Nivolumab/Relatlimab (Melanom)

Addendum zum Projekt A26-65 (Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-120 Version: 1.0 Stand: 30.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2390

DOI: 10.60584/A26-120

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab/Relatlimab (Melanom) – Addendum zum Projekt A26-65

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.10.2026

Interne Projektnummer

A26-120

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-120

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); Addendum zum Projekt A26-65 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-120.

Schlagwörter

Nivolumab, Relatlimab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT03470922

Keywords

Nivolumab, Relatlimab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT03470922

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Naß
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abkürzungsverzeichnis vi
1 Hintergrund 1
2 Bewertung 2
2.1 Angaben zu den Vortherapien 2
2.2 Angaben zu den Folgetherapien 4
2.3 Angaben zu den immunvermittelten UEs, schweren UEs und SUEs 6
2.3.1 Anmerkungen zu den Endpunkten 6
2.3.2 Verzerrungspotenzial 6
2.3.3 Ergebnisse 7
2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 9
2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 9
2.6 Zusammenfassung 10
3 Literatur 12
Anhang A Ergebnisse zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs 13

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen systemischen Vortherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab 3
Tabelle 2: Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie in Abhängigkeit vom Krankheitsprogressions- und BRAF-Mutationsstatus – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab 5
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab 7
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab 9
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Relatlimab/Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
Tabelle 6: Nivolumab/Relatlimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 11
Tabelle 7: Kategorien immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab 13
Tabelle 8: Kategorien immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab 14
Tabelle 9: Kategorien immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
ESMO	European Society for Medical Oncology
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase
OESI	UEs von besonderem Interesse
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	relatives Risiko
Select UEs	spezifische UEs
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.10.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-65 (Nivolumab/Relatlimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- immunvermittelte UEs (schwere bzw. schwerwiegende immunvermittelte UEs)

Zudem sollen folgende, vom pU in der mündlichen Anhörung angekündigten Auswertungen / Daten / Informationen berücksichtigt werden, sofern diese zeitnah eingereicht werden:

- Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Progress, die eine Folgetherapie erhalten haben, bzw. Daten, wie viele Patientinnen und Patienten mit Progress keine Folgetherapie erhalten haben (einschließlich Gründen) mit Berücksichtigung des Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-BRAF)-V600-Mutationsstatus
- Angaben zu Vortherapien

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem GBA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

2 Bewertung

In seinem Dossier [3] hat der pU keine Auswertungen zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (UEs), immunvermittelten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) und immunvermittelten schweren UEs vorgelegt. Wie bereits in der Nutzenbewertung A26-65 [1] beschrieben, sind diese Endpunkte allerdings für die Bewertung eines Immuncheckpoint-Inhibitors wie Nivolumab oder Relatlimab von besonderer Bedeutung. Mit seiner Stellungnahme vom 22.09.2026 [2] hat der pU diese Auswertungen inklusive Subgruppenanalysen sowie häufig aufgetretene immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs nachgeliefert.

Weiterhin hat der pU in seinem Dossier für die herangezogene Teilpopulation keine Angaben vorgelegt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Progress erfolgte und daher ggf. eine Folgetherapie indiziert gewesen wäre bzw. wie viele Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression keine Folgetherapie erhalten haben. Auf Basis der vorliegenden Informationen wurde der Einsatz der Folgetherapien in der Nutzenbewertung A26-65 als gering und differenziell zwischen den Studienarmen eingeschätzt. Gründe, weshalb keine Folgetherapien eingesetzt wurden, wurden vom pU nicht vorgelegt. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung [4] hat der pU Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Progression der Erkrankung und des BRAF-V600-Mutationsstatus des Tumors nachgereicht.

Des Weiteren hat der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung [4] Informationen zu den Vortherapien vorgelegt.

