

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg
(Opdualag[®] 240 mg/80 mg)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gemäß der Studie RELATIVITY-047 (Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 %).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol Myers Squibb
BRAF-V600	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg
Handelsname:	Opdualag® 240 mg/80 mg
ATC-Code:	L01FY02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42048, 45400
Pharmazentralnummer (PZN)	18155996
ICD-10-GM-Code	C43.- (Bösartiges Melanom der Haut)
Alpha-ID	I18282

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Opdualag ist für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren indiziert.	15.09.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	<i>Erwachsene</i> ▪ Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (nur für Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation) oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation) oder ▪ Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (nur für Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation) oder ▪ <u>Nivolumab (Monotherapie)</u> oder ▪ Pembrolizumab (Monotherapie) <i>Jugendliche ab 12 Jahren</i> ▪ <u>Nivolumab (Monotherapie)</u> oder ▪ Pembrolizumab (Monotherapie)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die in Tabelle 1-6 aufgeführte zVT folgt den Festlegungen des G-BA, wie sie im Rahmen eines mit Bristol Myers Squibb (BMS) geführten Beratungsgesprächs am 14. Juli 2022 sowie in der frühen Nutzenbewertung zu Nivolumab bei Jugendlichen im Dezember 2023 getroffen wurden.

Die Therapie für Jugendliche im Anwendungsgebiet orientiert sich grundsätzlich an den Therapieempfehlungen für Erwachsene. Da jedoch in der Altersgruppe der Jugendlichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ausschließlich Nivolumab und Pembrolizumab über eine entsprechende Zulassung verfügen, kommen nur diese Wirkstoffe als zVT infrage.

In der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie RELATIVITY-047 wird die Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab (nachfolgend Nivolumab/Relatlimab) direkt mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen, sodass der Zusatznutzen sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche im vorliegenden Dossier gegenüber der zVT-Option Nivolumab (Monotherapie) abgeleitet wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie RELATIVITY-047. Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-2/3-Studie zum Vergleich der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab mit einer Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die ein fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom aufwiesen und noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Die Studie ermöglicht somit einen direkten Vergleich zwischen Nivolumab/Relatlimab und der im Rahmen der zVT vorgesehenen Option Nivolumab. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Nivolumab/Relatlimab werden die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patient:innen mit einer Programmed Death Ligand-1-(PD-L1)-Expression < 1 % (nachfolgend PD-L1 < 1 %) herangezogen. Diese umfasst insgesamt 388 randomisierte Patient:innen, davon 187 im Nivolumab/Relatlimab-Arm (nachfolgend Nivo/Rela-Arm) und 201 im Nivolumab-Arm (nachfolgend Nivo-Arm).

Die für die Quantifizierung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst und werden im nachfolgenden Abschnitt näher beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gemäß der Studie RELATIVITY-047 (Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 %)

Endpunkt	Nivo/Rela vs. Nivo			Zusatznutzen
	HR [95 %-KI]		p-Wert	
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	0,75 [0,58; 0,97] Median (Monate): 38,3 vs. 25,4	↑	0,0262	Beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität				
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung				Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D-VAS	1,18 [0,79; 1,76]	↔	0,4075	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Lebensqualität gemäß FACT-M – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung				Zusatznutzen nicht belegt
FACT-M-Gesamtscore	0,90 [0,48; 1,66]	↔	0,7269	
Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse ⁽¹⁾ – Zeit bis zum ersten Ereignis				Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	1,10 [0,83; 1,46]	↔	0,5203	
SUE	1,08 [0,79; 1,47]	↔	0,6326	
Zum Therapieabbruch führende UE	1,28 [0,83; 1,98]	↔	0,2550	
Studie RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = Versus (1) Auswertung unter Ausschluss progressassoziierter Ereignisse				

Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab führte im Vergleich zu Nivolumab zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos (HR [95 %-KI] = 0,75 [0,58; 0,97]; p = 0,0262). Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben zeigen eine deutliche und anhaltende Trennung zwischen den Behandlungsarmen. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab von 25 auf 38 Monate verlängert.

Die Überlegenheit von Nivolumab/Relatlimab wird zudem durch die Ergebnisse zum Ansprechen und zum progressionsfreien Überleben (PFS) gestützt. Die objektive Ansprechrates stieg unter Nivolumab/Relatlimab gegenüber Nivolumab von 26 % auf 38 %. Das PFS war ebenfalls statistisch signifikant verbessert (HR [95 %-KI] = 0,67 [0,54; 0,84]; p = 0,0004) und verlängerte sich im Median von 3,0 auf 6,5 Monate.

Für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Nivolumab/Relatlimab ein klinisch relevanter **Zusatznutzen** gegenüber der zVT Nivolumab. Angesichts der ausgeprägten Verlängerung der

medianen Überlebensdauer um mehr als ein Jahr wird der Zusatznutzen als **beträchtlich** eingeschätzt.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen beim Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ist somit nicht belegt.

Lebensqualität gemäß FACT-M

Bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-M-Gesamtscores zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch beim FACT-G-Gesamtscore und den übrigen betrachteten Subskalen des FACT-M wurden zwischen den beiden Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Ein Zusatznutzen beim Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M ist somit nicht belegt.

