

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg  
(Opdualag<sup>®</sup> 240 mg/80 mg)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 A**

*Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Melanoms  
mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % bei  
Erwachsenen und Jugendlichen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                 | Seite    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                              | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                               | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>                                                               | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                        | 9        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                       | 10       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                          | 11       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                          | 12       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....                                                                     | 13       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                       | 14       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                 | 14       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                     | 21       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                                | 23       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....                                                           | 25       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                        | 30       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....                                          | 31       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....                                                                      | 33       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                           | 39       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....                                                                         | 39       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....   | 43       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....        | 48       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                          | 52       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                     | 53       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....                                                                       | 56       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                          | 58       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....                                                                      | 59       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                   | 61       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....                                                               | 61       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....                                                                | 74       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....         | 75       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                              | 76       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                         | 80       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                          | 80       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....                                                                      | 80       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... | 81       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....                                                                      | 83       |

|        |                                                                                                                                                                     |    |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.6    | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben ..... | 84 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....                                                                                                                               | 86 |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                    | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Pathologische AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms gemäß 8. Version .....                                                                                                                     | 16           |
| Tabelle 3-2: M-Klassifikation des Melanoms mit AJCC-Stadium IV gemäß 8. Version.....                                                                                                                               | 19           |
| Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2019 bis 2023 ...                                                                                                                          | 24           |
| Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                                  | 26           |
| Tabelle 3-5: Ableitung der Zielpopulation.....                                                                                                                                                                     | 27           |
| Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2026 bis 2031 .....                                                                                                           | 30           |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....                                        | 31           |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                   | 40           |
| Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                    | 43           |
| Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                                 | 49           |
| Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen .....                                                                                       | 51           |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                     | 52           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....                                                                                                                                      | 53           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....                                            | 53           |
| Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                                                        | 54           |
| Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....                                                                                                                                               | 78           |
| Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                                                     | 82           |
| Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... | 86           |

**Abbildungsverzeichnis****Seite**

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für<br>maligne Melanome (ICD-10 C43) in Deutschland, 2021 - 2023 .....     | 24 |
| Abbildung 3-2: Relative 5-Jahres-Überlebensraten nach UICC-Stadium bei malignen<br>Melanomen (ICD-10 C43), nach Geschlecht, in Deutschland 2021 - 2023 ..... | 25 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AJCC             | American Joint Committee on Cancer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ALBVG            | Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ASCO             | American Society of Clinical Oncology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| BMS              | Bristol Myers Squibb                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| BRAF             | v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| BRAF-V600        | v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CTIS             | Clinical Trial Information System                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CTLA-4           | Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| DFL              | Durchstechflasche(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| DMTR             | Dutch Melanoma Treatment Registry                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| EMA              | European Medicines Agency                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 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. |
| EURD-Liste       | List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| EURD             | European Union Reference Dates                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| FAQ              | Häufig gestellte Fragen (Frequently Asked Questions)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| FTBL             | Filmlösungstablette(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| <b>Abkürzung</b>               | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| HKP                            | Hartkapsel(n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| i.v.                           | Intravenös                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ICD-10-GM                      | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification                                                                                                                                                                     |
| ITT                            | Intention to treat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| IU                             | International Unit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| kg                             | Kilogramm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| KG                             | Körpergewicht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| LAG-3                          | Lymphocyte-activation gene 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| LDH                            | Laktatdehydrogenase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| LPFV                           | Last Patient First Visit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| LPI                            | Last Patient In                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| M0                             | keine Fernmetastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| M1                             | Fernmetastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Max                            | Maximum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| MEDLINE                        | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| MEK                            | Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| mg                             | Milligramm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Min                            | Minimum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| mm                             | Millimeter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| N.A.                           | Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| NCCN                           | National Comprehensive Cancer Network                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| NCT                            | National Clinical Trial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OPS                       | Operationen- und Prozedurenschlüssel                                                                                                                                                |
| PASS                      | Post-Authorization Safety Study                                                                                                                                                     |
| PD-1                      | Programmed Cell Death Protein-1                                                                                                                                                     |
| PD-L1                     | Programmed Death Ligand-1                                                                                                                                                           |
| PFS                       | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)                                                                                                                            |
| PSUR                      | Periodic Safety Update Report                                                                                                                                                       |
| pT                        | Pathologische T-Kategorie                                                                                                                                                           |
| RKI                       | Robert Koch-Institut                                                                                                                                                                |
| RMP                       | Risikomanagement-Plan                                                                                                                                                               |
| SAS                       | Statistical Analysis System                                                                                                                                                         |
| SGB                       | Sozialgesetzbuch                                                                                                                                                                    |
| STROSA                    | Standardized Reporting of Secondary Data Analyses                                                                                                                                   |
| TNM                       | Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen                                                                                                                                              |
| UE                        | Unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                                              |
| UICC                      | Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)                                                                                                      |
| UV                        | Ultraviolett                                                                                                                                                                        |
| 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 |
| vs.                       | Versus                                                                                                                                                                              |
| WHO                       | World Health Organization                                                                                                                                                           |
| ZfKD                      | Zentrum für Krebsregisterdaten                                                                                                                                                      |
| ZNS                       | Zentrales Nervensystem                                                                                                                                                              |
| zVT                       | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                      |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg (Opdualag® 240 mg/80 mg) (nachfolgend Nivolumab/Relatlimab) ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-Programmed Death Ligand-1-(PD-L1)-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen die im Folgenden genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [1, 2]. Die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von  $< 1\%$  hat dabei laut G-BA keine Auswirkungen auf die zVT [1].

a) Erwachsene

- 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

- Nivolumab (Monotherapie)

oder

- Pembrolizumab (Monotherapie) [1]

b) Jugendliche ab 12 Jahren

- Nivolumab (Monotherapie)

oder

- Pembrolizumab (Monotherapie) [2].

Gemäß Leitlinien und schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften kommt neben diesen genannten zVT-Optionen auch die Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Melanoms infrage [1, 3–6]. Aus Sicht der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) stellt die Kombination Nivolumab + Ipilimumab somit eine weitere, gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Frage der zVT fand am 14. Juli 2022 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2022-B-110 dokumentiert [1]. Die vom G-BA für Erwachsene festgelegte zVT ist im vorhergehenden Abschnitt 3.1.1 beschrieben.

Für Jugendliche führte der G-BA aus, dass nach Einschätzung der an der Beratung beteiligten Fachgesellschaften kein eigenständiger Therapiestandard besteht. Die Behandlung Jugendlicher orientiere sich daher an den Empfehlungen für Erwachsene [1, 2]. Da das Beratungsgespräch vor Inkrafttreten des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetzes (ALBVG) stattfand, benannte der G-BA für Jugendliche zunächst dieselben Therapieoptionen als zVT wie für Erwachsene. Allerdings verfügen lediglich Nivolumab und Pembrolizumab über eine explizite Zulassung für Jugendliche. Im nach Inkrafttreten des ALBVG durchgeführten Verfahren zu Nivolumab im vergleichbaren Anwendungsgebiet wurden die v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B-/Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase-(BRAF-/MEK-)Inhibitor-Kombinationen vom G-BA daher nicht mehr als zVT für Jugendliche herangezogen [2].

### Auswahl und Umsetzung der zVT

In der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie RELATIVITY-047 wird 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. Obwohl das Protokoll den Einschluss Jugendlicher zuließ, wurden in der Studie ausschließlich Erwachsene randomisiert. Da somit keine separaten Studiendaten für Jugendliche vorliegen, werden die Ergebnisse der Studie entsprechend der regulatorischen Bewertung als gemeinsame Evidenz für beide Altersgruppen berücksichtigt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen im Abschnitt 3.1 wurden im Wesentlichen der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-110) [1] und der aktuellen frühen Nutzenbewertung von Nivolumab bei Jugendlichen mit fortgeschrittenem Melanom [2] entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-110; Relatlimab / Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Relatlimab / Nivolumab, Datum des Gesprächs 14. Juli 2022; Niederschrift vom 12. Oktober 2022; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2022-B-110, Stand: Oktober 2022; 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche  $\geq 12$  bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab) vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10058/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-956\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10058/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-956_TrG.pdf), aufgerufen am 28.04.2026.
3. 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.
4. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous, Version 2.2026; 2026. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf), aufgerufen am 18.05.2026.
5. 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.
6. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *JCO* 2023; 41(30):4794–820. doi: 10.1200/JCO.23.01136.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

*Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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 Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab ist zugelassen 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 [1].

#### Ursachen der Entstehung des malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen der Haut) entsteht. Das maligne Melanom ist für 90 % aller Todesfälle durch Hauttumoren verantwortlich und weist die höchste Metastasierungsrate unter diesen Tumoren auf [2]. Die ICD-10-GM<sup>1</sup>-Kodierung lautet: C43 Bösartiges Melanom der Haut [3]. Die Tumoren entwickeln sich primär an der Haut [4], selten am Auge [5] und an den Hirn- und Schleimhäuten [6].

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland mit einem stadienübergreifenden Anteil von 5,4 % bei den Frauen und 5,2 % bei den Männern [7]. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen ist mit 64 Jahren vergleichsweise niedrig, Männer erkranken im Mittel mit 69 Jahren [7].

Wichtigster exogener Risikofaktor für ein malignes Melanom – sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen – ist die ultraviolette (UV)Strahlung, vor allem eine wiederkehrende intensive Sonnenbelastung. Dies gilt sowohl für die natürliche UV-Strahlung (Sonnenlicht) als auch für künstliche UV-Strahlung, zum Beispiel durch Solarien. Alle Sonnenbrände – egal in welchem Lebensalter – erhöhen das Risiko. Zu den wichtigsten angeborenen Risikofaktoren gehören bereits angeborene Nävi und ein heller Hauttyp. Sind mehrere Verwandte ersten Grades an malignen Melanomen erkrankt, kann dies auf ein familiär erhöhtes Risiko durch

---

<sup>1</sup> ICD-10-GM = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification

ererbte Mutationen hindeuten. Ein bedeutsamer Risikofaktor ist auch die Anzahl Nävi, die im Verlauf des Lebens aufgetreten sind, sowie das Vorkommen von atypischen (dysplastischen) Nävi [7].

Das maligne Melanom ist im frühen Erkrankungsstadium häufig symptomlos, neigt aber frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen [8–10].

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität [11] prognostisch ungünstig und als sehr aggressiver Tumor zu bewerten [12]. Etwa ein Drittel aller Melanome in Deutschland werden erst in den Tumorstadien II-IV diagnostiziert [7]. Patient:innen mit fernmetastasiertem Melanom (Stadium IV) hatten insbesondere vor Zulassung der neuen Substanzen ab 2011 eine sehr schlechte Prognose mit einem 1-Jahres-Überleben von nur etwa 25 % [13]. Laut aktuellen Daten (Jahre 2021 bis 2023) hat sich das Überleben verbessert, wobei das relative 5-Jahres-Überleben für das fernmetastasierte Melanom (Stadium IV) mit nur rund 30 % noch immer ungünstig ist [7].

Durch ein flächendeckendes Hautkrebsscreening kann die Diagnose unter Umständen bereits zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist. Aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien kann somit die Morbidität und Mortalität insgesamt reduziert werden [14–16]. In Deutschland wird seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre ein Hautkrebsscreening angeboten [17].

### **Klassifizierung des malignen Melanoms**

Entsprechend der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) werden 4 Subtypen des kutanen malignen Melanoms unterschieden: das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akral-lentiginöse Melanom. Darüber hinaus finden sich Mischformen und weitere, nicht klassifizierbare Formen des Melanoms sowie nicht-kutane Formen wie das mukosale Melanom, das im Vergleich zum kutanen Melanom sehr selten auftritt [2, 18]. Diese Subtypen und Mischformen treten bei Erwachsenen wie auch bei Jugendlichen auf [19–21]. Bei Jugendlichen ist die Häufigkeitsverteilung der hauptsächlich vorkommenden Subtypen (superfiziell spreitendes Melanom und noduläres Melanom) sowie der seltener vorkommenden Subtypen (Lentigo-maligna-Melanom und akral-lentiginöses Melanom) insgesamt vergleichbar zu Erwachsenen [19, 21, 22]. Bei Jugendlichen treten maligne Melanome genauso wie bei Erwachsenen hauptsächlich am Rumpf auf [19, 21, 22]. Insgesamt sind auch die ätiologischen Mechanismen bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind bei Erwachsenen und Jugendlichen prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung [23–25]. Diese Faktoren haben dementsprechend Eingang in die Stadieneinteilung von malignen Melanomen (Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen-(TNM)Klassifikation) und darauf basierend auch in die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) gefunden. In Tabelle 3-1 ist die aktuelle AJCC-Klassifikation in der 8. Version

von 2018 nach Gershenwald et al. 2017 dargestellt [23], welche auch für die Klassifizierung der Patient:innen in der Zulassungsstudie RELATIVITY-047 herangezogen wurde.