Die nachgereichten Angaben werden nachfolgend für die relevante Teilpopulation (Programmed-Cell-Death-Ligand-1[PD-L1]-Expression < 1 %) der Studie RELATIVITY-047 bewertet. Eine ausführliche Beschreibung der Studie RELATIVITY-047 findet sich in der Dossierbewertung A26-65 [1]

2.1 Angaben zu den Vortherapien

Im Nachgang zur mündlichen Stellungnahme [4] hat der pU Angaben zu den antineoplastischen systemischen Vortherapien für die Patientinnen und Patienten der herangezogenen Teilpopulation (PD-L1-Expression < 1 %) eingereicht. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen systemischen Vortherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit antineoplastischer systemischer Vortherapie n (%)**	
	Nivolumab/Relatlimab N = 187	**Nivolumab N = 201**
RELATIVITY-047		
Gesamt[a]	19 (10,2)	14 (7,0)
Anti-CTLA-4-Therapien	2 (1,1)	1 (0,5)
Ipilimumab	2 (1,1)	1 (0,5)
Anti-PD-1/PD-L1-Therapien	1 (0,5)	1 (0,5)
Nivolumab	1 (0,5)	1 (0,5)
Kombinationen aus Anti-CTLA-4- und Anti-PD-1/PD-L1-Therapien	1 (0,5)	0 (0)
Ipilimumab + Nivolumab	1 (0,5)	0 (0)
BRAF- und MEK-Inhibitoren	1 (0,5)	1 (0,5)
Dabrafenib + Trametinib	1 (0,5)	1 (0,5)
Interferone	13 (7,0)	10 (5,0)
Interferon	12 (6,4)	8 (4,0)
Interferon alfa	1 (0,5)	0 (0)
Interferon alfa-2b	0 (0)	2 (1,0)
andere systemische antineoplastische Therapien	0 (0)	1 (0,5)
Bleomycin	0 (0)	1 (0,5)
weitere Therapien	1 (0,5)	1 (0,5)
Peginterferon	0 (0)	1 (0,5)
Peginterferon alfa	1 (0,5)	0 (0)

a. Insgesamt erfolgten 30 der 33 vorhergehenden Therapien im adjuvanten Setting. 2 Patientinnen bzw. Patienten (je 1 Patientin bzw. Patient pro Arm) erhielten eine vorherige Therapie im neoadjuvanten Setting (Dabrafenib + Trametinib bzw. Interferon alfa-2b) und 1 Patientin bzw. Patient (im Nivolumab-Arm) eine vorherige Elektrochemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung (Bleomycin).

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 Vortherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Gemäß Angaben im Studienprotokoll war eine vorherige antineoplastische Therapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom nicht erlaubt. Für das (neo-)adjuvante Setting waren Therapien zu Behandlung des Melanoms hingegen zulässig, sofern sich die damit verbundenen UEs bis zum Studienbeginn aufgehoben oder stabilisiert haben. Als (neo-)adjuvante Therapie durften Anti-Programmed-Death-Protein-1-, Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-Protein-, BRAF-Inhibitor- oder Mitogen-aktivierte-extrazellulär-

signalregulierte-Kinase(MEK)-Inhibitor-basierte Therapien eingesetzt werden, sofern zwischen der letzten Dosis und dem Zeitpunkt des Rezidivs mindestens 6 Monate lagen. Eine vorangegangene Interferontherapie war ebenfalls zulässig, sofern die letzte Dosis mindestens sechs Wochen vor der Randomisierung verabreicht worden war.

In der herangezogenen Teilpopulation erhielten insgesamt 10,2 % bzw. 7,0 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm eine vorherige Therapie für das Melanom. Davon wurden insgesamt 91 % als adjuvante und 6 % als neoadjuvante Therapien eingesetzt. In beiden Studienarmen kamen als Vortherapie überwiegend Interferone zum Einsatz (7 % vs. 5 %, bezogen auf die herangezogene Teilpopulation). Unabhängig davon, ob die vorherigen Therapien empfohlen werden, wird aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie erhalten haben, davon ausgegangen, dass diese keinen relevanten Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse oder der Folgetherapien ausüben.

2.2 Angaben zu den Folgetherapien

In Tabelle 2 befinden sich die vom pU nachgereichten Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Krankheitsprogression und des BRAF-V600-Mutationsstatus des Tumors. Weitere Angaben zu den in der Studie RELATIVITY-047 eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien finden sich in der Dossierbewertung A26-65 [1].

