31 215 Patientinnen und Patienten im Jahr 2031. Für die Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenz prognostiziert er einen Anstieg von 116 865 Patientinnen und Patienten im Jahr 2026 auf 121 309 Patientinnen und Patienten im Jahr 2031.

Der pU stellt keine Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation dar, da für die übrigen Anteile innerhalb der einzelnen Herleitungsschritte dem pU zufolge keine begründeten Annahmen zur zeitlichen Entwicklung getroffen werden können.

In der Gesamtschau rechnet der pU nicht mit wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren.

II 2.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab/Relatlimab	Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie, davon	272–817	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene	keine Angabe	Basierend auf den Angaben des pU ergibt sich nach eigener Berechnung eine Anzahl von 272 bis 815 Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation.
	Jugendliche ab 12 Jahren	keine Angabe	Basierend auf den Angaben des pU ergibt sich nach eigener Berechnung eine Anzahl von 1 bis 2 Jugendlichen ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation.
a. Angabe des pU b. 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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Nivolumab/Relatlimab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Cobimetinib + Vemurafenib (kommt nur für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B[BRAF]-V600-Mutation infrage) oder
- Dabrafenib + Trametinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) oder
- Encorafenib + Binimetinib (kommt nur für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation infrage) oder
- Nivolumab (Monotherapie) oder
- Pembrolizumab (Monotherapie) oder
- Nivolumab + Ipilimumab

Der pU stellt Kosten für die zu bewertende Therapie sowie die Optionen Cobimetinib + Vemurafenib, Dabrafenib + Trametinib, Encorafenib + Binimetinib, Nivolumab (Monotherapie) und Pembrolizumab (Monotherapie) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Für Nivolumab + Ipilimumab macht der pU hingegen keine Angaben. Zudem stellt der pU für Dabrafenib + Trametinib den Verbrauch und die Kosten ausschließlich für Erwachsene dar und macht keine Angaben für Jugendliche ab 12 Jahren.

Nivolumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar (intravenös [16] und subkutan [17]), die der pU beide berücksichtigt. Die subkutane Darreichung ist ausschließlich für Erwachsene zugelassen. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung sind, wie der pU korrekt angibt, geringer, als jene die sich auf Grundlage der intravenösen Darreichung ergeben.

II 3.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Nivolumab/Relatlimab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [1,16-24].

Da in den Fachinformationen [1,16-24] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Nivolumab/Relatlimab wird der Fachinformation zufolge bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit 480 mg Nivolumab und 160 mg Relatlimab alle 4 Wochen angewendet [1].

Bei Nivolumab (intravenöse Darreichung) und Pembrolizumab erfolgt bei Jugendlichen ab 12 Jahren die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht [16,24]. Zur Berechnung einer Untergrenze des Verbrauchs legt der pU ein Körpergewicht von 47,1 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 13 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 entspricht [25]. Zur Berechnung einer Obergrenze des Verbrauchs für Nivolumab sowie für Pembrolizumab legt der pU ein Körpergewicht von 67,2 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Jugendlichen im Alter von 17 bis unter 18 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 entspricht [26].

Nivolumab als Monotherapie in der intravenösen Darreichung wird gemäß Fachinformation bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg alle 2 Wochen (240 mg) oder alle 4 Wochen (480 mg) angewendet [16]. Nivolumab wird bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 50 kg alle 2 Wochen (3 mg/kg Körpergewicht) oder alle 4 Wochen (6 mg/kg Körpergewicht) angewendet [16]. Die Gabe von Nivolumab in der subkutanen Darreichung für Erwachsene erfolgt alle 2 Wochen (600 mg) oder alle 4 Wochen (1200 mg) [17].

Pembrolizumab wird der Fachinformation zufolge bei Erwachsenen alle 3 Wochen (200 mg) oder alle 6 Wochen (400 mg) und bei Jugendlichen ab 12 Jahren alle 3 Wochen (2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg) angewendet [24].

II 3.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab/Relatlimab sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2026 wieder.