Tabelle 3-1: Pathologische AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms gemäß 8. Version

| Stadium | Primärtumor (pathologische Evaluation; pT)                            | Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)                                                                                                                               | Fernmetastasen (M)        |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 0       | In-situ-Tumor (T <sub>is</sub> )                                      | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0) bzw. keine Bestimmung notwendig                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
| IA      | < 0,8 mm, ohne Ulzeration (T1a)                                       | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
|         | ≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder<br>0,8 mm – 1,0 mm ohne Ulzeration (T1b) | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
| IB      | > 1,0-2,0 mm, ohne Ulzeration (T2a)                                   | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
| IIA     | > 1,0 – 2,0 mm mit Ulzeration (T2b)                                   | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
|         | > 2,0 – 4,0 mm, ohne Ulzeration (T3a)                                 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
| IIB     | > 2,0 – 4,0 mm mit Ulzeration (T3b)                                   | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
|         | > 4,0 mm, ohne Ulzeration (T4a)                                       | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
| IIC     | > 4,0 mm mit Ulzeration (T4b)                                         | Keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0)                                                                                                                       | Keine Fernmetastasen (M0) |
| IIIA    | ≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder<br>≤ 2,0 mm ohne Ulzeration (T1a/b-T2a)  | Bis zu 3 klinisch okkulte nodale Metastasen (N1a oder N2a)                                                                                                        | Keine Fernmetastasen (M0) |
| IIIB    | Kein Anhalt für einen Primärtumor (T0)                                | Eine klinisch nachgewiesene nodale Metastase oder<br>Satelliten-, In-transit- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (N1b, N1c) | Keine Fernmetastasen (M0) |

| Stadium | Primärtumor<br>(pathologische<br>Evaluation; pT)                                                  | Regionäre Lymphknotenmetastasen<br>(N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fernmetastasen<br>(M)        |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|         | < 0,8 mm mit oder ohne<br>Ulzeration<br>bis<br>> 1,0 – 2,0 mm, keine<br>Ulzeration<br>(T1a/b–T2a) | Bis zu 3 nodale Metastasen, davon mind.<br>eine klinisch nachgewiesen<br>oder<br>Satelliten-, In-transit- und/oder<br>Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre<br>Lymphknotenmetastasen<br>(N1b/c oder N2b)                                                                                                                                                   | Keine<br>Fernmetastasen (M0) |
|         | > 1,0 – 2,0 mm mit<br>Ulzeration<br>bzw.<br>> 2,0-4,0 mm, keine<br>Ulzeration<br>(T2b/T3a)        | Bis zu 3 klinisch okkulte Metastasen<br>oder<br>Satelliten-, In-transit- und/oder<br>Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre<br>Lymphknotenmetastasen<br>oder<br>bis zu 3 nodale Metastasen, davon mind.<br>eine klinisch nachgewiesen<br>(N1a–N2b)                                                                                                          | Keine<br>Fernmetastasen (M0) |
| IIIC    | Kein Anhalt für einen<br>Primärtumor (T0)                                                         | ≥ 2 nodale Metastasen, davon mind. 1<br>klinisch nachgewiesen oder „verbackenes“<br>Lymphknotenkonglomerat<br>oder<br>≥ 1 klinisch okkulte oder klinisch<br>nachgewiesene nodale Metastase mit<br>Satelliten-, In-transit- und/oder<br>Mikrosatelliten-Metastasen<br>und/oder<br>„verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat<br>(N2b, N2c, N3b oder N3c)              | Keine<br>Fernmetastasen (M0) |
|         | ≤ 2,0 mm mit Ulzeration<br>oder<br>≤ 4,0 mm ohne Ulzeration<br>(T1a–T3a)                          | Jegliche Anzahl klinisch okkult oder<br>klinisch nachgewiesener nodaler<br>Metastasen mit Satelliten-, In-transit-<br>und/oder Mikrosatelliten-Metastasen<br>oder<br>≥ 4 klinisch okkulte nodale Metastasen<br>oder<br>≥ 4 nodale Metastasen, davon mind. 1<br>klinisch nachgewiesen<br>und/oder<br>„verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat<br>(N2c oder N3a/b/c) | Keine<br>Fernmetastasen (M0) |

| Stadium                                         | Primärtumor<br>(pathologische<br>Evaluation; pT)                                            | Regionäre Lymphknotenmetastasen<br>(N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Fernmetastasen<br>(M)                             |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                 | > 2,0 – 4,0 mm mit<br>Ulzeration<br>oder<br>> 4,0 mm ohne Ulzeration<br>(T3b/T4a)           | Jegliche Anzahl klinisch okkult oder<br>klinisch nachgewiesener nodaler<br>Metastasen<br>mit/ohne<br>Satelliten- oder In-transit- und/oder<br>Mikrosatelliten-Metastasen<br>und/oder optional<br>„verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat<br>(Jegliches N $\geq$ N1)                                                                                                                                    | Keine<br>Fernmetastasen (M0)                      |
|                                                 | > 4,0 mm mit Ulzeration<br>(T4b)                                                            | Bis zu 3 klinisch okkulte Metastasen<br>oder<br>Satelliten-, In-transit- und/oder<br>Mikrosatelliten-Metastasen ohne regionäre<br>Lymphknotenmetastasen<br>oder<br>bis zu 3 nodale Metastasen, davon mind.<br>eine klinisch nachgewiesen<br>oder<br>eine klinisch nachgewiesene oder okkulte<br>nodale Metastase mit Satelliten-, In-transit-<br>und/oder Mikrosatelliten-Metastasen<br>(N1a – N2c) | Keine<br>Fernmetastasen (M0)                      |
| IIID                                            | > 4,0 mm mit Ulzeration<br>T4b                                                              | $\geq 2$ klinisch okkulte oder klinisch<br>nachgewiesene nodale Metastasen mit<br>Satelliten-, In-transit- und/oder<br>Mikrosatelliten-Metastasen<br>oder<br>$\geq 4$ klinisch okkulte nodale Metastasen<br>oder<br>$\geq 4$ nodale Metastasen, davon mind. 1<br>klinisch nachgewiesen<br>und/oder<br>„verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat<br>(N3a/b/c)                                             | Keine<br>Fernmetastasen (M0)                      |
| IV                                              | Jede Tumordicke, mit oder<br>ohne Ulzeration<br>oder<br>In-situ-Tumor<br>(jegliches T, Tis) | Jeglicher Grad der lymphatischen,<br>Satelliten-, in-transit oder Mikrosatelliten-<br>Metastasierung (jegliches N)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Fernmetastasen (M1,<br>siehe auch Tabelle<br>3-2) |
| mm = Millimeter; pT = pathologische T-Kategorie |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |

Quelle: Übersetzt aus dem Englischen nach Gershenwald et al. 2017 [23]

Stadium III bildet eine heterogene Patientengruppe ab und wird in Abhängigkeit von der Tumordicke, dem Vorliegen von Ulzerationen und dem Ausmaß der lokoregionären

Metastasierung im Bereich der Lymphknoten und der Haut in die Stadien IIIA, IIIB, IIIC und IIID unterteilt (Tabelle 3-1).

Bis einschließlich Stadium III sind alle Stadien des Melanoms dadurch gekennzeichnet, dass keine Fernmetastasen festgestellt wurden (M0). Demgegenüber ist Stadium IV durch die Fernmetastasierung des Tumors charakterisiert (M1). Nach den Vorgaben des AJCC wird bei Fernmetastasen wegen der schlechten Prognose auf eine weitere Unterteilung des Stadiums IV verzichtet, allerdings findet entsprechend der M-Klassifikation gemäß der Lokalisation der Metastasen und den Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH) eine weitere Differenzierung statt, die in Tabelle 3-2 dargestellt ist.

Tabelle 3-2: M-Klassifikation des Melanoms mit AJCC-Stadium IV gemäß 8. Version

| Stadium                                                                                                 | Lokalisation der Metastasen                                                                                           | Serumwerte der LDH                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| M0                                                                                                      | Keine Evidenz von Fernmetastasen                                                                                      | -                                      |
| M1a                                                                                                     | Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe inklusive Muskeln, und/oder nicht-regionärer Lymphknotenbefall                    | nicht dokumentiert oder unspezifiziert |
| M1a[0]                                                                                                  | Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe inklusive Muskeln, und/oder nicht-regionärer Lymphknotenbefall                    | Normal                                 |
| M1a[1]                                                                                                  | Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe inklusive Muskeln, und/oder nicht-regionärer Lymphknotenbefall                    | Erhöht                                 |
| M1b                                                                                                     | Lungen-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen der M1a-Lokalisation                                               | nicht dokumentiert oder unspezifiziert |
| M1b[0]                                                                                                  | Lungen-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen der M1a-Lokalisation                                               | Normal                                 |
| M1b[1]                                                                                                  | Lungen-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen der M1a-Lokalisation                                               | Erhöht                                 |
| M1c                                                                                                     | Fernmetastasen viszeraler Lokalisation (ausgenommen ZNS) mit oder ohne Fernmetastasen in M1a- oder M1b-Lokalisationen | nicht dokumentiert oder unspezifiziert |
| M1c[0]                                                                                                  | Fernmetastasen viszeraler Lokalisation (ausgenommen ZNS) mit oder ohne Fernmetastasen in M1a- oder M1b-Lokalisationen | Normal                                 |
| M1c[1]                                                                                                  | Fernmetastasen viszeraler Lokalisation (ausgenommen ZNS) mit oder ohne Fernmetastasen in M1a- oder M1b-Lokalisationen | Erhöht                                 |
| M1d                                                                                                     | ZNS-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen in M1a-, M1b-oder M1c-Lokalisationen                                  | nicht dokumentiert oder unspezifiziert |
| M1d[0]                                                                                                  | ZNS-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen in M1a-, M1b-oder M1c-Lokalisationen                                  | Normal                                 |
| M1d[1]                                                                                                  | ZNS-Fernmetastasen mit oder ohne Fernmetastasen in M1a-, M1b-oder M1c-Lokalisationen                                  | Erhöht                                 |
| LDH = Laktatdehydrogenase; M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen; ZNS = Zentrales Nervensystem |                                                                                                                       |                                        |

Quelle: Übersetzt aus dem Englischen nach Gershenwald et al. 2017 [23]

Neben dem Stadium und der M-Klassifikation sind Geschlecht und Alter weitere Prognosefaktoren. So weisen Frauen eine bessere Prognose auf als Männer, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahren abnimmt. Daneben haben jüngere Patient:innen eine bessere Prognose als ältere Patient:innen [26]. Ferner hat sich auch der LDH-Spiegel im Serum – dessen Erhöhung im Stadium IV in die Einstufung des M-Schweregrads einfließt [23] – als Prognosefaktor erwiesen.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab ist zugelassen 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 [1].

#### ***Definition des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms***

Das Anwendungsgebiet des „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ lässt sich durch die AJCC-Stadienklassifikation nicht eindeutig beschreiben, da es sowohl eine therapeutische Komponente (nicht resezierbar) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema (metastasiert) umfasst. Die AJCC-Klassifikation berücksichtigt jedoch ausschließlich das TNM-Schema.

Beim „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom“ handelt es sich also um eine klinisch-therapeutische Definition, die den Therapieempfehlungen der Leitlinien entspricht: Für Patient:innen mit malignen Melanomen ist im Sinne eines kurativen Ansatzes in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion, d. h. eine Entfernung des Tumors im Gesamten. Die chirurgische Exzision ist die einzige kurative Behandlung des Melanoms. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist eine systemische Therapie indiziert, wenn im Stadium III oder IV keine R0-Resektion mehr möglich ist [2]. Bei diesen Patient:innen handelt es sich dann um Patient:innen mit „fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom“, im Folgenden verkürzt als „fortgeschrittenes Melanom“ bezeichnet [2].

Für Kinder und Jugendliche gibt es in der nationalen S3-Leitlinie keine expliziten Therapieempfehlungen [2]. Die Empfehlungen zur Resektion sind aber grundsätzlich dieselben wie für Erwachsene; eine R0-Resektion ist auch bei Kindern und Jugendlichen die Therapie der Wahl [21, 27]. In Abwesenheit spezieller Behandlungsleitlinien werden Kinder und Jugendliche mit malignem Melanom grundsätzlich nach demselben Prinzip wie Erwachsene behandelt [27]. Da zudem die AJCC-Klassifikation auch für Kinder und Jugendliche herangezogen wird, gilt die bei Erwachsenen beschriebene Definition des „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ gleichermaßen für Kinder und Jugendliche.

Unter Erstlinienbehandlung wird die erste systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms verstanden.

#### ***Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen***

Wie in diesem Abschnitt beschrieben, gibt es keine maßgeblichen Unterschiede zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen hinsichtlich der Ursachen und Risikofaktoren des

malignen Melanoms sowie histopathologischen Tumormerkmalen, den betroffenen Körperstellen, der Tumordicke, den prognostischen Faktoren und der Stadienabhängigkeit des Überlebens. Neben dem Krankheitsbild sind laut der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) auch 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 [28].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

*Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.*

Das maligne Melanom ist aufgrund seiner hohen genetischen Heterogenität [11] prognostisch ungünstig und als sehr aggressiver Tumor zu bewerten [12]. Etwa ein Drittel der Melanome werden erst in den Tumorstadien II-IV gemäß internationaler Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) entdeckt [7]. Die große Mehrheit der Patient:innen im Anwendungsgebiet befindet sich im metastasierten Stadium [29]. In diesem Stadium liegt das relative 5-Jahres-Überleben nur bei rund 30 % [7].

### Derzeitige Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

In den Leitlinien wird neben Nivolumab/Relatlimab Folgendes empfohlen:

- Eine Immun-Checkpoint-Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab oder Nivolumab + Ipilimumab unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus, d.h. sowohl für Patient:innen mit Melanomen mit BRAF-V600-Mutation als auch für solche mit BRAF-V600-Wildtyp
- BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen (Cobimetinib + Vemurafenib oder Dabrafenib + Trametinib oder Encorafenib + Binimetinib) als weitere Therapieoption bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation.

Für Jugendliche ab 12 Jahren im Anwendungsgebiet liegt basierend auf den Erläuterungen des G-BA, den Stellungnahmen klinischer Experten und den vorliegenden Leitlinien kein eigener Behandlungsstandard vor und die Therapie dieser Patient:innen orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen [30, 31].