Tabelle 2: Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie[a] in Abhängigkeit vom Krankheitsprogressions- und BRAF-Mutationsstatus – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten n (%)		Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600 Wildtyp n (%)		Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600 Mutation n (%)	
	Nivolumab/ Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201	Nivolumab/ Relatlimab N = 110	Nivolumab N = 126	Nivolumab/ Relatlimab N = 77	Nivolumab N = 75
RELATIVITY-047						
Anteil Patientinnen und Patienten mit Progression	113 (60,4)	159 (79,1)	62 (56,4)	96 (76,2)	51 (66,2)	63 (84,0)
davon mit Folgetherapien	72 (63,7)	82 (51,6)	37 (59,7)	40 (41,7)	35 (68,6)	42 (66,7)
Anteil Patientinnen und Patienten ohne Progression	74 (39,6)	42 (20,9)	48 (43,6)	30 (23,8)	26 (33,8)	12 (16,0)
davon mit Folgetherapien	17 (23,0)	10 (23,8)	9 (18,8)	6 (20,0)	8 (30,8)	4 (33,3)

a. Berücksichtigt wurden dokumentierte systemische Folgetherapien, die nach der letzten Dosis der Studientherapie initiiert wurden. Bei einer teilnehmenden Person im Vergleichsarm war eine Folgetherapie dokumentiert, das Startdatum der Folgetherapie jedoch nicht verfügbar. Diese Patientin / dieser Patient wurde bei den Auswertungen des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie nicht berücksichtigt.

BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; pU: pharmazeutischen Unternehmer

In der relevanten Teilpopulation der Studie RELATIVITY-047 trat bei insgesamt 113 von 187 (60,4 %) bzw. 159 von 201 (79,1 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. im Vergleichsarm eine Krankheitsprogression auf, davon erhielten 63,7 % bzw. 51,6 % eine Folgetherapie. Der pU gab im Nachgang zur mündlichen Anhörung [4] an, dass insgesamt 39 von 52 Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression innerhalb der ersten 3 Monate nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben. Ob diese Patientinnen und Patienten bereits zum Zeitpunkt des Progresses einen reduzierten Allgemeinzustand aufwiesen und deshalb für sie keine Folgetherapie in Betracht kam, bleibt unklar. Um den fehlenden Einsatz von Folgetherapien bei Patientinnen und Patienten mit Progress bewerten zu können, wären Angaben zu den Gründen hierfür notwendig. Diese legt der pU nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie weiterhin als gering und differenziell zwischen den Studienarmen eingeschätzt.

In der Studie RELATIVITY-047 war der Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach einem Progress eine Folgetherapie erhalten haben, unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus im Tumorgewebe gering. So erhielten 59,7 % vs. 41,7 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp im Tumorgewebe nach einem Progress eine Folgetherapie. Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe belaufen sich die Anteile auf 68,6 % vs. 66,7 %. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) [5] und das

National Comprehensive Cancer Network [6] empfehlen für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp im Tumorgewebe nach einer Krankheitsprogression unter anderem den Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Ipilimumab oder Pembrolizumab als Monotherapie, oder eine Therapie (z. B. mit bispezifischen T-Zell-Engager) im Rahmen einer klinischen Studie. Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe kommen gemäß ESMO alle Therapieoptionen in Betracht, die auch für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp gelten. Darüber hinaus wird für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe insbesondere nach einem Progress während einer Immuntherapie der Einsatz eines BRAF-Inhibitors in Kombination mit einem MEK-Inhibitor als Folgetherapie empfohlen. Vor dem Hintergrund der Empfehlungen der Leitlinien und der verfügbaren Optionen werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression, die eine Folgetherapie erhalten haben, ungeachtet des BRAF-V600-Mutationsstatus als gering bewertet.

Zusammenfassend ändern die im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten die Einschätzung aus der Dossierbewertung nicht. Gründe, weshalb keine Folgetherapien eingesetzt wurden, liegen nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie weiterhin als niedrig und differenziell zwischen den Studienarmen eingeschätzt. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse zu diesem Endpunkt weiterhin reduziert. Auf Basis der vorliegenden Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.3 Angaben zu den immunvermittelten UEs, schweren UEs und SUEs

2.3.1 Anmerkungen zu den Endpunkten

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU Auswertungen zu den Endpunkten immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs nachgeliefert. Als Operationalisierung verwendet der pU – wie in der Nutzenbewertung A26-65 beschrieben – eine Kombination aus den Endpunkten Select UEs (ohne Hypersensitivitätsereignisse und infusionsbedingte Reaktionen) und den weiteren UEs von besonderem Interesse (OESIs). Dies ist sachgerecht. Weiterführende Informationen zu den Operationalisierungen finden sich in der Nutzenbewertung A26-65 [1].

