

## **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 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                  | Seite    |
|------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                               | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                | <b>4</b> |
| <b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>                | <b>6</b> |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                    | 7        |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....              | 7        |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....         | 7        |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....                          | 11       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 11       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 12       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 12       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 13       |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                             | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 7            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende<br>Arzneimittel.....          | 7            |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                          | 11           |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden<br>Arzneimittels ..... | 12           |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 2-1: Die Wirkmechanismen von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)<br>und Relatlimab (LAG-3-inhibierender Antikörper) ..... | 10 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>               | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| APC                            | Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ATC-Code                       | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CD4+                           | Cluster of Differentiation 4+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CD8+                           | Cluster of Differentiation 8+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CTLA-4                         | Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| EMA                            | European Medicines Agency                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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. |
| FGL1                           | Fibrinogen-Like Protein 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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                                                                                                                    |
| IFN- $\gamma$                  | Interferon $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IgG                            | Immunoglobulin G                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| LAG-3                          | Lymphocyte-activation gene 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| mg                             | Milligramm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| MHC                            | Major Histocompatibility Complex                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| PD-1                           | Programmed Cell Death Protein-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| PD-L1                          | Programmed Death Ligand-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| PD-L2                          | Programmed Death Ligand-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| PZN                            | Pharmazentralnummer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| SGB                            | Sozialgesetzbuch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| TCR                            | T-Cell Receptor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

---

| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TH1                       | T-Helfer-Zelle 1                                                                                                                                                                    |
| TIL                       | Tumorinfiltrierende Lymphozyten                                                                                                                                                     |
| Tregs                     | Regulatorische T-Zellen                                                                                                                                                             |
| VerfO                     | Verfahrensordnung                                                                                                                                                                   |
| 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 |

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

## 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | <b>Fixdosiskombination<br/>Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg</b> |
| <b>Handelsname:</b> | <b>Opdualag® 240 mg/80 mg</b>                                    |
| <b>ATC-Code:</b>    | <b>L01FY02</b>                                                   |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| <b>PZN</b> | <b>Zulassungsnummer</b> | <b>Wirkstärke</b> | <b>Packungsgröße</b>                     |
|------------|-------------------------|-------------------|------------------------------------------|
| 18155996   | EU/1/22/1679/001        | 240 mg/80 mg      | 1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat |

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

#### Wirkmechanismus

Nivolumab und Relatlimab sind monoklonale Antikörper, die eine Aktivierung des Immunsystems bewirken [1, 2].

Eine wesentliche Aufgabe des Immunsystems ist die Erkennung und Eliminierung von entarteten Zellen. Das Immunsystem umfasst ein interagierendes Netzwerk von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, die koordiniert zusammenarbeiten [3].

Bei der sogenannten zellulären Immunantwort spielen T-Zellen eine Hauptrolle, da sie Tumorzellen anhand atypischer Oberflächenmoleküle, sogenannter Tumorantigene, als fremdartig erkennen. Eine Tumorantigenerkennung führt zu einer Aktivierung und Vermehrung (Proliferation) eines auf dieses Antigen spezialisierten T-Zell-Klons. Die aktivierten T-Zellen erkennen den Tumor, gegen den sie gerichtet sind, und sind idealerweise in der Lage, diesen zu infiltrieren und die Tumorzellen zu zerstören [4].

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen [5, 6]. Teilweise reduzieren die Tumorzellen die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Zellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle wie Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) und Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) auf den T-Zellen [7]. In der Folge erhalten die T-Zellen vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Tumorzellen. Dadurch können die T-Zellen keine effektive Anti-Tumoraktivität mehr entwickeln und die Tumorzellen entkommen ihrer Erkennung und Elimination.

Aktuell setzt die Immunonkologie zur Überwindung dieser Escape-Mechanismen vor allem auf die Wiederherstellung und Erhaltung der T-Zell-basierten Immunantwort. Aktivierte T-Zellen unterliegen dabei einer strengen körpereigenen Regulation, da eine unkontrollierte Aktivität und Vermehrung dazu führen könnte, dass sich das Immunsystem gegen gesunde Zellen des eigenen Körpers richtet [8].

Eine besondere Rolle in diesem Prozess spielt daher die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die eine überschießende Immunreaktion und damit eine Schädigung des Organismus verhindern sollen [8]. Tumorzellen können bestimmte Immun-Checkpoints zusätzlich aktivieren oder deaktivieren und verstärken so die Hemmung der Immunantwort [9]. Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Relatlimab greifen in diesen Signalweg ein, können die „Immunbremse“ lösen und auf diese Weise das Immunsystem reaktivieren.

Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen mittlerweile neben Chemotherapien und zielgerichteten Therapien einen zusätzlichen Therapieansatz dar und haben sich als weitere tragende Säule in der medikamentösen Behandlung bestimmter Tumorerkrankungen etabliert [10–13].

### **Wirkmechanismen von Nivolumab und Relatlimab**

Wirkstoffe wie der PD-1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab sowie der LAG-3-Checkpoint-Inhibitor Relatlimab unterstützen über eine kompetitive Blockade an den PD-1- bzw. LAG-3-Rezeptor die Immunantwort. Die beiden unterschiedlichen Immun-Checkpoint-Rezeptoren PD-1 und LAG-3, die häufig gemeinsam auf tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) exprimiert werden, tragen zur tumorvermittelten Dysfunktion von T-Zellen bei [14–18].

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G4-(IgG4-)Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) und Programmed Death Ligand-2 (PD-L2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist [19, 20]

Relatlimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der den LAG-3-Rezeptor blockiert. Der LAG-3-Rezeptor ist ein Molekül auf der Zelloberfläche, das auf T-Zellen und anderen Immunzellen exprimiert wird und vielfältige hemmende biologische Effekte auf die Funktion von T-Zellen hat. Neben aktivierten Cluster of Differentiation 4<sup>+</sup>-(CD4<sup>+</sup>)- und Cluster of Differentiation 8<sup>+</sup>-(CD8<sup>+</sup>)-T-Zellen wird LAG-3 auch auf verschiedenen anderen Immunzelltypen exprimiert, darunter Gedächtnis-T-Zellen, regulatorische T-Zellen (Tregs) und natürliche Killerzellen [15–17, 21, 22]. Die Liganden für den LAG-3-Rezeptor unterscheiden sich von den Liganden anderer inhibitorischer Immun-Checkpoints wie PD-1 oder zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4). Der am besten etablierte Ligand von LAG-3 ist der Major Histocompatibility Complex II (MHC-II); weitere Liganden, darunter Fibrinogen-Like Protein 1 (FGL1), werden derzeit erforscht [23–25]. Bindet LAG-3 an seinen MHC-II-Liganden auf Antigen-präsentierenden Zellen oder Tumorzellen, kommt es zur negativen Regulierung der Proliferation und Effektorfunktion von T-Zellen und somit zu einer Abschwächung der Immunantwort [16, 21, 22, 26, 27]. Relatlimab bindet mit hoher Affinität an LAG-3 und verhindert so die Interaktion mit MHC-II. Durch diese Blockade kann Relatlimab die Effektorfunktion erschöpfter T-Zellen wiederherstellen bzw. deren Erschöpfung entgegenwirken. Zusätzlich wird durch Relatlimab die immunsuppressive Wirkung von Tumor-infiltrierenden Tregs verringert [28, 29].

Die Kombination verschiedener Immun-Checkpoint-Inhibitoren ermöglicht eine erweiterte Bekämpfung des Tumors über mehrere Angriffspunkte. Die Interaktionen zwischen Tumor und Immunsystem sind komplex, sodass die Ausrichtung auf zusätzliche Checkpoints, wie z. B. LAG-3, als ein vielversprechender Ansatz gilt. Durch die Kombination von Nivolumab und Relatlimab werden beide Immun-Checkpoint-Signalwege simultan moduliert und es kommt zu einem synergistischen immuntherapeutischen Effekt. Die kombinierte Blockade von PD-1 und LAG-3 hat das Potenzial, die klinische Wirksamkeit gegenüber einer alleinigen Blockade von PD-1 zu verbessern und stellt somit eine wichtige Therapieoption für Patient:innen dar [28].

Der Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper) und Relatlimab (LAG-3-inhibierender Antikörper) ist schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt.