In den letzten Jahren konnten neue Therapien und Immuntherapien den Behandlungserfolg beim malignen Melanom deutlich verbessern. Beispielsweise beträgt die mediane

Überlebenszeit bei Monotherapie mit den Anti-Programmed Cell Death Protein-1-(PD-1-) Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab mittlerweile über 30 Monate [32, 33]. Die Zugabe von Ipilimumab zu Nivolumab, d.h. eine duale Checkpoint-Blockade von PD-1 und dem zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4), verbesserte die Wirksamkeit (mediane Überlebenszeit nach einer Mindestbeobachtung von 10 Jahren: 72 versus 37 Monate), führte jedoch auch erwartungsgemäß zu mehr Nebenwirkungen im Vergleich zur Anti-PD-1-Monotherapie [33–35].

BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen sind zwar bei einem großen Teil der Patient:innen mit BRAF-V600-mutierter Erkrankung wirksam, aber die meisten Patient:innen werden mit der Zeit resistent [36]. Zudem entwickeln unter einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie mehr als 90 % der Patient:innen kutane Nebenwirkungen [37].

Ein relevanter Anteil der Patient:innen spricht auf die derzeitigen Erstlinienbehandlungen nicht an oder erleidet nach initialem Ansprechen einen Rückfall. Diese Patient:innen können eine Zweitlinientherapie erhalten, weisen jedoch insgesamt 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.

### **Stellenwert von Nivolumab/Relatlimab**

Mit Nivolumab/Relatlimab wurde erstmals eine Kombination von 2 Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung einer onkologischen Erkrankung zugelassen, die neben PD-1 auch den Immun-Checkpoint Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) blockiert. Durch die Kombination des Anti-LAG-3-Antikörpers Relatlimab mit dem etablierten Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab werden beide Immun-Checkpointkaskaden simultan moduliert und es kommt zu einem synergistischen immuntherapeutischen Effekt (siehe Modul 2).

Durch Nivolumab/Relatlimab wird die therapeutische Situation der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet wesentlich verbessert. Dies belegen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-2/3-Zulassungsstudie RELATIVITY-047. Das mediane Gesamtüberleben unter Nivolumab/Relatlimab wurde in der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation der Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % im Vergleich zu Nivolumab um mehr als ein Jahr verlängert (38 vs. 25 Monate). Die objektive Ansprechrates erhöhte sich von 26 % unter Nivolumab auf 38 % unter Nivolumab/Relatlimab, und das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) verlängerte sich von 3,0 auf 6,5 Monate (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2). Diese Vorteile sind für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms in der klinischen Versorgung von zentraler Bedeutung.

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse (UE) zeigte sich zwischen der Fixdosiskombinationstherapie und der Nivolumab-Monotherapie ein weitgehend ausgewogenes Bild. Schwere und

schwerwiegende UE sowie zum Therapieabbruch führende UE traten in beiden Behandlungsarmen insgesamt in vergleichbarer Häufigkeit auf (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2). Die 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 [28]. Die in der Studie beobachteten UE waren mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement von Nivolumab gut behandelbar.

Zusammenfassend ist Nivolumab/Relatlimab auf Basis der Ergebnisse der Studie RELATIVITY-047, insbesondere aufgrund der signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer, 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 [38–40].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Hauptquelle zur Beschreibung von Inzidenz und Prävalenz von malignen Melanomen in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) mit den aktuellen epidemiologischen Daten [41]. Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2025 als Ergänzung herangezogen [7].

#### Inzidenz der malignen Melanome in Deutschland

Im Jahr 2023 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer mit 14.468 über der Zahl an Neuerkrankungen von 12.963 für Frauen. In Summe erkrankten im Jahr 2023 somit 27.431 Personen [41] (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2019 bis 2023

| Jahr                                                       | 2019    | 2020    | 2021    | 2022    | 2023    |
|------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>           |         |         |         |         |         |
| Frauen                                                     | 28,9    | 28,1    | 29,3    | 30,1    | 30,7    |
| Männer                                                     | 33,1    | 31,3    | 33,6    | 34,4    | 35,3    |
| <b>Inzidenz, Fallzahlen</b>                                |         |         |         |         |         |
| Frauen                                                     | 12.179  | 11.828  | 12.355  | 12.806  | 12.963  |
| Männer                                                     | 13.575  | 12.852  | 13.790  | 14.225  | 14.468  |
| Gesamt                                                     | 25.754  | 24.680  | 26.145  | 27.031  | 27.431  |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b> |         |         |         |         |         |
| Frauen                                                     | 127,8   | 128,6   | 129,0   | 130,8   | 131,8   |
| Männer                                                     | 136,5   | 136,8   | 138,8   | 141,6   | 142,4   |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>                      |         |         |         |         |         |
| Frauen                                                     | 53.860  | 54.180  | 54.406  | 55.208  | 55.743  |
| Männer                                                     | 56.027  | 56.137  | 57.020  | 57.944  | 58.598  |
| Gesamt                                                     | 109.887 | 110.317 | 111.426 | 113.152 | 114.341 |

Quellen: [7, 41]

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3-1). Männer erkranken in der Regel etwas später als Frauen. So lag das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose im Jahr 2023 für Männer bei 69 Jahren und für Frauen bei 64 Jahren [7].

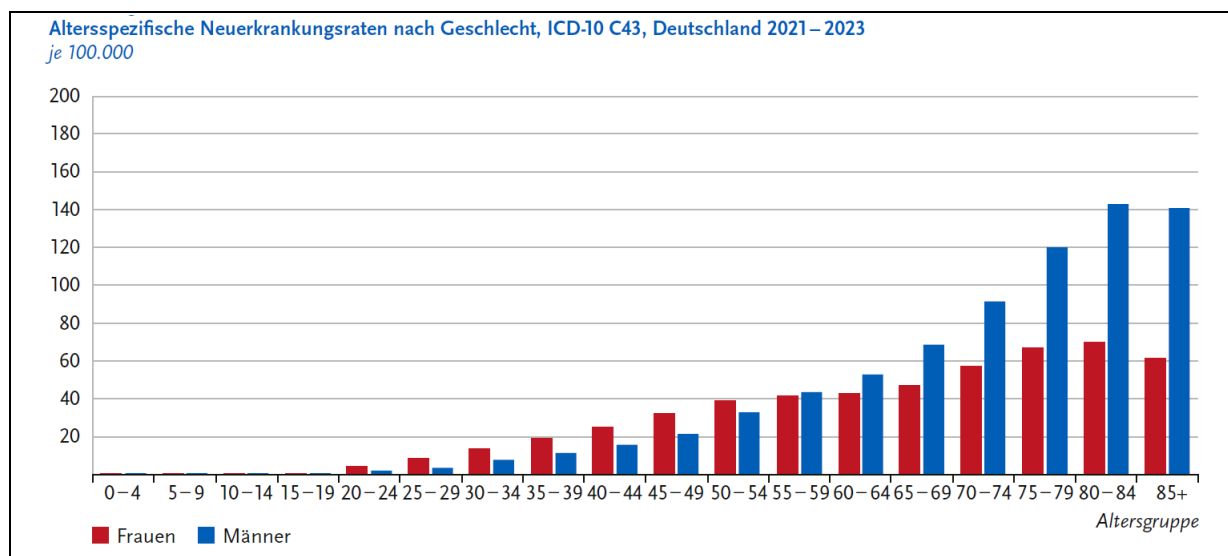


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für maligne Melanome (ICD-10 C43) in Deutschland, 2021 - 2023

Quelle: [7]

### **Überleben von Patient:innen mit malignen Melanomen in Deutschland**

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate bei malignen Melanomen betrug für die Jahre 2021 - 2023 für Männer 63 % und für Frauen 77 %. Im UICC-Stadium IV lagen die relativen 5-Jahresüberlebensraten für diesen Zeitraum für Männer bei 29 % und für Frauen bei 31 % (siehe Abbildung 3-2) [7].

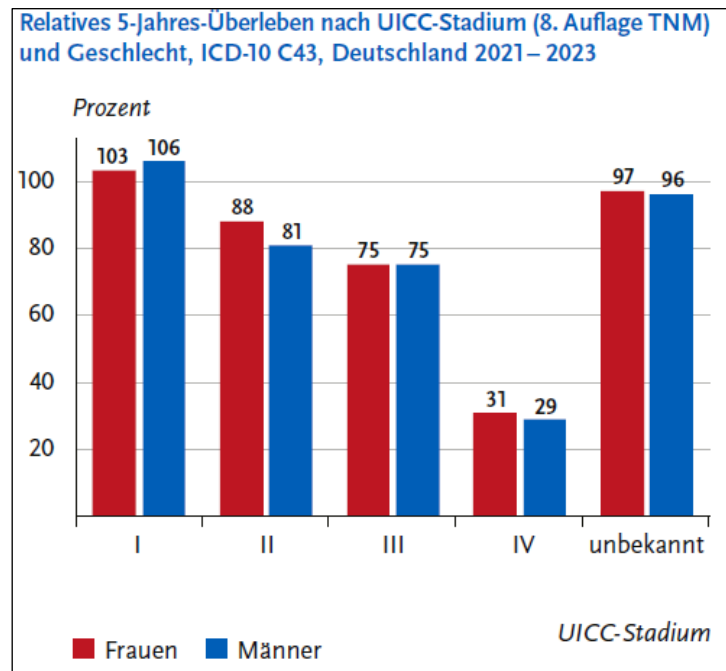


Abbildung 3-2: Relative 5-Jahres-Überlebensraten nach UICC-Stadium bei malignen Melanomen (ICD-10 C43), nach Geschlecht, in Deutschland 2021 - 2023

Quelle: [7]

### **Prävalenz der malignen Melanome in Deutschland**

In Deutschland betrug die 5-Jahres-Prävalenz für maligne Melanome im Jahr 2023 bei Männern 58.598 und bei Frauen 55.743. Insgesamt ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz von 114.341 (Tabelle 3-3) [41].

Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an einem malignen Melanom erkrankt waren [7].

#### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur*

Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in<br>der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten<br>in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nivolumab/Relatlimab                                      | 306 – 917                                                                               | 272 – 817                                                                                   |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung                     |                                                                                         |                                                                                             |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

#### **GKV-Patient:innen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Erstlinientherapie**

Gemäß Spruchpraxis des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beläuft sich die Anzahl Erwachsener mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Erstlinientherapie auf 500 – 1.500 Patient:innen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [42–44]. Für jugendliche Patient:innen im Alter ab 12 Jahren ist gemäß Spruchpraxis des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Pembrolizumab mit weniger als 5 Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Deutschland zu rechnen. Somit gibt der G-BA die Anzahl der jugendlichen GKV-Patient:innen mit 1 – 4 an [45, 46].

Dementsprechend wurde die Zahl der GKV-Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom in Erstlinientherapie in Summe auf 501 – 1.504 Patient:innen geschätzt (siehe Tabelle 3-5; [47]).

***GKV-Patient:innen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinientherapie – GKV-Patient:innen in der Zielpopulation***

Für die Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % an den Patient:innen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die sich in Erstlinienbehandlung befinden, wurde die Zulassungsstudie RELATIVITY-047 [48] herangezogen.

In der Studie RELATIVITY-047 wiesen 388 von 714 Patient:innen eine Tumorzell-PD-L1-Expression <1 % auf (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2). Das entspricht einem Anteil von 54,3 % (siehe Tabelle 3-5).

Die **GKV-Zielpopulation** für Nivolumab/Relatlimab wurde somit auf **272 bis 817 Patient:innen** geschätzt.

***Patient:innen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinientherapie – Zielpopulation***

Für die Berechnung der Zielpopulation in der Bevölkerung wurde davon ausgegangen, dass die Bevölkerung um 12,2 % größer ist als die GKV-Population (siehe Tabelle 3-5). Diese Angabe beruht auf der Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2025 (83.497.147) auf Basis des Zensus 2022 des Statistischen Bundesamtes [49] und auf 74.406.711 GKV-Versicherten im September 2025 laut GKV-Statistik KM1 vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [50].

**Ableitung der Zielpopulation**

Die Ableitung der Zielpopulation ist in Tabelle 3-5 dargestellt.

Insgesamt wurde die Zielpopulation auf 306 bis 917 Patient:innen geschätzt und die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation auf 272 bis 817 Patient:innen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Ableitung der Zielpopulation

| Nr. | Population                                                                                                | Anzahl der Patient:innen Min. | Anzahl der Patient:innen Max. | Anteil Min. | Anteil Max. | Anteil von Nr.        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|-----------------------|
| 1.1 | Erwachsene GKV-Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom in Erstlinientherapie                          | 500                           | 1.500                         | N.A.        | N.A.        | N.A.                  |
| 1.2 | Jugendliche (GKV-)Patient:innen im Alter ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom in Erstlinientherapie | 1                             | 4                             | N.A.        | N.A.        | N.A.                  |
| 1.3 | GKV-Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom in Erstlinientherapie gesamt                              | 501                           | 1504                          | N.A.        | N.A.        | Summe von 1.1 und 1.2 |

| Nr.                                                                                                                                                | Population                                                                                                                                                     | Anzahl der Patient:innen Min. | Anzahl der Patient:innen Max. | Anteil Min. | Anteil Max. | Anteil von Nr. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|----------------|
| 2.1                                                                                                                                                | <b>GKV-Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression &lt; 1 % in Erstlinientherapie (GKV-Patient:innen in der Zielpopulation)</b> | <b>272</b>                    | <b>817</b>                    | 54,3 %      | 54,3 %      | 1.3            |
| 2.2                                                                                                                                                | Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinientherapie (Zielpopulation)                                        | 306                           | 917                           | 112,2 %     | 112,2 %     | 2.1            |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Max = Maximum; Min = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 |                                                                                                                                                                |                               |                               |             |             |                |

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Quellen [42–51]

### Berücksichtigung von Unsicherheit

Unsicherheit bei der Ableitung der jeweiligen Zielpopulation wurde soweit möglich durch die Verwendung von Spannen bei den einzelnen Anteilswerten berücksichtigt.