Verträglichkeit

Bei den schweren, schwerwiegenden und zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (UE) liegen in den Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Der Anteil der Patient:innen mit schweren UE (51 % vs. 48 %) und SUE (42 % vs. 40 %) war zwischen der Fixdosiskombinationstherapie und der Monotherapie vergleichbar, und auch bei den zum Therapieabbruch führenden UE ergab sich nur ein geringer numerischer Unterschied (24 % vs. 19 %).

Hinsichtlich spezifischer UE (SOC-/PT-Ebene) waren die meisten beobachteten Unterschiede geringfügig und für das Gesamtbild der Verträglichkeit nicht prägend. Die wenigen verbleibenden Unterschiede wiesen keine konsistente Effektrichtung auf, sodass in der Gesamtschau kein Vor- oder Nachteil für einen der Behandlungsarme ableitbar ist.

Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) bewertete das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab/Relatlimab als qualitativ vergleichbar zum bekannten Nebenwirkungsprofil der Nivolumab-Monotherapie. Es traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie auf. Die in der Studie beobachteten UE waren mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement von Nivolumab gut behandelbar.

Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen beim Endpunkt Verträglichkeit ist somit nicht belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie RELATIVITY-047. Insgesamt wird die Aussagekraft der Studie als geeignet betrachtet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf der Stufe eines **Hinweises** zu treffen.

Für die Gesamtschau sind für den Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zVT folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Die Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab führt im Vergleich zu Nivolumab zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos, die mit einer ausgeprägten Verlängerung der medianen Überlebensdauer von mehr als einem Jahr einhergeht.
- Dem Überlebensvorteil stehen in der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit insgesamt keine bewertungsrelevanten Nachteile gegenüber.
 - Beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS und der Lebensqualität gemäß FACT-M wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.
 - Bei den UE zeigt sich ein weitgehend ausgewogenes Bild: Es bestehen keine Unterschiede in den betrachteten Hauptkategorien und nur wenige bewertungsrelevante Unterschiede bei spezifischen UE, sodass in der Gesamtschau kein Vor- oder Nachteil für einen der Behandlungsarme ableitbar ist.

Insgesamt führt die Therapie mit Nivolumab/Relatlimab aufgrund der ausgeprägten Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zVT Nivolumab zu einer bislang nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im betrachteten Anwendungsgebiet. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Erwachsene und Jugendliche in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** durch Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zVT Nivolumab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst erwachsene und jugendliche Patient:innen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ in der Erstlinienbehandlung. Unter Erstlinienbehandlung wird die erste systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms verstanden.

Ursachen und Risikofaktoren des malignen Melanoms, histopathologische Tumormerkmale, betroffene Körperstellen, die Tumordicke, die Stadienverteilung bei Erstdiagnose, prognostische Faktoren und die Stadienabhängigkeit des Überlebens unterscheiden sich nicht maßgeblich zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Neben dem Krankheitsbild sind auch laut der EMA die Therapie des Melanoms sowie der Wirkmechanismus, die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Nivolumab/Relatlimab bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vergleichbar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Es ist aufgrund seiner hohen genetischen Heterogenität prognostisch ungünstig und als sehr aggressiver Tumor zu bewerten. Die große Mehrheit der Patient:innen im Anwendungsgebiet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

befindet sich im metastasierten Stadium. In diesem Stadium liegt das relative 5-Jahres-Überleben nur bei rund 30 %. Ein relevanter Anteil der Patient:innen spricht auf die derzeitigen Erstlinienbehandlungen nicht an oder erleidet nach initialem Ansprechen einen Rückfall. Diese Patient:innen weisen eine schlechtere Prognose auf. Somit besteht ein hoher Bedarf an Arzneimitteln für die Erstlinienbehandlung, die zu einer verbesserten Tumorkontrolle sowie einer Verlängerung des Überlebens führen und eine akzeptable Verträglichkeit aufweisen.

Auf Grundlage der Ergebnisse der Studie RELATIVITY-047, insbesondere der signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer, ist Nivolumab/Relatlimab geeignet, wesentlich zur Verbesserung der therapeutischen Situation im vorliegenden Anwendungsgebiet beizutragen. Der Stellenwert von Nivolumab/Relatlimab spiegelt sich auch in der Aufnahme als Therapieempfehlung in den National Comprehensive Cancer Network-(NCCN-), European Society for Medical Oncology-(ESMO-) und American Society of Clinical Oncology-(ASCO-)Leitlinien wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	272 – 817
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	Beträchtlich	272 – 817
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	186.437,94 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	Nivolumab	Erwachsene	74.117,94 € – 78.472,26 €
			Jugendliche ab 12 Jahren	48.605,44 € – 78.472,26 €
		Pembrolizumab	Erwachsene	80.900,78 € – 81.770,78 €
			Jugendliche ab 12 Jahren	41.755,39 € – 81.770,78 €
		Cobimetinib + Vemurafenib	Erwachsene mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation	144.794,94 €
		Dabrafenib + Trametinib	Erwachsene mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation	124.052,18 €
		Encorefenib + Binimetinib	Erwachsene mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation	116.734,30 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.