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Diese ergeben

sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen bis 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erfolgte und somit an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt ist.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können auf Basis der vorliegenden Informationen aus der Studie RELATIVITY-047 für die Endpunkte immunvermittelte UE / schwere UEs und SUEs insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs 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 Tabellen zu häufigen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 3: 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					
immunvermittelte UEs[b] (ergänzend dargestellt)	187	146 (78,1)	201	145 (72,1)	–
immunvermittelte SUEs[b]	187	29 (15,5)	201	13 (6,5)	2,40 [1,29; 4,47]; 0,004
immunvermittelte schwere UEs[b, c]	187	34 (18,2)	201	22 (10,9)	1,66 [1,01; 2,73]; 0,044

a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7]
b. Herangezogen wird die kombinierte Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus spezifische UEs („Select UE“, ohne Hypersensitivitätsereignisse und Infusionsbedingte Reaktionen) und UEs von besonderem Interesse („OESI“).
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

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 der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; OESI: UEs von besonderem Interesse; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Nebenwirkungen

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte 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.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte 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.

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 GBA 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 legt für die immunvermittelten UEs keine p-Werte für die Subgruppen und für die Interaktionsterms vor. Daher wurden eigene Interaktionstests mittels Q-Test, auf Basis des relativen Risikos (RR), durchgeführt.

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

2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von der Dossierbewertung A26-65 [1] und den im Abschnitt 2.3.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt. In Tabelle 4 werden ausschließlich die im vorliegenden Addendum bewerteten Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

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 verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
immunvermittelte SUEs	15,5 % vs. 6,5 % RR: 2,40 [1,29; 4,47] RR: 0,42 [0,22; 0,78][c]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}75 \leq KI_o < 0{,}90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte schwere UEs	18,2 % vs. 10,9 % RR: 1,66 [1,01; 2,73] RR: 0,60 [0,37; 0,99][c]; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ höherer 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. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: 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 ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – -Ausmaß: gering ▪ Leber- und Gallenerkrankungen (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 steht maßgeblich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben. Auf der Seite der negativen Effekte stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, von zum Teil beträchtlichem Ausmaß, bei den Endpunkten immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs. Hinzu kommen einzelne positive und negative Effekte bei weiteren spezifischen schweren UEs.

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

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab aus der Dossierbewertung A26-65 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab/ Relatlimab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-65 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: 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 GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA 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 GBA 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 GBA 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.

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

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab/Relatlimab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-65.

2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2315: Nivolumab/Relatlimab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026: [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1335/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg (Opdualag 240 mg/80 mg); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 02.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1335/#dossier.

4. Bristol Myers Squibb. Anlage zur schriftlichen Stellungnahme (Nachreichung weiterer Informationen nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 2315: Nivolumab/Relatlimab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026: [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1335/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

5. 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.

6. 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.

7. 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.

Anhang A Ergebnisse zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs

Tabelle 7: Kategorien immunvermittelte UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie[b]	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	146 (78,1)	145 (72,1)
Select UE	140 (74,9)	141 (70,1)
Nicht-endokrine Select UE	125 (66,8)	126 (62,7)
Gastrointestinale UE	55 (29,4)	49 (24,4)
Hepatische UE	41 (21,9)	42 (20,9)
Pulmonale UE	13 (7,0)	8 (4,0)
UE der Nieren	18 (9,6)	15 (7,5)
UE der Haut	87 (46,5)	78 (38,8)
Endokrine Select UE	58 (31,0)	45 (22,4)
Erkrankung der Nebenniere	6 (3,2)	1 (0,5)
Diabetes mellitus	1 (0,5)	3 (1,5)
Störung der Hypophyse	6 (3,2)	1 (0,5)
Erkrankung der Schilddrüse	50 (26,7)	42 (20,9)
Weitere UE von besonderem Interesse (OESI)	34 (18,2)	26 (12,9)
Myasthenisches Syndrom	0 (0)	0 (0)
Demyelinisierung	0 (0)	0 (0)
Guillian-Barré-Syndrom	0 (0)	0 (0)
Pankreatitis	5 (2,7)	2 (1,0)
Uveitis	3 (1,6)	4 (2,0)
Enzephalitis	1 (0,5)	1 (0,5)
Myositis/Rhabdomyolyse	2 (1,1)	0 (0)
Myokarditis	3 (1,6)	1 (0,5)
Graft-versus-Host-Erkrankung	0 (0)	0 (0)
Meningitis	0 (0)	0 (0)
Troponin-Anstieg	23 (12,3)	20 (10,0)