Für die Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinientherapie wurde die Zulassungsstudie RELATIVITY-047 herangezogen. Da der Anteil auf einer klinischen Studie mit spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien basiert und nicht auf Angaben aus dem Versorgungsalltag beruht, ergibt sich eine gewisse Ungenauigkeit, die zu leicht abweichenden absoluten Angaben führen kann.

### Einordnung der geschätzten Zahlen der GKV-Patient:innen

Für die GKV-Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom in Erstlinientherapie wurden die Werte aus den früheren Beschlüssen verwendet: Für Erwachsene 500 – 1.500 aus den Beschlüssen zu Nivolumab, Pembrolizumab und Ipilimumab [42–44] und für Jugendliche ab 12 Jahren 1 – 4 aus den Beschlüssen zu Nivolumab und Pembrolizumab [45, 46]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden diese Werte auf eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % eingeschränkt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2026 bis 2031 sowie der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2026 bis 2031 erfolgte in 2 Schritten. Zuerst wurden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- bzw. 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Danach wurden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

**Prognose der Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome in Deutschland**

Für Männer sowie für Frauen wurden die rohen Inzidenzraten und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2019 bis 2023 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2026 bis 2031 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2019 verwendet (Tabelle 3-3). Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Männer:  $y = 0,75x - 1482,2$ ; ( $R^2 = 0,6214$ )

Rohe Inzidenzrate für Frauen:  $y = 0,56x - 1102,3$ ; ( $R^2 = 0,7597$ )

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Männer:  $y = 1,66x - 3215,6$ ; ( $R^2 = 0,9434$ )

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen:  $y = 1,02x - 1931,8$ ; ( $R^2 = 0,9562$ )

Die oben genannten Regressionen weisen jeweils ein gutes bis sehr gutes Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) auf. So werden zwischen rund 62 % und 96 % der Varianz durch die jeweiligen Regressionsmodelle erklärt.

Auf Basis dieser Gleichungen wurden die in Tabelle 3-6 aufgeführten rohen Raten für Frauen und Männer berechnet. Hierbei stellt die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2026 bis 2031 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Hierzu wurde die Bevölkerungsvorausberechnung bei moderatem Wanderungssaldo der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts nach dem Corona-Jahr 2020 herangezogen [52]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der malignen Melanome für die Jahre 2026 bis 2031

| Jahr                                                                | 2026       | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       | 2031       |
|---------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Vorausberechnete Einwohnerzahl bei moderatem Wanderungssaldo</b> |            |            |            |            |            |            |
| Frauen                                                              | 41.982.200 | 41.922.200 | 41.854.100 | 41.778.800 | 41.697.200 | 41.610.300 |
| Männer                                                              | 40.869.500 | 40.812.300 | 40.746.300 | 40.672.400 | 40.591.300 | 40.503.800 |
| <b>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>                    |            |            |            |            |            |            |
| Frauen                                                              | 32,3       | 32,8       | 33,4       | 33,9       | 34,5       | 35,1       |
| Männer                                                              | 37,3       | 38,1       | 38,8       | 39,6       | 40,3       | 41,1       |
| <b>Inzidenz, Fallzahlen</b>                                         |            |            |            |            |            |            |
| Frauen                                                              | 13.543     | 13.759     | 13.971     | 14.180     | 14.386     | 14.589     |
| Männer                                                              | 15.244     | 15.529     | 15.810     | 16.086     | 16.358     | 16.627     |
| Gesamt                                                              | 28.788     | 29.288     | 29.780     | 30.266     | 30.744     | 31.215     |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>          |            |            |            |            |            |            |
| Frauen                                                              | 134,7      | 135,7      | 136,8      | 137,8      | 138,8      | 139,8      |
| Männer                                                              | 147,6      | 149,2      | 150,9      | 152,5      | 154,2      | 155,9      |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>                               |            |            |            |            |            |            |
| Frauen                                                              | 56.558     | 56.905     | 57.240     | 57.563     | 57.876     | 58.180     |
| Männer                                                              | 60.307     | 60.900     | 61.478     | 62.042     | 62.592     | 63.129     |
| Gesamt                                                              | 116.865    | 117.805    | 118.718    | 119.605    | 120.467    | 121.309    |

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [7, 41, 52]

### Fazit

Basierend auf den dargestellten Annahmen steigt die Inzidenz innerhalb von 5 Jahren um 8,4 % (von 28.788 im Jahr 2026 auf 31.215 im Jahr 2031) (s. Tabelle 3-6). Die 5-Jahres-Prävalenz steigt innerhalb von 5 Jahren um 3,8 % (von 116.865 im Jahr 2026 auf 121.309 im Jahr 2031) (s. Tabelle 3-6).

Für die übrigen Anteile der Patient:innen innerhalb der einzelnen Schritte der Ableitung der Zielpopulation können keine begründeten Annahmen zur zeitlichen Entwicklung getroffen werden.

In der Gesamtschau sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patient:innen in der jeweiligen Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen

*Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel)             | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen                                      | Ausmaß des<br>Zusatznutzens | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Nivolumab/Relatlimab                                                     | Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung | Beträchtlich                | 272 - 817                             |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 |                                                                                                                       |                             |                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der Patient:innen in der GKV wurde wie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.4 dargestellt ermittelt. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gegenüber der zVT liegt für das gesamte Anwendungsgebiet vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.*

*Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

*In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.*

### **Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z. B. das RKI ([http://www.rki.de/DE/Home/homepage\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html)) wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) über PubMed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)). I. d. R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zu Melanom recherchiert. Dabei wurde primär die nationale S3-Leitlinie und zusätzlich die Leitlinien der ESMO, ASCO und NCCN herangezogen.

### **Abschnitt 3.2.3**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurde zur Erhebung der epidemiologischen Daten auf die Datenbanken des RKI und des Statistischen Bundesamts zugegriffen.

**Abschnitt 3.2.4**

Zusätzlich zur Vorgehensweise der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 wurden alle bisherigen frühen Nutzenbewertungen zu fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen gesichtet.

Das zahlenmäßige Verhältnis der Bevölkerung zur GKV-Population wurde den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland und der Anzahl der GKV-Versicherten gemäß GKV-Statistik KM1 vom BMG entnommen.

**Abschnitt 3.2.5**

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden dem Abschnitt 3.2.4 sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 dieses Dossiers entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert; bei verwendeten Datenbanken wurde zusätzlich der Zugriffszeitpunkt vermerkt.

**3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. 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.
2. 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.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM; Version 2026; Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Stand: 12.09.2025; 2025. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2026/index.htm>, aufgerufen am 17.04.2026.

4. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 105–26.
5. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 223–32.
6. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 215–21.
7. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 - 2023. 15. Ausgabe; 2025. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2025.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile), aufgerufen am 18.12.2025.
8. Mohme H, Tentrup A, Heindl B, Böttjer J, Stadler R. Lange Überlebenszeit von Patienten bei malignem Melanom im Stadium IV. Aktuelle Dermatologie 2009; 35(04):129–32. doi: 10.1055/s-0028-1119648.
9. Rodríguez-Cerdeira C, Carnero Gregorio M, López-Barcenas A, Sánchez-Blanco E, Sánchez-Blanco B, Fabbrocini G et al. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. Mediators of inflammation 2017; 2017:3264217. doi: 10.1155/2017/3264217.
10. Riker AI. Melanoma: A modern multidisciplinary approach. Cham: Springer International Publishing 2018. doi: 10.1007/978-3-319-78310-9.
11. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013; 499(7457):214–8. doi: 10.1038/nature12213.
12. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes & development 2006; 20(16):2149–82. doi: 10.1101/gad.1437206.
13. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008; 26(4):527–34. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7837.
14. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C, Hrsg. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 83–95.
15. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. Journal of the American Academy of Dermatology 2012; 66(2):201–11. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.016.
16. Hübner J, Hübner F, Terheyden P, Katalinic A. Trendwende bei der Hautkrebsmortalität: Eine Analyse der Entwicklung in Deutschland von 1998 bis 2017. Hautarzt 2019; 70(12):989–92. doi: 10.1007/s00105-019-04504-2.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. Vom 15. November 2007; 2007. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening_BAnz.pdf), aufgerufen am 09.03.2026.
18. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment cell & melanoma research* 2011; 24(5):879–97. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x.
19. Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(6):874–9. doi: 10.1067/mjd.2002.120471.
20. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *European journal of cancer* 2015; 51(7):861–8. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.014.
21. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *European journal of cancer* 2003; 39(18):2651–61. doi: 10.1016/j.ejca.2003.06.001.
22. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Journal of clinical oncology* 2005; 23(21):4735–41. doi: 10.1200/JCO.2005.02.899.
23. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6):472–92. doi: 10.3322/caac.21409.
24. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *JCO* 2001; 19(16):3622–34. doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.
25. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14(5):280–90. doi: 10.1159/000056358.
26. Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, Markovic SN, Brewer JD, Leontovich AA et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. *Cancer Med* 2017; 6(10):2203–12. doi: 10.1002/cam4.1152.
27. Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, Cesen M, Bergamaschi L, Indini A et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatric blood & cancer* 2021; 68 Suppl 4:e28992. doi: 10.1002/pbc.28992.

28. 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.
29. Bristol Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ipilimumab (YERVOY®). Modul 3 B. Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen [ , die zuvor noch keine Therapie erhalten haben]. Stand: 29.11.2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-411/2013-11-29\\_Modul3B\\_Ipilimumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-411/2013-11-29_Modul3B_Ipilimumab.pdf), aufgerufen am 18.05.2026.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab) vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10058/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-956\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10058/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-956_TrG.pdf), aufgerufen am 28.04.2026.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-110; Relatlimab / Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Relatlimab / Nivolumab, Datum des Gesprächs 14. Juli 2022; Niederschrift vom 12. Oktober 2022; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2022-B-110, Stand: Oktober 2022; 2022.
32. Long GV, Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Gaudy-Marqueste C, Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Annals of Oncology* 2024; 35(12):1191–9. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2330.
33. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2025; 392(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa2407417.
34. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Lewis KD, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *JCO* 2022; 40(16\_suppl):9522. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.9522.

35. 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.
36. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(1):48–56. doi: 10.1177/1758834015616934.
37. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019; 80(1):208–50. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.
38. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous, Version 2.2026; 2026. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf), aufgerufen am 18.05.2026.
39. 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.
40. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *JCO* 2023; 41(30):4794–820. doi: 10.1200/JCO.23.01136.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2015 - 2023. Datenstand: 19.11.2025. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), aufgerufen am 26.05.2026.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittene Melanome bei Erwachsenen; in Kombination mit Nivolumab) vom 20. Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3620/2018-12-20\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_D-372\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3620/2018-12-20_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-372_BAnz.pdf), aufgerufen am 09.03.2026.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). Vom 20. Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-372/2018-12-20\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-370.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-372/2018-12-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-370.pdf), aufgerufen am 09.03.2026.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Pembrolizumab vom 4. Februar 2016; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_2015-08-15-D-186\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf), aufgerufen am 09.03.2026.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche  $\geq 12$  bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab) vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6342/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-956\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6342/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-956_BAnz.pdf), aufgerufen am 09.03.2026.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom,  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre) vom 19. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5827/2023-01-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-847\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5827/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-847_BAnz.pdf), aufgerufen am 09.03.2026.
47. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation; data on file; 2026.
48. Bristol Myers Squibb. Relatlimab + Nivolumab. Primary Clinical Study Report for Study CA224047 incl. Addendum04; A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab Versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma; Report Date: 25-May-2021; 2021.
49. Destatis. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht; Stand: 19.12.2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>, aufgerufen am 13.05.2026.
50. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2025; Stand: 05. Januar 2026; 2026. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2025.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2025.pdf), aufgerufen am 13.05.2026.
51. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT01844505); first posted: 2013-05-01; last update posted: 2025-05-21; 2013. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01844505>, aufgerufen am 17.04.2026.