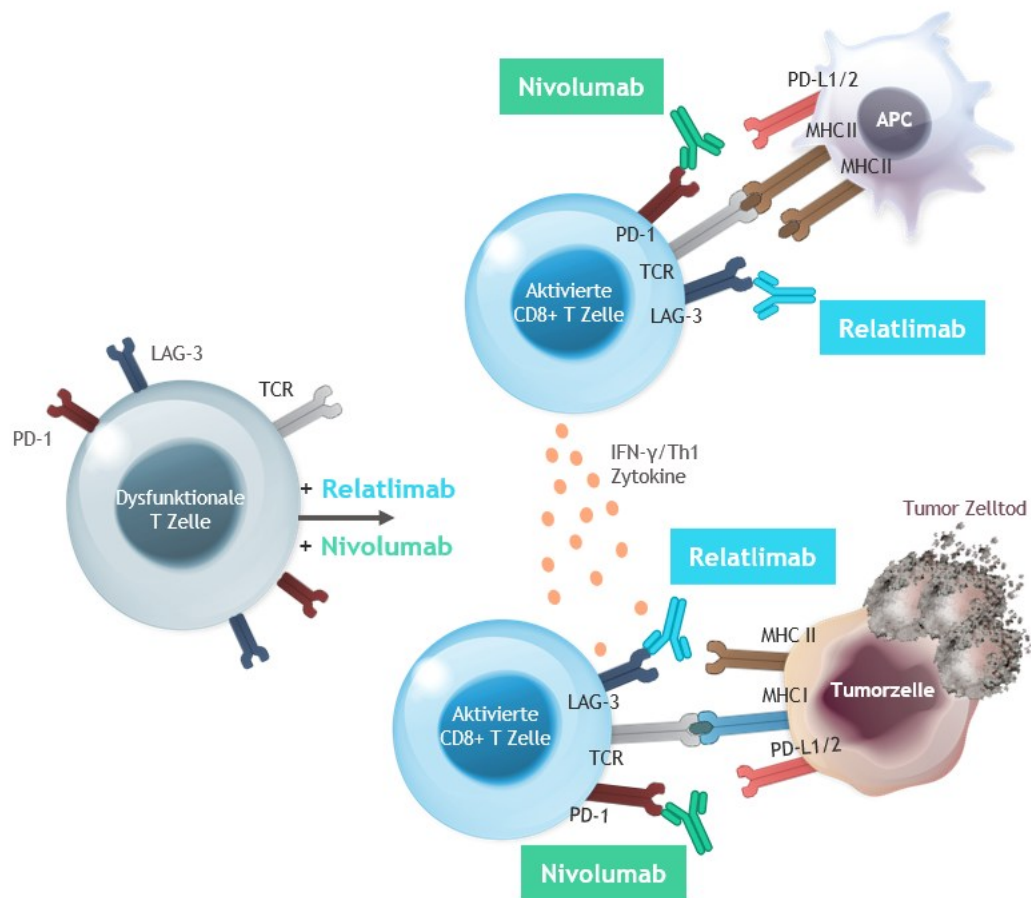


Abbildung 2-1: Die Wirkmechanismen von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper) und Relatlimab (LAG-3-inhibierender Antikörper)

Quelle: [14–29]

Durch die Bindung des PD-1-Rezeptors der T-Zelle mit PD-L1/2 auf der Tumorzelle wird die T-Zelle inaktiviert. Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen den Immun-Checkpoint-Rezeptor gerichtet ist und mit der Bindung an PD-1 die Interaktion zwischen Tumorzelle und T-Zelle im Mikromilieu des Tumors verhindert. Die PD-1-vermittelte Immunbremse kann gelöst und die anti-tumorale Immunantwort reaktiviert werden. Relatlimab kann durch die Blockade des LAG-3-Rezeptors die Effektorfunktion erschöpfter T-Zellen wiederherstellen bzw. deren Erschöpfung entgegenwirken. Zusätzlich wird durch Relatlimab die immunsuppressive Wirkung von Tumor-infiltrierenden regulatorischen T-Zellen (Tregs) verringert. Nivolumab und Relatlimab blockieren somit synergistisch die beiden Immun-Checkpoint-Signalwege und verbessern so die Anti-Tumor-Immunantwort.

APC = Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell); CD8+ = Cluster of Differentiation 8+; IFN-γ = Interferon γ; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3; MHC = Major Histocompatibility Complex; PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PD-L2 = Programmed Death Ligand-2; TCR = T-Cell Receptor; Th1 = T-Helfer-Zelle 1

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aufgrund des Wirkmechanismus unterscheiden sich immunonkologische Substanzen in Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens von konventionellen Therapien.

Unter anderem kann es initial durch therapiebedingte Infiltration von Immunzellen in den Tumor zu einer temporären Größenzunahme kommen. Eine Größenzunahme des Tumors wird klassischerweise als Progress gewertet, in diesem Fall würde es sich jedoch um eine sogenannte Pseudoprogression handeln [30].

### Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen

Der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Nivolumab/Relatlimab sind für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren vergleichbar. Dieses hat auch die European Medicines Agency (EMA) bestätigt [31].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 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. | Nein               | 15.09.2022                    | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.<br>PD-L1 = Programmed Death Ligand-1                                                                                                                                                  |                    |                               |                                   |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation Opdualag<sup>®</sup> mit Stand vom Februar 2026 [2].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet<br>(deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen) | Datum der<br>Zulassungserteilung |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                              |                                  |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation Opdualag<sup>®</sup> mit Stand vom Februar 2026 [2].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Nivolumab wurden der deutschen Fachinformation von Opdualag<sup>®</sup> [2] entnommen. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften entnommen. Die Artikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) identifiziert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39(1):98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
2. Bristol Myers Squibb. Fachinformation Opdualag® 240mg/80mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Februar 2026; 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
3. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2704–15. doi: 10.1056/NEJMra072739.
4. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013; 14(10):1014–22. doi: 10.1038/ni.2703.
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21(2):137–48. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
6. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Adv Cancer Res* 2003; 90:157–77. doi: 10.1016/s0065-230x(03)90005-4.
7. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6(3):233–7. doi: 10.2174/187153006778250019.
8. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med* 2012; 209(2):201–9. doi: 10.1084/jem.20112275.
9. George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ. Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(9):1011–8. doi: 10.6004/jnccn.2011.0085.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3., Juli 2020, AWMF-Registernummer: 032/024OL; 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom\\_Version\\_3/LL\\_Melanom\\_Langversion\\_3.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf), aufgerufen am 18.05.2026.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: April 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 18.05.2026.
12. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2025; 36(1):10–30. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.006.
13. Bex A, Ghanem YA, Albiges L, Bonn S, Campi R, Capitanio U et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update. *Eur Urol* 2025; 87(6):683–96. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.020.
14. Long L, Zhang X, Chen F, Pan Q, Phiphatwatchara P, Zeng Y et al. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer* 2018; 9(5-6):176–89. doi: 10.18632/genesandcancer.180.
15. Workman CJ, Cauley LS, Kim I-J, Blackman MA, Woodland DL, Vignali DAA. Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. *J Immunol* 2004; 172(9):5450–5. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5450.
16. Woo S-R, Turnis ME, Goldberg MV, Bankoti J, Selby M, Nirschl CJ et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012; 72(4):917–27. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620.
17. Wang J, Sanmamed MF, Datar I, Su TT, Ji L, Sun J et al. Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. *Cell* 2019; 176(1-2):334–347.e12. doi: 10.1016/j.cell.2018.11.010.
18. Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, Maris CH, Hipkiss EL, Marzo A de et al. LAG-3 regulates CD8<sup>+</sup> T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. *J Clin Invest* 2007; 117(11):3383–92. doi: 10.1172/JCI31184.
19. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2026; 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
20. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang X-T, Huang H, Feingersh D et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(9):846–56. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040.
21. Thudium K, Selby M, Zorn JA, Rak G, Wang X-T, Bunch RT et al. Preclinical Characterization of Relatlimab, a Human LAG-3-Blocking Antibody, Alone or in Combination with Nivolumab. *Cancer Immunol Res* 2022; 10(10):1175–89. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0057.

22. Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol* 2009; 10(1):29–37. doi: 10.1038/ni.1679.
23. Workman CJ, Dugger KJ, Vignali DAA. Cutting edge: molecular analysis of the negative regulatory function of lymphocyte activation gene-3. *J Immunol* 2002; 169(10):5392–5. doi: 10.4049/jimmunol.169.10.5392.
24. Huang R-Y, Francois A, McGray AR, Miliotto A, Odunsi K. Compensatory upregulation of PD-1, LAG-3, and CTLA-4 limits the efficacy of single-agent checkpoint blockade in metastatic ovarian cancer. *Oncoimmunology* 2017; 6(1):e1249561. doi: 10.1080/2162402X.2016.1249561.
25. Maçon-Lemaître L, Triebel F. The negative regulatory function of the lymphocyte-activation gene-3 co-receptor (CD223) on human T cells. *Immunology* 2005; 115(2):170–8. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02145.x.
26. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(1):45–56. doi: 10.1038/nri3790.
27. Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity* 2016; 44(5):989–1004. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.001.
28. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386(1):24–34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
29. Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, Vignali DAA. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. *Immunological reviews* 2017; 276(1):80–96. doi: 10.1111/imr.12519.
30. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7116–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.
31. European Medicines Agency. Assessment report Opdualag, International non-proprietary name: nivolumab / relatlimab; Procedure No. EMEA/H/C/005481/0000; 21 July 2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf), aufgerufen am 09.03.2026.