II 3.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für Nivolumab/Relatlimab, Nivolumab i. v. und Pembrolizumab gemäß Fachinformationen [1,16,24] Kosten für die Infusionstherapie anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus können für Nivolumab/Relatlimab für einen Teil der Patientinnen und Patienten Kosten für die PD-L1-Testung anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [27].

II 3.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Der pU ermittelt für Nivolumab/Relatlimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 186 437,94 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten einschließlich der Angaben zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die zugehörigen Bewertungen findet sich in der folgenden Tabelle 2.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nivolumab/Relatlimab	Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	185 137,94	0	1300,00	186 437,94	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cobimetinib + Vemurafenib ^c	Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	144 794,94	0	0	144 794,94	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Encorafenib + Binimetinib ^c	Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	116 734,30	0	0	116 734,30	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Dabrafenib + Trametinib ^d	Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	124 052,18	0	0	124 052,18	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	keine Angaben				Der pU liefert keine Angaben.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab (Monotherapie)	Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	74 177,94 ^e – 75 862,26 ^f	0	0 ^e –2610,00 ^f	74 177,94 ^e – 78 472,26 ^f	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können für die intravenöse Darreichung (obere Grenze) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
	Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	47 305,44– 75 862,26	0	1300,00– 2610,00	48 605,44– 78 472,26	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
Pembrolizumab (Monotherapie)	Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	80 030,78	0	870,00– 1740,00	80 900,78– 81 770,78	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
	Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	40 015,39– 80 030,78	0	1740,00	41 755,39– 81 770,78	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ^b mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; Erstlinientherapie	keine Angaben				Der pU liefert keine Angaben.

a. Angaben des pU

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

c. nur für erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation

d. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation

e. bezieht sich auf die subkutane Darreichung von Nivolumab

f. bezieht sich auf die intravenöse Darreichung von Nivolumab

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 3.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile für Nivolumab/Relatlimab derzeit nicht möglich sei und macht somit keine quantitativen Angaben dazu. Er weist darauf hin, dass in dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrere zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Der pU äußert sich zu den Kontraindikationen von Nivolumab/Relatlimab, geht aber davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten davon betroffen sind. Er führt zudem aus, dass individuelle Patientenpräferenzen möglicherweise dazu führen, dass im Versorgungsalltag deutlich weniger Patientinnen und Patienten mit Nivolumab/Relatlimab behandelt werden als die von ihm geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Er nimmt an, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol Myers Squibb. Opdualag 240mg/80mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2026. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-372/2018-12-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-370.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittene Melanome bei Erwachsenen; in Kombination mit Nivolumab) [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3620/2018-12-20_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-372_BAnz.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-44_ipilimumab-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6342/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-956_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5827/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_BAnz.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Melanom, fortgeschritten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-73_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf.
10. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ipilimumab (YERVOY); Modul 3 B; Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen [, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben] [online]. 2013 [Zugriff: 28.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-411/2013-11-29_Modul3B_Ipilimumab.pdf.
11. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2015 - 2023; Datenstand: 19.11.2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom bei Jugendlichen, fortgeschritten); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-58_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10058/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-956_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre) [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9203/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_TrG.pdf.

15. Statistisches Bundesamt. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020; Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#sprg233474>.
16. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 600 mg Injektionslösung [online]. 11.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Roche. Cotellic [online]. 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Roche. Zelboraf [online]. 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg/ - 75 mg Hartkapseln [online]. 04.2026. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Novartis Pharma. Mekinist 0,5 mg/2 mg Filmdrögen [online]. 11.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Pierre Fabre Pharma. Braftovi. 10.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Pierre Fabre Pharma. Mektovi [online]. 10.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 03.2026. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2017. 2026. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/lisgbe.indikatoren.set.page?p_uid=gast&p_aid=66267410&p_sprache=D&p_hlp=2&p_indnr=223&p_ansnr=73975376&p_version=3&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.000=3739&D.003=1000004.
26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2021. 2026. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/lisgbe.indikatoren.set.page?p_uid=gast&p_aid=66267410&p_sprache=D&p_hlp=2&p_indnr=223&p_ansnr=73975376&p_version=4&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.000=3743&D.003=1000004.

27. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-)

[01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](#).