52. Statistisches Bundesamt. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020. Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035. Stand: 30. September 2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/\\_inhalt.html#sprg233474](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg233474), aufgerufen am 17.04.2026.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen,*

ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe                           | Behandlungs-modus                                                                                                        | Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne) | Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne) | Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab</b>           |                                                                                       |                                                                                                                          |                                                                    |                                                                   |                                                                |
| Nivolumab/Relatlimab                                                                   | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 % | Zyklen: alle 4 Wochen<br>1 x 480 mg Nivolumab/<br>160 mg Relatlimab<br>intravenös                                        | 13,0                                                               | 1                                                                 | 13,0                                                           |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                                                       |                                                                                                                          |                                                                    |                                                                   |                                                                |
| <b>Nivolumab</b>                                                                       |                                                                                       |                                                                                                                          |                                                                    |                                                                   |                                                                |
| Nivolumab                                                                              | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                              | Zyklen: alle 2 Wochen<br>1x 240 mg intravenös                                                                            | 26,1                                                               | 1                                                                 | 26,1                                                           |
|                                                                                        |                                                                                       | Zyklen: alle 4 Wochen<br>1x 480 mg intravenös                                                                            | 13,0                                                               | 1                                                                 | 13,0                                                           |
|                                                                                        |                                                                                       | Zyklen: alle 2 Wochen<br>1x 600 mg subkutan                                                                              | 26,1                                                               | 1                                                                 | 26,1                                                           |
|                                                                                        |                                                                                       | Zyklen: alle 4 Wochen<br>1x 1.200 mg subkutan                                                                            | 13,0                                                               | 1                                                                 | 13,0                                                           |
|                                                                                        | Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                | Zyklen: alle 2 Wochen<br><u>&lt; 50 kg KG:</u><br>1x 3 mg/kg KG intravenös<br><u>≥ 50 kg KG:</u><br>1x 240 mg intravenös | 26,1                                                               | 1                                                                 | 26,1                                                           |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-<br>gruppe                 | Behandlungs-<br>modus                                                                                                                | Anzahl Be-<br>handlungen<br>pro Patient<br>pro Jahr<br>(gegebenen-<br>falls Spanne) | Behandlungs-<br>dauer je<br>Behandlung<br>in Tagen<br>(gegebenen-<br>falls Spanne) | Behandlungs-<br>tage pro<br>Patient pro<br>Jahr<br>(gegebenen-<br>falls Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        |                                                                                 | Zyklen:<br>alle 4 Wochen<br><u>&lt; 50 kg KG:</u><br>1x 6 mg/kg KG<br>intravenös<br><u>&gt; 50 kg KG:</u><br>1x 480 mg<br>intravenös | 13,0                                                                                | 1                                                                                  | 13,0                                                                            |
| <b>Pembrolizumab</b>                                                                   |                                                                                 |                                                                                                                                      |                                                                                     |                                                                                    |                                                                                 |
| Pembrolizumab                                                                          | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                        | Zyklen:<br>alle 3 Wochen<br>1x 200 mg<br>intravenös                                                                                  | 17,4                                                                                | 1                                                                                  | 17,4                                                                            |
|                                                                                        |                                                                                 | Zyklen:<br>alle 6 Wochen<br>1x 400 mg<br>intravenös                                                                                  | 8,7                                                                                 | 1                                                                                  | 8,7                                                                             |
|                                                                                        | Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %          | Zyklen:<br>alle 3 Wochen<br>1x 2 mg/kg KG<br>(bis max.<br>200 mg)<br>intravenös                                                      | 17,4                                                                                | 1                                                                                  | 17,4                                                                            |
| <b>Cobimetinib + Vemurafenib</b>                                                       |                                                                                 |                                                                                                                                      |                                                                                     |                                                                                    |                                                                                 |
| Cobimetinib                                                                            | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | Zyklen:<br>alle 4 Wochen<br>an den ersten<br>21 Tagen je<br>60 mg<br>(3 Tabletten à<br>20 mg) oral                                   | 13,0                                                                                | 21                                                                                 | 273,0                                                                           |
| +Vemurafenib                                                                           | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | kontinuierlich:<br>2x täglich<br>960 mg<br>(4 Tabletten à<br>240 mg) oral                                                            | 365,0                                                                               | 1                                                                                  | 365,0                                                                           |
| <b>Dabrafenib + Trametinib</b>                                                         |                                                                                 |                                                                                                                                      |                                                                                     |                                                                                    |                                                                                 |
| Dabrafenib                                                                             | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | kontinuierlich:<br>2x täglich<br>150 mg<br>(2 Kapseln à<br>75 mg) oral                                                               | 365,0                                                                               | 1                                                                                  | 365,0                                                                           |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe                     | Behandlungs-modus                                          | Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne) | Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne) | Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| +Trametinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | kontinuierlich: 1x täglich 2 mg oral                       | 365,0                                                              | 1                                                                 | 365,0                                                          |
| <b>Encorafenib + Binimetinib</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                 |                                                            |                                                                    |                                                                   |                                                                |
| Encorafenib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | kontinuierlich: 1x täglich 450 mg (6 Kapseln à 75 mg) oral | 365,0                                                              | 1                                                                 | 365,0                                                          |
| +Binimetinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | kontinuierlich: 2x täglich 45 mg oral                      | 365,0                                                              | 1                                                                 | 365,0                                                          |
| <p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p> |                                                                                 |                                                            |                                                                    |                                                                   |                                                                |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Vorgehensweise

Die Kosten werden separat für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren dargestellt, weil die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen und die subkutane Gabe von Nivolumab nur für Erwachsene zugelassen sind. Für Nivolumab wird bei den Erwachsenen eine Spanne zwischen der etablierten intravenösen Gabe, die auch in der für die Nutzenbewertung relevanten randomisierten kontrollierten Studie RELATIVITY-047 erfolgte, und der neuen subkutanen Gabe gebildet. Zudem werden für Nivolumab und Pembrolizumab alle für die jeweilige Patientenpopulation zugelassenen Zykluslängen berücksichtigt (Nivolumab: alle 2 bzw. alle 4 Wochen für Erwachsene und Jugendliche; Pembrolizumab: alle 3 bzw. alle 6 Wochen für Erwachsene und alle 3 Wochen für Jugendliche) [1–3].

## Behandlungsmodus

Tabelle 3-8 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Nivolumab/Relatlimab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien aus. Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer in Tabelle 3-8 entsprechen den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet [1–10]. Da in den Fachinformationen keine Maximaldauer für die Behandlung angegeben ist [1–10], wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                            | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)     | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab</b>           |                                                                                       |                                                              |                                                |                                                                                                                                                                                                                 |
| Nivolumab/Relatlimab                                                                   | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 % | 13,0                                                         | 480/160 mg (dafür 2 x 240/80 mg OPDUALAG® DFL) | 6.240/2.080 mg (Nivolumab/Relatlimab 26 DFL à 240/80 mg)                                                                                                                                                        |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                             | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                            |                                                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nivolumab</b>                                                                       |                                                            |                                                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |
| Nivolumab                                                                              | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %   | 26,1                                                         | 240 mg (dafür 2 x 120 mg OPDIVO® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung DFL) | 6.264 mg <sup>(1)</sup> (Nivolumab 52,2 DFL à 120 mg)                                                                                                                                                           |
|                                                                                        |                                                            | 13,0                                                         | 480 mg (dafür 4 x 120 mg OPDIVO® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung DFL) | 6.240 mg <sup>(1)</sup> (Nivolumab 52 DFL à 120 mg)                                                                                                                                                             |
|                                                                                        |                                                            | 26,1                                                         | 600 mg (dafür 1 x 600 mg OPDIVO® Injektionslösung DFL)                                 | 15.660 mg <sup>(1)</sup> (Nivolumab 26,1 DFL à 600 mg)                                                                                                                                                          |
|                                                                                        |                                                            | 13,0                                                         | 1.200 mg (dafür 2 x 600 mg OPDIVO® Injektionslösung DFL)                               | 15.600 mg <sup>(1)</sup> (Nivolumab 26 DFL à 600 mg)                                                                                                                                                            |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe             | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                                                                                                                                                                                                                                                           | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        | Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 % | 26,1                                                         | 160 mg - 240 mg (3 mg/kg KG bzw. 141,3 mg <sup>(2)</sup> für Patient:innen < 50 kg KG bis 240 mg <sup>(3)</sup> für Patient:innen ≥ 50 kg KG; dafür 1 x 120 mg + 1 x 40 mg OPDIVO® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung DFL bis 2 x 120 mg OPDIVO® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung DFL) | 4.176 - 6.264 mg <sup>(1)</sup> (Nivolumab 26,1 DFL à 120 mg + 26,1 DFL à 40 mg bis 52,2 DFL à 120 mg)                                                                                                          |
|                                                                                        |                                                                        | 13,0                                                         | 300 mg - 480 mg (6 mg/kg KG bzw. 282,6 mg <sup>(2)</sup> für Patient:innen < 50 kg KG bis 480 mg <sup>(3)</sup> für Patient:innen ≥ 50 kg KG; dafür 3 x 100 mg OPDIVO® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung DFL bis 4 x 120 mg OPDIVO® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung DFL)             | 3.900 - 6.240 mg <sup>(1)</sup> (Nivolumab 39 DFL à 100 mg bis 52 DFL à 120 mg)                                                                                                                                 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                      | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                                                                          | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pembrolizumab</b>                                                                   |                                                                                 |                                                              |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 |
| Pembrolizumab                                                                          | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                        | 17,4                                                         | 200 mg (dafür 2 x 100 mg KEYTRUDA® DFL)                                                                                             | 3.480 mg (Pembrolizumab 34,8 DFL à 100 mg)                                                                                                                                                                      |
|                                                                                        |                                                                                 | 8,7                                                          | 400 mg (dafür 4 x 100 mg KEYTRUDA® DFL)                                                                                             | 3.480 mg (Pembrolizumab 34,8 DFL à 100 mg)                                                                                                                                                                      |
|                                                                                        | Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %          | 17,4                                                         | 100 mg - 200 mg (2 mg/kg KG bzw. 94,2 mg bis 134,2 mg <sup>(2)</sup> ; dafür 1 x 100 mg KEYTRUDA® DFL bis 2 x 100 mg KEYTRUDA® DFL) | 1.740 - 3.480 mg <sup>(1)</sup> (Pembrolizumab 17,4 DFL à 100 mg bis 34,8 DFL à 100 mg)                                                                                                                         |
| <b>Cobimetinib + Vemurafenib</b>                                                       |                                                                                 |                                                              |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 |
| Cobimetinib                                                                            | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 273,0                                                        | 60 mg (dafür 3 x 20 mg COTELLIC® FTBL)                                                                                              | 16.380 mg (Cobimetinib 819 FTBL à 20 mg)                                                                                                                                                                        |
| +Vemurafenib                                                                           | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 365,0                                                        | 1920 mg (dafür 8 x 240 mg ZELBORAF® FTBL)                                                                                           | 700.800 mg (Vemurafenib 2920 FTBL à 240 mg)                                                                                                                                                                     |
| <b>Dabrafenib + Trametinib</b>                                                         |                                                                                 |                                                              |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 |
| Dabrafenib                                                                             | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 365,0                                                        | 300 mg (dafür 4 x 75 mg TAFINLAR® HKP)                                                                                              | 109.500 mg (Dabrafenib 1460 HKP à 75 mg)                                                                                                                                                                        |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                      | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| +Trametinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 365,0                                                        | 2 mg (dafür 1 x 2 mg MEKINIST® FTBL)       | 730 mg (Trametinib 365 FTBL à 2 mg)                                                                                                                                                                             |
| <b>Encorafenib + Binimetinib</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                 |                                                              |                                            |                                                                                                                                                                                                                 |
| Encorafenib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 365,0                                                        | 450 mg (dafür 6 x 75 mg BRAFTOVI® HKP)     | 164.250 mg (Encorafenib 2190 HKP à 75 mg)                                                                                                                                                                       |
| +Binimetinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 365,0                                                        | 90 mg (dafür 2 x 45 mg MEKTOVI® FTBL)      | 32.850 mg (Binimetinib 730 FTBL à 45 mg)                                                                                                                                                                        |
| <p>BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; DFL = Durchstechflasche(n); FTBL = Filmtablette(n); HKP = Hartkapsel(n); kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p> <p>(1) Unterschied bedingt durch Runden der Behandlungstage pro Patient pro Jahr auf 1 Nachkommastelle</p> <p>(2) Für das Körpergewicht wird eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,2 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ (für 12-Jährige) und „Mikrozensus 2021“ (für 17-Jährige) angenommen [11–13].</p> <p>(3) Da das Durchschnittsgewicht 17-Jähriger über 50 kg liegt, wird für die obere Spanne die Erwachsenenendosierung herangezogen.</p> |                                                                                 |                                                              |                                            |                                                                                                                                                                                                                 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in waren die Angaben zu den berücksichtigten Wirkstoffen betreffend Dosierung und Anwendungsfrequenz in den Fachinformationen und die in Abschnitt 3.3.1 ermittelten Angaben zu Behandlungsdauer und Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten

Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Nivolumab und Pembrolizumab werden bei Jugendlichen z. T. individuell dem Körpergewicht (KG) entsprechend dosiert. Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen. Für das Körpergewicht wird eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,2 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ (für 12-Jährige) und „Mikrozensus 2021“ (für 17-Jährige) angenommen [11–13]. Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, den unvermeidbaren Verwurf pro Gabe bei den Durchstechflaschen (DFL) rechnerisch mit einzubeziehen [14]. Daraus ergeben sich bei Jugendlichen folgende Dosierungen und Verbräuche:

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nivolumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren*

Die empfohlene intravenöse Dosierung von Nivolumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt bei einem KG unter 50 kg 3 mg/kg KG alle 2 Wochen bzw. 6 mg/kg KG alle 4 Wochen. Ab einem Körpergewicht von 50 kg erfolgt die Dosierung unabhängig vom Körpergewicht mit 240 mg alle 2 Wochen bzw. 480 mg alle 4 Wochen und entspricht somit der Erwachsenenendosierung [1]. Da das Durchschnittsgewicht 17-Jähriger über 50 kg liegt, wird für die obere Spanne die Erwachsenenendosierung herangezogen. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 141,3 mg bis 240 mg alle 2 Wochen bzw. 282,6 mg bis 480 mg alle 4 Wochen und ein Verbrauch von 160 mg bis 240 mg alle 2 Wochen bzw. 300 mg bis 480 mg alle 4 Wochen.

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren*

Die empfohlene intravenöse Dosis von Pembrolizumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 2 mg/kg KG (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen [3]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 94,2 mg bis 134,4 mg und ein Verbrauch von 100 mg bis 200 mg alle 3 Wochen.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet*

wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung<br>(zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder<br>andere geeignete Angaben in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener Rabatte in<br>Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Nivolumab/Relatlimab<br>(OPDUALAG®)                                                             | 7.550,37 €; 240/80 mg; DFL                                                                                                                                                                                                                             | 7.120,69 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 427,91 € <sup>(2)</sup> ]       |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| <b>Nivolumab</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Nivolumab (OPDIVO®)<br>Konzentrat zur Herstellung<br>einer Infusionslösung                      | 520,90 €; 40 mg; DFL                                                                                                                                                                                                                                   | 490,92 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 28,21 € <sup>(2)</sup> ]          |
|                                                                                                 | 1.285,26 €; 100 mg; DFL                                                                                                                                                                                                                                | 1.212,96 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 70,53 € <sup>(2)</sup> ]        |
|                                                                                                 | 1.539,71 €; 120 mg; DFL                                                                                                                                                                                                                                | 1.453,30 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 84,64 € <sup>(2)</sup> ]        |
| Nivolumab (OPDIVO®)<br>Injektionslösung                                                         | 3.021,74 €; 600 mg; DFL                                                                                                                                                                                                                                | 2.850,69 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 169,28 € <sup>(2)</sup> ]       |
| <b>Pembrolizumab</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Pembrolizumab<br>(KEYTRUDA®)                                                                    | 4.876,44 €; 2 x 100 mg; DFL                                                                                                                                                                                                                            | 4.599,47 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 275,20 € <sup>(2)</sup> ]       |
| <b>Cobimetinib + Vemurafenib</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Cobimetinib<br>(COTELLIC®)                                                                      | 5.817,85 €; 63 x 20 mg; FTBL                                                                                                                                                                                                                           | 5.487,11 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 328,97 € <sup>(2)</sup> ]       |
| +Vemurafenib<br>(ZELBORAF®)                                                                     | 1.492,66 €; 56 x 240 mg; FTBL                                                                                                                                                                                                                          | 1.408,87 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 82,02 € <sup>(2)</sup> ]        |
| <b>Dabrafenib + Trametinib</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Dabrafenib<br>(TAFINLAR®)                                                                       | 5.831,99 €; 120 x 75 mg; HKP                                                                                                                                                                                                                           | 5.830,22 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 0,00 € <sup>(2)</sup> ]         |
| +Trametinib<br>(MEKINIST®)                                                                      | 4.367,62 €; 30 x 2 mg; FTBL                                                                                                                                                                                                                            | 4.365,85 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 0,00 € <sup>(2)</sup> ]         |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                               | Kosten pro Packung<br>(zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder<br>andere geeignete Angaben in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener Rabatte in<br>Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Encorafenib + Binimetinib</b>                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Encorafenib<br>(BRAFTOVI®)                                                                                                                                                                                                                                                    | 6.120,90 €; 168 x 75 mg; HKP                                                                                                                                                                                                                           | 6.119,13 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 0,00 € <sup>(2)</sup> ]         |
| +Binimetinib<br>(MEKTOVI®)                                                                                                                                                                                                                                                    | 3.005,98 €; 56 x 45 mg; FTBL                                                                                                                                                                                                                           | 2.835,83 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 168,38 € <sup>(2)</sup> ]       |
| DFL = Durchstechflasche(n); FTBL = Filmtablette(n); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HKP =<br>Hartkapsel(n); mg = Milligramm; SGB = Sozialgesetzbuch<br>(1) Apothekenrabatt nach § 130 Abs 1 SGB V<br>(2) Rabatt nach § 130a SGB V.<br><br>Stand Lauer-Taxe: 15.04.2026 |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-10 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.04.2026 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen [15]. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis unter Berücksichtigung von eventuell entstehendem Verwurf gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Alle angegebenen Apothekenabgabepreise sind inkl. des zur Abgabe des Dossiers und Datenstands der Lauer-Taxe (15.04.2026) gültigen Mehrwertsteuer-(MwSt-)Satzes von 19 %.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Art der Leistung                                                                    | Kosten pro<br>Einheit in<br>Euro | Anzahl<br>pro<br>Zyklus | Anzahl<br>pro<br>Patient<br>pro Jahr | Kosten pro<br>Patient pro Jahr<br>in Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b><i>Zu bewertendes Arzneimittel: Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab</i></b>             |                                                                                     |                                  |                         |                                      |                                           |
| Nivolumab/Relatlimab                                                                            | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 €                         | 1                       | 13                                   | 1.300,00 €                                |
| <b><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></b>                                                    |                                                                                     |                                  |                         |                                      |                                           |
| <b><i>Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)</i></b>                      |                                                                                     |                                  |                         |                                      |                                           |
| Nivolumab alle 2 Wochen                                                                         | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 €                         | 1                       | 26,1                                 | 2.610,00 €                                |
| Nivolumab alle 4 Wochen                                                                         | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 €                         | 1                       | 13                                   | 1.300,00 €                                |
| <b><i>Pembrolizumab</i></b>                                                                     |                                                                                     |                                  |                         |                                      |                                           |
| Pembrolizumab alle 3 Wochen                                                                     | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 €                         | 1                       | 17,4                                 | 1.740,00 €                                |
| Pembrolizumab alle 6 Wochen                                                                     | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 €                         | 1                       | 8,7                                  | 870,00 €                                  |

Entsprechend der aktuellen Spruchpraxis des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert. In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertige Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe abgebildet [16, 17].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| entfällt                                                                               | entfällt                                                   | entfällt                                  | entfällt                                                                      | entfällt                                                              |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B.

Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt [18–21].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|
| entfällt                                            | entfällt                    |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Entfällt.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| entfällt                                                                               | entfällt                                                   | entfällt                                            | entfällt                                  |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                            | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab</b>           |                                                                                       |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Nivolumab/Relatlimab                                                                   | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 % | 185.137,94 €                                    | entfällt                                                                     | 1.300,00                                                                          | 186.437,94 €                             |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                                                       |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| <b>Nivolumab</b>                                                                       |                                                                                       |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Nivolumab                                                                              | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                              | 74.117,94 € – 75.862,26 €                       | entfällt                                                                     | 0,00 € – 2.610,00 €                                                               | 74.117,94 € – 78.472,26 €                |
|                                                                                        | Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                | 47.305,44 € – 75.862,26 €                       | entfällt                                                                     | 1.300,00 € – 2.610,00 €                                                           | 48.605,44 € – 78.472,26 €                |
| <b>Pembrolizumab</b>                                                                   |                                                                                       |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Pembrolizumab                                                                          | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                              | 80.030,78 €                                     | entfällt                                                                     | 870,00 € – 1.740,00 €                                                             | 80.900,78 € – 81.770,78 €                |
|                                                                                        | Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom mit PD-L1 < 1 %                | 40.015,39 € – 80.030,78 €                       | entfällt                                                                     | 1.740,00 €                                                                        | 41.755,39 € – 81.770,78 €                |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                      | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b><i>Cobimetinib + Vemurafenib</i></b>                                                |                                                                                 |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                           |
| Cobimetinib                                                                            | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 71.332,43 €                                     | entfällt                                                                     | entfällt                                                                          | 71.332,43 €                               |
| +Vemurafenib                                                                           | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 73.462,51 €                                     | entfällt                                                                     | entfällt                                                                          | 73.462,51 €                               |
| <b><i>Summe Cobimetinib + Vemurafenib:</i></b>                                         |                                                                                 |                                                 |                                                                              |                                                                                   | <b><i>144.794,94 €</i></b>                |
| <b><i>Dabrafenib + Trametinib</i></b>                                                  |                                                                                 |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                           |
| Dabrafenib                                                                             | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 70.934,34 €                                     | entfällt                                                                     | entfällt                                                                          | 70.934,34 €                               |
| +Trametinib                                                                            | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 53.117,84 €                                     | entfällt                                                                     | entfällt                                                                          | 53.117,84 €                               |
| <b><i>Summe Dabrafenib + Trametinib:</i></b>                                           |                                                                                 |                                                 |                                                                              |                                                                                   | <b><i>124.052,18 €</i></b>                |
| <b><i>Encorefenib + Binimetinib</i></b>                                                |                                                                                 |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                           |
| Encorafenib                                                                            | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 79.767,23 €                                     | entfällt                                                                     | entfällt                                                                          | 79.767,23 €                               |
| +Binimetinib                                                                           | Erwachsene mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und PD-L1 < 1 % | 36.967,07 €                                     | entfällt                                                                     | entfällt                                                                          | 36.967,07 €                               |
| <b><i>Summe Encorafenib + Binimetinib:</i></b>                                         |                                                                                 |                                                 |                                                                              |                                                                                   | <b><i>116.734,30 €</i></b>                |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                         | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 |                                                            |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |

Detaillierte Darstellung der Berechnung siehe: [22]

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Therapie des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium unterliegt seit 2011 einer starken Dynamik. Mit Ipilimumab und Nivolumab konnten innerhalb von kurzer Zeit 2 unterschiedliche immunonkologische Therapieansätze entwickelt werden, die erstmalig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin nachweisen konnten, welches bis 2011 zumindest für therapie-naïve Patient:innen mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor der alte Goldstandard klinischer Studien war. Mit Pembrolizumab ist seit Juli 2015 ein weiteres Immunonkologikum verfügbar. Sowohl Nivolumab und Pembrolizumab als auch die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab sind unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression und vom BRAF-Mutationsstatus zugelassen und werden in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie unabhängig von der PD-L1-Expression und dem BRAF-Mutationsstatus empfohlen [23]. Darüber hinaus stehen für Patient:innen mit einem BRAF-V600-mutierten-Tumor weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Therapieentscheidungen, auch im Hinblick auf mögliche Kombinationen oder Therapiesequenzen, sind im Falle einer indizierten antineoplastischen Therapie gemäß der S3-Leitlinie patientenindividuell unter Berücksichtigung des Mutationsstatus des Tumors und der klinischen Faktoren Tumorlast und Progressionsdynamik zu treffen [23].

Mit Nivolumab/Relatlimab ist nun erstmals eine Kombination von 2 Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung einer onkologischen Erkrankung verfügbar, die auch den Immun-Checkpoint LAG-3 blockiert. Für Nivolumab/Relatlimab wurde die Überlegenheit beim Gesamtüberleben und beim PFS gegenüber einer im Anwendungsgebiet etablierten Behandlungsoption (Nivolumab-Monotherapie) nachgewiesen (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4). Aufgrund der positiven Ergebnisse ist davon auszugehen, dass Nivolumab/

Relatlimab für einen Teil der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relevante Therapieoption darstellen wird.

### **Patientenpräferenz und Versorgungsalltag**

Der künftige Einsatz von Nivolumab/Relatlimab wird auch durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst, z. B. durch individuelle Nutzen-Risikoabwägungen. Es liegen jedoch keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Daher ist die Anzahl der Patient:innen, die im Versorgungsalltag Nivolumab/Relatlimab erhalten werden, möglicherweise deutlich geringer als die geschätzte Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Kontraindikationen**

In der Fachinformation von Nivolumab/Relatlimab sind lediglich die Kontraindikationen „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile“ angegeben [10]. Es wird aber davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab/Relatlimab erhalten werden. Daher wird die Patientenzahl nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

### **Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die vom G-BA festgesetzte zVT umfasst die Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab und zusätzlich für Erwachsene mit BRAF-V600-mutierten-Tumoren die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien Cobimetinib + Vemurafenib, Dabrafenib + Trametinib und Encorafenib + Binimetinib (genaue zVT: siehe Abschnitt 3.1.1). Ein Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der zVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind die gleichen wie diejenigen für Nivolumab/Relatlimab, die in den Unterabschnitten „Patientenpräferenz und Versorgungsalltag“ sowie „Kontraindikationen“ beschrieben sind.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Die Versorgung von Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom findet v. a. in spezialisierten Hauttumorzentren sowie bei niedergelassenen Onkologen statt. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab/Relatlimab in diesem Anwendungsgebiet im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung (§§ 116, 116a, 116b, 117 SGB V in Verbindung mit der Arzneimittelversorgung nach § 129a SGB V) verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab/Relatlimab im stationären Versorgungsbereich wird daher als vergleichsweise nachrangig eingeschätzt.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der hohen Dynamik und Heterogenität in der Behandlung des malignen Melanoms sowie einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für

Nivolumab/Relatlimab derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab/Relatlimab bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online Abfrage entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ [17]. Das durchschnittliche Körpergewicht, das für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung und der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes.

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den in Abschnitt 3.2 identifizierten Leitlinien und den Fachinformationen entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.*

1. 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.
2. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 600 mg Injektionslösung. Stand: November 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
3. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2026; 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 15.04.2026.
4. Novartis Pharma. Fachinformation Mekinist® 0,5 mg/2 mg Filmtabletten, Stand: November 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
5. Novartis Pharma. Fachinformation Tafinlar® 50 mg/75 mg Hartkapseln, Stand: November 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
6. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Braftovi®, Stand: Oktober 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
7. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Mektovi®, Stand: Oktober 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
8. Roche. Fachinformation Cotellic®, Stand: März 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
9. Roche. Fachinformation Zelboraf®, Stand: März 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 16.04.2026.
10. 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.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2017; 2026. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren\\_set\\_page?p\\_uid=gast&p\\_aid=66267410&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=223&p\\_ansnr=73975376&p\\_version=3&p\\_thema\\_id=127&p\\_thema\\_id2=5800&p\\_thema\\_id3=6000&p\\_thema\\_id4=6150&D.100=10101&D.000=3739&D.003=1000004](https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=66267410&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=73975376&p_version=3&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.000=3739&D.003=1000004), aufgerufen am 27.01.2026.

12. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2021; 2026. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren\\_set\\_page?p\\_uid=gast&p\\_aid=66267410&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=223&p\\_ansnr=73975376&p\\_version=4&p\\_thema\\_id=127&p\\_thema\\_id2=5800&p\\_thema\\_id3=6000&p\\_thema\\_id4=6150&D.100=10101&D.000=3743&D.003=1000004](https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=66267410&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=73975376&p_version=4&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.000=3743&D.003=1000004), aufgerufen am 27.01.2026.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie,  $\geq 12$  Jahre, Monotherapie) vom 21. März 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10315/2024-03-21\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-982\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10315/2024-03-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-982_TrG.pdf), aufgerufen am 13.05.2026.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012; 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf), aufgerufen am 11.10.2022.
15. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe® Online 4.0. Preis- und Produktstand: 15.04.2026; 2026. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 21.04.2026.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vorthherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)) vom 15. September 2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-812\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_TrG.pdf), aufgerufen am 17.04.2026.
17. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. November 2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_39.\\_Ergaenzungsvereinbarung\\_gueltig\\_ab\\_01.11.2025.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_39._Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf), aufgerufen am 27.03.2026.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_2015-08-15-D-186\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf), aufgerufen am 17.04.2026.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014; 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_nAwg\\_2013-12-15-D-090\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf), aufgerufen am 11.05.2026.
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17. März 2016; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib-neues%20AWG\\_2015-10-01-D-182\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf), aufgerufen am 17.04.2026.
  21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4103/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Talimogen-laherparepvec\\_D-237\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4103/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_TrG.pdf), aufgerufen am 17.04.2026.
  22. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file; 2026.
  23. 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.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Opdualag® [1].

#### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Patienten, die mit Opdualag behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von Opdualag informiert werden (siehe Packungsbeilage).

##### PD-L1-Testung

Patienten sollten basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression für die Behandlung mit Opdualag selektiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren beträgt 480 mg Nivolumab und 160 mg Relatlimab alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Diese Dosis ist für jugendliche Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg belegt (siehe Abschnitt 5.2)

Die Behandlung mit Opdualag sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

**Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Opdualag**

| <b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b> | <b>Schweregrad</b>                                                                                                                                                                             | <b>Behandlungsmodifikation</b>                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunvermittelte Pneumonitis         | Pneumonitis Grad 2                                                                                                                                                                             | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
|                                      | Pneumonitis Grad 3 oder 4                                                                                                                                                                      | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab                                                                                                                                           |
| Immunvermittelte Kolitis             | Diarrhö oder Kolitis Grad 2 oder 3                                                                                                                                                             | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist                                        |
|                                      | Diarrhö oder Kolitis Grad 4                                                                                                                                                                    | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab                                                                                                                                           |
| Immunvermittelte Hepatitis           | Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf das mehr als 3-Fache und bis zu 5-Fache des oberen Normalwertes ( <i>Upper Limit of Normal</i> , ULN) oder | Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist                       |

| <b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>                  | <b>Schweregrad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Behandlungsmodifikation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das mehr als 1,5-Fache und bis zu 3-Fache des ULN                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                       | Erhöhung von AST oder ALT auf mehr als das 5-Fache des ULN, unabhängig vom Ausgangswert oder<br>Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 3-Fache des ULN oder<br>Gleichzeitige Erhöhung von AST oder ALT auf mehr als das 3-Fache des ULN und Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 2-Fache des ULN | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist                                                                                                                                                                                |
|                                                       | Kreatinin-Erhöhung Grad 4                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Immunvermittelte Endokrinopathien                     | Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes                                                                                                                                                                                              | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit Opdualag sollte begleitend zur Hormonsubstitutionstherapie <sup>a</sup> fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten |
|                                                       | Grad 4 Hypothyreose<br>Grad 4 Hyperthyreose<br>Grad 4 Hypophysitis<br>Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz<br>Grad 4 Diabetes                                                                                                                                                                                     | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut              | Ausschlag Grad 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist                                                                                                                                                                                               |
|                                                       | Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)                                                                                                                                                                                                                                | Dosis(en) aufschieben                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                       | Ausschlag Grad 4<br>Bestätigter Fall von SJS/TEN                                                                                                                                                                                                                                                                   | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Immunvermittelte Nebenwirkung                                       | Schweregrad                                                                                                                                                                                                                           | Behandlungsmodifikation                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunvermittelte Myokarditis                                        | Grad 2 Myokarditis                                                                                                                                                                                                                    | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist <sup>b</sup> |
|                                                                     | Grad 3 oder 4 Myokarditis                                                                                                                                                                                                             | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab                                                                                            |
| Andere immunvermittelte Nebenwirkungen                              | Grad 3 (erstes Auftreten)                                                                                                                                                                                                             | Dosis(en) aufschieben                                                                                                             |
|                                                                     | Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab                                                                                            |
|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |
| Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Overlap-Syndrom <sup>c</sup> | Grad 2 Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Overlap-Syndrom                                                                                                                                                                         | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist <sup>b</sup> |
|                                                                     | Grad 3 oder 4 Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Overlap-Syndrom                                                                                                                                                                  | Behandlung dauerhaft absetzen                                                                                                     |

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des *National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)*, Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).

<sup>a</sup> Empfehlungen zur Anwendung von Hormonsubstitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4.

<sup>b</sup> Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Opdualag nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

<sup>c</sup> Dabei liegt eine Überlappung von zwei oder allen drei Erkrankungen vor. Zur Beurteilung der empfohlenen Behandlungsanpassungen für Opdualag ist der höchste CTCAE-Schweregrad der einzelnen Ereignisse zu berücksichtigen.

### Spezielle Patientenpopulationen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Opdualag bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Menschen*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

#### *Beeinträchtigung der Leber*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

### Art der Anwendung

Opdualag ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

Opdualag darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Opdualag kann ohne Verdünnung angewendet werden oder kann mit einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder einer Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Tumorstatus eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

##### Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab können immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, die ein geeignetes Management erfordern, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Opdualag jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und den Patienten Corticosteroide gegeben werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Bei Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung (*autoimmune disease*, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne bestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrunde liegenden AID auf, die jedoch meistens leicht und beherrschbar waren. Allerdings liegen speziell zur Kombination von Nivolumab und Relatlimab nur sehr wenige Daten vor.

Die Behandlung mit Opdualag sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch können Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Opdualag muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Pneumonitis*

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Pneumonitiden oder interstitielle Lungenerkrankungen, einschließlich eines tödlichen Falls, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Kolitis*

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Abdominalschmerzen und Schleim und/oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus (CMV)-Infektion/-Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektiöse und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss die Behandlung mit Opdualag dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Hepatitis*

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Hepatitiden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung von AST oder ALT unabhängig vom Ausgangswert auf mehr als das 5-Fache des ULN, Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 3-Fache des ULN oder gleichzeitiger Erhöhung von

AST oder ALT auf mehr als das 3-Fache des ULN und Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 2-Fache des ULN muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung von AST/ALT auf das mehr als 3-Fache und das bis zu 5-Fache des ULN oder Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das mehr als 1,5-Fache und das bis zu 3-Fache des ULN sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung*

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Nephritiden und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz) und Diabetes mellitus beobachtet. Unter Nivolumab-Monotherapie wurden Fälle von diabetischer Ketoazidose beobachtet und könnten möglicherweise auch unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Ermüdung/Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Abdominalschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

#### *Schilddrüsenfunktionsstörung*

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf eine Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine

Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden.

#### Nebenniereninsuffizienz

Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

#### Hypophysitis

Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden. Bei symptomatischer Hypophysitis Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird.

#### Diabetes mellitus

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut*

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwerer Ausschlag beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Opdualag sollte bei Ausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Ausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Ausschlag sollte mit hochdosiertem Corticosteroid in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

Seltene Fälle von SJS und TEN, manche davon mit tödlichem Ausgang, wurden bei einer Nivolumab-Monotherapie beobachtet und könnten möglicherweise unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab auftreten. Wenn ein Verdacht auf Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN besteht, sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und der Patient an eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Opdualag SJS oder TEN bestätigt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Opdualag erwogen wird.

#### *Immunvermittelte Myokarditis*

Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurde schwere immunvermittelte Myokarditis beobachtet. Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 bis 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 bis 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach

aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis gestellt wurde, sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden, wie unten beschrieben.

Bei Myokarditis Grad 3 oder 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Myokarditis Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann eine Fortsetzung der Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide erwogen werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Die folgenden klinisch signifikanten immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab behandelt wurden, berichtet: Uveitis, Pankreatitis, Gastritis, Guillain-Barré-Syndrom, Myositis/Rhabdomyolyse, Myasthenia gravis, Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Overlap-Syndrom, Enzephalitis, hämolytische Anämie, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH).

Die folgenden zusätzlichen klinisch signifikanten immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit anderen zugelassenen Wirkstoffen berichtet: Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Sarkoidose, Duodenitis, Hypoparathyreoidismus und nicht-infektiöse Zystitis.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und den Patienten Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Opdualag muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Fälle von Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Overlap-Syndrom (welches sich als Überlappung von zwei oder allen drei Erkrankungen äußert), einige davon mit tödlichem Ausgang, wurden unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab berichtet. Eine frühzeitige Erkennung und ein konsequentes Behandlungsmanagement sind entscheidend, um die damit verbundene Morbidität und das Mortalitätsrisiko zu reduzieren.

Bei einem Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Overlap-Syndrom Grad 3 oder 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Entsprechend klinischer Indikation ist eine Corticosteroid-Behandlung einzuleiten.

Bei einem Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Overlap-Syndrom Grad 2 muss Opdualag abgesetzt und entsprechend klinischer Indikation eine Corticosteroid-Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer Besserung kann eine Fortsetzung der Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide erwogen werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, ist die Corticosteroid-Dosis wie klinisch indiziert anzupassen und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

Weitere wichtige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, einschließlich Klasseneffekten

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde nach Markteinführung eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde unter Nivolumab als Monotherapie, Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und Nivolumab in Kombination mit anderen Wirkstoffen beobachtet. Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurde ein Todesfall berichtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab in Kombination mit Relatlimab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab abgebrochen und die HLH-Behandlung begonnen werden.

Bei Patienten, die vor oder nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) mit Nivolumab behandelt wurden, wurde über rasch einsetzende und schwere Transplantat-Wirt-Reaktionen (Graft-versus-Host-Krankheit, *Graft-versus-Host disease* [GvHD]), einige davon mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab kann das Risiko schwerer GvHD und Todesfälle bei Patienten erhöhen, die zuvor eine allogene HSZT hatten, vor allem bei Patienten mit GvHD in der Vorgeschichte. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Infusion von Opdualag abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Opdualag unter engmaschiger Überwachung und präventiver Behandlung gemäß lokaler Richtlinien zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen erhalten.

Patienten, die aus der pivotalen klinischen Studie bei fortgeschrittenem Melanom ausgeschlossen waren

Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, mit Erkrankungen, die eine systemische Behandlung mit mittel- oder hochdosierten Corticosteroiden oder immunsuppressiven Arzneimitteln erfordern, mit uvealem Melanom, aktiven oder unbehandelten Hirn- oder leptomeningealen Metastasen sowie Patienten mit Myokarditis in der Vorgeschichte, mit auf das > 2-Fache des ULN erhöhten Troponinwerten oder ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  waren von der pivotalen klinischen Studie zu Nivolumab in Kombination mit Relatlimab ausgeschlossen. Ohne weitere Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Relatlimab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der Opdualag verschreibt, muss die Risiken der Behandlung mit Opdualag mit dem Patienten besprechen. Der Patient erhält die Patientenkarte und wird angewiesen, die Karte stets bei sich zu tragen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Sowohl Nivolumab als auch Relatlimab sind humane monoklonale Antikörper und daher wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Wirkstoffmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Relatlimab oder Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Es ist nicht zu erwarten, dass Nivolumab und Relatlimab die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe beeinflussen, die von CYP-Enzymen metabolisiert werden, da Nivolumab und Relatlimab keine signifikante Modulation von Zytokinen bewirken und daher keine Auswirkungen auf die Expression von Cytochrom-P450-Enzymen haben.

#### Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab können jedoch systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Die Anwendung von Opdualag bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Zuverlässige Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Opdualag anzuwenden.

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab bei Schwangeren vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Daten aus tierexperimentellen Studien kann Nivolumab in Kombination mit Relatlimab bei einer schwangeren Frau den Fötus schädigen. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Nivolumab wurde embryofetale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab und Relatlimab sind IgG4; daher können Nivolumab und Relatlimab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fetus übertragen werden. Die Anwendung von Opdualag während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab und/oder Relatlimab in die Muttermilch übergehen. Es ist bekannt, dass Human-IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen; bald darauf nehmen diese auf niedrige Konzentrationen ab. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling in diesem kurzen Zeitraum nicht ausgeschlossen werden. Anschließend kann Opdualag während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab und/oder Relatlimab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab und/oder Relatlimab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Opdualag hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Ermüdung/Fatigue und Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Opdualag beeinträchtigt zu werden.

[...]

### **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin

Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Saccharose

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80 (E 433)

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Opdualag sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

| Zubereitung der Infusion                                                     | Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung |                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C                         | Aufbewahrung bei Raumtemperatur ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) und Raumbeleuchtung |
| Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) | 30 Tage                                                              | 24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)                                  |
| Verdünnt mit Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %)                         | 7 Tage                                                               | 24 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung)                                   |

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt (siehe Abschnitt 6.6).

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffneten Durchstechflaschen können bis zu 72 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1), mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und gelbem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Jedes Fläschchen ist mit 21,3 ml Lösung gefüllt, was eine Überfüllung von 1,3 ml umfasst.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Opdualag wird als Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert und enthält keine Konservierungsmittel. Die Zubereitung muss von geschultem Personal nach den Regeln bewährter Verfahren, insbesondere hinsichtlich Asepsis, durchgeführt werden.

Opdualag kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
  - Die Endkonzentration der Infusion sollte zwischen 3 mg/ml Nivolumab und 1 mg/ml Relatlimab und bis zu 12 mg/ml Nivolumab und 4 mg/ml Relatlimab liegen.
  - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das Opdualag-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:

- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %); oder
- Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %).

### Zubereitung der Infusion:

- Untersuchen Sie das Opdualag-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. Opdualag ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, Verfärbungen aufweist oder Fremdschwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge Opdualag-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze und überführen Sie das Konzentrat in einen sterilen Behälter zur intravenösen Gabe (Ethylvinylacetat [EVA], Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie die Opdualag-Lösung gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %). Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

### Anwendung

Die Opdualag-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die Opdualag-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Verwendung eines Infusionssets und eines sterilen, pyrogenfreien In-Line- oder Zusatzfilters mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) wird empfohlen.

Die Opdualag-Infusion ist kompatibel mit EVA-, PVC- und Polyolefin-Behältern, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon (PES)-, Nylon- und Polyvinylidenfluorid (PVDF)-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Opdualag-Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %).

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ [1]

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.*

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [2]:

**„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.“ [2]

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.*

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt [2]:

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Opdualag vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patient:innen/Betreuer:innen, von denen zu erwarten ist, dass sie Opdualag verschreiben bzw. anwenden werden, mit der Patientenkarte versorgt werden oder Zugang dazu erhalten.

**Die Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten [2]:

- Die Behandlung mit Opdualag kann das Risiko erhöhen für:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Hepatitis

- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
- Immunvermittelte Myokarditis
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des Opdualag-verschreibenden Arztes

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [3]. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen im Rahmen der Sicherheitsstudie nach Markteinführung (Post-authorization safety study = PASS) CA224-122 ab [4]:

| Sicherheitsstudie nach Markteinführung (PASS) CA224-122 – Maßnahmen | Fällig am                            |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Einreichung der Studienprotokoll-Synopse                         | 13. September 2021                   |
| 2. Einreichung des vollständigen Studienprotokolls                  | 2Q2023                               |
| 3. Zwischenberichte                                                 | 1Q2029<br>1Q2032<br>1Q2035<br>1Q2038 |
| 4. Finaler Studienbericht                                           | 1Q2041                               |
| PASS = Post-Authorization Safety Study                              |                                      |

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.*

Für die vorliegende Zulassung akzeptierte die EMA die Version 1.2 des RMP. Die derzeit aktuelle Version 5.1 des RMP wurde bei der nachfolgenden Darstellung berücksichtigt.

Im European Public Assessment Report (EPAR) und aktuellem RMP werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4, 5]:

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut, immunvermittelte Myokarditis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen.

Als wichtiges potentiell Risiko wird embryofötale Toxizität genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen wird die Langzeitsicherheit (einschließlich Wachstums- und Entwicklungsstörungen) bei pädiatrischen Patient:innen im Alter ab 12 Jahren aufgeführt.

Insgesamt zeigten sich keine neuen klinisch relevanten Sicherheitsaspekte [5].

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA224-122 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit (einschließlich Wachstums- und Entwicklungsstörungen) bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren vor. Die Anwendung von Opdualag® bei diesen Patient:innen ist zulassungskonform, jedoch liegen keine Daten für diese Patientenpopulation aus der klinischen Entwicklung vor. Eingeschlossen in die Studie CA224-122 werden pädiatrische Patient:innen in der Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR), die mit Opdualag® behandelt werden. Primäres Ziel ist die Untersuchung von UE Grad 3-4, einschließlich immunvermittelter UE, die bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren auftreten, zusammen mit dem Management und dem Ausgang dieser UE. Sekundäre Ziele umfassen Langzeit-Effekte, insbesondere auf Wachstum und Entwicklung. Der finale Studienbericht soll im 1. Quartal 2041 eingereicht werden [4, 5].

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

| Sicherheitsbedenken                                                                                                                                                                                                                                                                      | Aktivitäten zur Risikominimierung                                               | Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung | Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                 |                                               |                                          |
| Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, immunvermittelte Myokarditis, andere immunvermittelte Nebenwirkungen | Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8<br>Gebrauchsinformation Abschnitt 2 | Patientenkarte                                | Keine                                    |
| <b>Wichtiges potentiell Risiko</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |                                               |                                          |
| Embryofötale Toxizität                                                                                                                                                                                                                                                                   | Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3<br>Gebrauchsinformation Abschnitt 2      | Keine                                         | Keine                                    |
| <b>Fehlende Informationen</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                 |                                               |                                          |
| Langzeitsicherheit (einschließlich Wachstums- und Entwicklungsstörungen) bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von $\geq 12$ Jahren                                                                                                                                                   | Fachinformation Abschnitt 4.2                                                   | Keine                                         | PASS CA224-122                           |
| PASS = Post-Authorization Safety Study                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                 |                                               |                                          |

Quelle: [4]

### Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation und Gebrauchsinformation übernommen [1].

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [3].

Diese Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist [3]:

- Lunge: Neuer oder sich verschlechternder Husten, Kurzatmigkeit, Atembeschwerden oder Schmerzen im Brustkorb
- Magen und Darm (Bauch): Durchfall (wässriger, dünner oder weicher Stuhl) oder häufigerer Stuhlgang als gewöhnlich; schwarzer, teerartiger oder klebriger Stuhl oder Blut oder Schleim im Stuhl; Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im Magenbereich (Bauch)
- Leber: Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes (Gelbsucht), Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen in der rechten Bauchseite, dunkler Urin, Müdigkeit, Blutungen oder Blutergüsse, die leichter als gewöhnlich auftreten
- Hormonproduzierende Drüsen (einschließlich Diabetes und diabetischer Ketoazidose): Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Gewichtszunahme oder -abnahme, verstärkte Müdigkeit, gesteigerter Hunger oder Durst, häufigeres Wasserlassen, Haarausfall, Frieren, Verstopfung, Veränderungen der Stimme, Schwindel oder Bewusstlosigkeit, Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens, Lichtempfindlichkeit, Probleme mit den Augen, schneller Herzschlag; Schwierigkeiten, klar zu denken; süß oder fruchtig riechender Atem, ein süßer oder metallischer Geschmack im Mund, ein veränderter Geruch von Urin oder Schweiß, Krankheitsgefühl oder krank sein, Bauchschmerzen, tiefe oder schnelle Atmung
- Nieren: Verminderte Urinausscheidung, Schwellung der Knöchel, Appetitlosigkeit, Blut im Urin
- Haut: Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung oder Abschälen der Haut, schmerzhafte wunde Stellen oder Geschwüre im Mund
- Herz: Neue oder sich verschlimmernde Brustschmerzen, unregelmäßiger und/oder schneller Herzschlag, Fatigue (extreme Müdigkeit), Schwellung der Knöchel, Kurzatmigkeit
- Allgemein/Andere: Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Gedächtnisprobleme, Nackensteifheit, Gleichgewichtsprobleme, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Doppelsehen, Augenschmerzen, Veränderungen des Sehvermögens, anhaltende oder starke Muskelschmerzen oder -schwäche, Muskelkrämpfe, geschwollene Lymphknoten

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [3].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.*

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.*

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der EPAR [5]. Des Weiteren wurde die Patientenkarte für Opdualag® [3] und die aktuelle Version des RMP [4] herangezogen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. 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.
2. European Medicines Agency. Opdualag: EPAR - Product information; Stand: 07.04.2026; 2026. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_de.pdf), aufgerufen am 22.05.2026.
3. Bristol Myers Squibb. Opdualag (Nivolumab/Relatlimab) Patientenkarte zur sicheren Anwendung. Version 1.0. Stand: Februar 2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Opdualag-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-1\\_Patientenkarte.pdf](https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Opdualag-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1_Patientenkarte.pdf), aufgerufen am 21.04.2026.
4. Bristol Myers Squibb. Nivolumab + Relatlimab FDC. Risk Management Plan; Version Number: 5.1. Stand: 29.01.2026.
5. 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.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Num-<br>mer                       | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung                           | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>Leistung handelt (ja/nein) |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                 | Behandlungseinleitung<br>und -überwachung /<br>Infusionstherapie | „Die Behandlung muss von einem<br>auf dem Gebiet der Krebsbehandlung<br>erfahrenen Arzt eingeleitet und<br>überwacht werden.“ (Abs. 4.2<br>Dosierung und Art der Anwendung)<br><br>„Opdualag ist nur zur intravenösen<br>Anwendung vorgesehen.“ (Abs. 4.2<br>Dosierung und Art der Anwendung)                                                                                                                                                                                                                                      | ja                                                                                                                                       |
| 2                                 | PD-L1-Testung                                                    | „PD-L1-Testung<br>Patienten sollten basierend auf einer<br>mittels validierten Tests bestätigten<br>Tumor-PD-L1-Expression für die<br>Behandlung mit Opdualag selektiert<br>werden (siehe Abschnitte 4.4 und<br>5.1).“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art<br>der Anwendung)<br><br>„ <u>Beurteilung des PD-L1-Status</u><br>Es ist wichtig, für die Beurteilung des<br>PD-L1-Tumorstatus eine gut<br>validierte und robuste Methode zu<br>verwenden.“ (Abs. 4.4 Besondere<br>Warnhinweise und<br>Vorsichtsmaßnahmen für die<br>Anwendung) | ja                                                                                                                                       |
| PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation für Opdualag® mit Stand Februar 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Im Rahmen der Anwendung von Opdualag® fallen gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Die EBM-Version des 2. Quartals 2026 wurde verwendet [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Es liegen nach Einschätzung von BMS gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 2. Quartal 2026) abgebildet sind [2].

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. 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.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2026; 2026. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>, aufgerufen am 17.04.2026.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nummer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studientitel                | Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> | Status        | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RELATIVITY-047              | Clinicaltrials.gov [1]                                                                     | laufend       | 10/2020 (LPFV)                        | ja                         | [2]               | 714                                                 | 64                                                     |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RELATIVITY-127              | Clinicaltrials.gov [3]                                                                     | laufend       | 10/2024 (LPFV)                        | nein                       | [4]               | 578                                                 | 66                                                     |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RELATIVITY-020 <sup>b</sup> | Clinicaltrials.gov [5]                                                                     | abgeschlossen | N.A.                                  | ja                         | [6]               | 1.482                                               | 68                                                     |
| <b>Gesamt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |                                                                                            |               |                                       |                            |                   | <b>2.774</b>                                        | <b>198</b>                                             |
| <b>In Prozent (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                             |                                                                                            |               |                                       |                            |                   |                                                     | <b>7,14</b>                                            |
| <sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)<br><sup>b</sup> Bei der Studie RELATIVITY-020 handelt es sich um eine aus mehreren Teilen bestehende Studie mit überwiegend nicht randomisiertem Design. Vor diesem Hintergrund kann als Bezugspopulation – anders als in den FAQ des G-BA gefordert – nicht die Intention-to-treat-Population (ITT-Population) zugrunde gelegt werden, da eine entsprechende Population in der Studie nicht definiert wurde und es sich beim ITT-Prinzip um ein Auswertungsprinzip für randomisierte Studien handelt, dem in anderen Studiendesigns keine klar definierte Bedeutung zukommt. Als Bezugspopulation werden daher alle Personen herangezogen, die die Studientherapie begonnen haben (Treated-Population). Dies wird in der vorliegenden Situation als bestmögliche Annäherung an das ITT-Prinzip betrachtet. Die Population aller zum Screening eingeschlossenen Patient:innen (Enrolled-Population) erscheint dagegen weniger geeignet, da sie auch Personen einschließt, bei denen nach Feststellung nicht erfüllter Einschlusskriterien keine Studientherapie mehr vorgesehen war.<br>CTIS = Clinical Trial Information System; FAQ = Häufig gestellte Fragen (Frequently Asked Questions); G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT = Intention to treat; LPFV = Last Patient First Visit; LPI = Last Patient In; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NCT = National Clinical Trial; SAS = Statistical Analysis System |                             |                                                                                            |               |                                       |                            |                   |                                                     |                                                        |

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma (RELATIVITY-047); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT03470922); first posted: 2018-03-20; last update posted: 2025-09-09; 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470922>, aufgerufen am 27.04.2026.
2. Bristol Myers Squibb. SAS-Auszug. RELATIVITY-047. Rekrutierung nach Land und Prüfstelle; data on file; 2021.
3. ClinicalTrials.gov. A Study of Subcutaneous Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination (FDC) in Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma

(RELATIVITY-127); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT05625399); first posted: 2022-11-22; last update posted: 2025-08-24; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05625399>, aufgerufen am 13.05.2026.

4. Bristol Myers Squibb. SAS-Auszug. RELATIVITY-127. Rekrutierung nach Land und Prüfstelle; data on file; 2025.
5. ClinicalTrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors; Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT01968109); first posted: 2013-10-23; last update posted: 2026-01-06; 2013. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01968109>, aufgerufen am 13.05.2026.
6. Bristol Myers Squibb. SAS-Auszug. RELATIVITY-020. Rekrutierung nach Land und Prüfstelle; data on file; 2024.