a. Herangezogen wird die kombinierte Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus spezifischen UEs („Select UE“, ohne Hypersensitivitätsereignisse und Infusionsbedingte Reaktionen) und UEs von besonderem Interesse („OESI“).
b. Schreibweise ohne Anpassung aus den der Stellungnahme des pU übernommen.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit PD L1 < 1 %; OESI: UEs von besonderem Interesse; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: Kategorien immunvermittelte SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie[b]	Nivolumab/Relatlimab N = 187	Nivolumab N = 201
RELATIVITY-047		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	29 (15,5)	13 (6,5)
Select UE	22 (11,8)	9 (4,5)
Nicht-endokrine Select UE	20 (10,7)	7 (3,5)
Gastrointestinale UE	6 (3,2)	4 (2,0)
Hepatische UE	7 (3,7)	1 (0,5)
Pulmonale UE	3 (1,6)	1 (0,5)
UE der Nieren	3 (1,6)	2 (1,0)
UE der Haut	1 (0,5)	1 (0,5)
Endokrine Select UE	4 (2,1)	2 (1,0)
Erkrankung der Nebenniere	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus	0 (0)	1 (0,5)
Störung der Hypophyse	2 (1,1)	1 (0,5)
Erkrankung der Schilddrüse	2 (1,1)	0 (0)
Weitere UE von besonderem Interesse (OESI)	7 (3,7)	5 (2,5)
Myasthenisches Syndrom	0 (0)	0 (0)
Demyelinisierung	0 (0)	0 (0)
Guillian-Barré-Syndrom	0 (0)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,5)	1 (0,5)
Uveitis	0 (0)	1 (0,5)
Enzephalitis	1 (0,5)	1 (0,5)
Myositis/Rhabdomyolyse	1 (0,5)	0 (0)
Myokarditis	3 (1,6)	1 (0,5)
Graft-versus-Host-Erkrankung	0 (0)	0 (0)
Meningitis	0 (0)	0 (0)
Troponin-Anstieg	2 (1,1)	2 (1,0)

a. Herangezogen wird die kombinierte Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus spezifischen UEs („Select UE“, ohne Hypersensitivitätsereignisse und Infusionsbedingte Reaktionen) und UEs von besonderem Interesse („OESI“).
b. Schreibweise ohne Anpassung aus den der Stellungnahme des pU übernommen.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit PD L1 < 1 %; OESI: UEs von besonderem Interesse; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9: Kategorien immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab/Relatlimab vs. Nivolumab

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
Kategorie[b]	**Nivolumab/Relatlimab N = 187**	**Nivolumab N = 201**
RELATIVITY-047		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	34 (18,2)	22 (10,9)
Select UE	30 (16,0)	17 (8,5)
Nicht-endokrine Select UE	28 (15,0)	16 (8,0)
Gastrointestinale UE	6 (3,2)	6 (3,0)
Hepatische UE	15 (8,0)	8 (4,0)
Pulmonale UE	1 (0,5)	1 (0,5)
UE der Nieren	2 (1,1)	4 (2,0)
UE der Haut	4 (2,1)	0 (0)
Endokrine Select UE	2 (1,1)	1 (0,5)
Erkrankung der Nebenniere	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (0,5)	1 (0,5)
Störung der Hypophyse	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankung der Schilddrüse	0 (0)	0 (0)
Weitere UE von besonderem Interesse (OESI)	5 (2,7)	5 (2,5)
Myasthenisches Syndrom	0 (0)	0 (0)
Demyelinisierung	0 (0)	0 (0)
Guillian-Barré-Syndrom	0 (0)	0 (0)
Pankreatitis	0 (0)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	2 (1,0)
Enzephalitis	1 (0,5)	1 (0,5)
Myositis/Rhabdomyolyse	1 (0,5)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,5)	0 (0)
Graft-versus-Host-Erkrankung	0 (0)	0 (0)
Meningitis	0 (0)	0 (0)
Troponin-Anstieg	2 (1,1)	2 (1,0)

a. Herangezogen wird die kombinierte Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus spezifischen UEs („Select UE“, ohne Hypersensitivitätsereignisse und Infusionsbedingte Reaktionen) und UEs von besonderem Interesse („OESI“).
b. Schreibweise ohne Anpassung aus den der Stellungnahme des pU übernommen.

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 der Teilpopulation mit PD L1 < 1 %; OESI: UEs von besonderem Interesse; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis