

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	32
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	33
4.2.5.2.3 Erläuterungen zu den Auswertungen im Dossier.....	39
4.2.5.3 Metaanalysen	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	56
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	73
4.3.1.3.1.1	Mortalität	77
4.3.1.3.1.2	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	88
4.3.1.3.1.3	Lebensqualität gemäß FACT-M.....	94
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit	101
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	108
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – Mortalität.....	115
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	115
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – Lebensqualität gemäß FACT-M.....	116
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – Verträglichkeit.....	117
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	121
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	121
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	121
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	122
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	122
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	122
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	125
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	125
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	125
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	126
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	127
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	128
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	130
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	131
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	132
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	133
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	133
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	134
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	138
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	139
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	139
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	139
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	139
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	139
4.6	Referenzliste.....	142
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		146

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	152
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	154
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	155
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	166
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	178

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gemäß der Studie RELATIVITY-047 (Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 %)	15
Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Tabelle 4-3: Trennpunkte der Subgruppenanalysen	46
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-12: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	77
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047	79
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Analyse zum OS	81
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Kaplan-Meier-Raten zum OS	82

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Zusatzanalyse zum PFS.....	84
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Zusatzanalyse zum Ansprechen	86
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	88
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047.....	89
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047 – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung.....	91
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß FACT-M.....	94
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Lebensqualität gemäß FACT-M aus der Studie RELATIVITY-047	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M aus der Studie RELATIVITY-047 – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung.....	97
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	101
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047	102
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE-Hauptkategorien.....	104
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE auf Ebene der SOC und PT (signifikante, nicht geringfügige Unterschiede).....	105
Tabelle 4-33 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	110
Tabelle 4-34: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie RELATIVITY-047.....	112
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047 – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktions-p-Werten	115
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE-Hauptkategorien, Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktions-p-Werten	117
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE auf Ebene der SOC und PT, Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktions-p-Werten	118
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	122
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	123
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	124
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	124

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	127
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	128
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	128
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	131
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gemäß der Studie RELATIVITY-047 (Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 %).	135
Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	138
Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RELATIVITY-047	166
Tabelle 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RELATIVITY-047.....	179

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 2: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Analyse zum OS, Kaplan-Meier-Kurven	83
Abbildung 3: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Zusatzanalyse zum PFS, Kaplan-Meier-Kurven	85
Abbildung 4: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047 – MMRM zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf..	92
Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M aus der Studie RELATIVITY-047 – MMRM zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf, FACT-M-Gesamtscore.....	99
Abbildung 6: Flow-Chart der Studie RELATIVITY-047 basierend auf der finalen OS-Analyse (Datenbankschluss 10/2021)	177

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BICR	Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review)
BMS	Bristol Myers Squibb
BMS-986213	Nivolumab/Relatlimab
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF-V600	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
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.
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy - Item GP5
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
FACT-MS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma Subscale
FACT-MSS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma Surgery Subscale
FU	Follow-up
FWB	Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being)
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
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IO	Immunonkologikum
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology; zur Randomisierung verwendetes System)

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LAG-3	Lymphocyte-activation gene 3
LDH	Laktatdehydrogenase
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
Nivo	Nivolumab
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	PFS nach Folgebehandlung
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Term nach MedDRA
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
Rela	Relatlimab
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being)
TFI	Behandlungsfreies Intervall (Treatment-Free Interval)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
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
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg (Opdualag® 240 mg/80 mg) (nachfolgend Nivolumab/Relatlimab) bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-Programmed Death Ligand-1-(PD-L1)-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Als Bewertungsgrundlage werden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) betrachtet, die einen direkten Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ermöglichen.

Die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Nivolumab/Relatlimab wurde vom G-BA wie folgt definiert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1):

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].

Eine detaillierte Beschreibung aller Komponenten der Fragestellung findet sich in Abschnitt 4.2.1.

Informationsbeschaffung

Um geeignete Studien zur Beantwortung der Fragestellung zu identifizieren, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern gemäß den Vorgaben der Modulvorlage durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3). Die für die Studienselektion verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die oben genannte Fragestellung wider und sind in Abschnitt 4.2.2 im Detail beschrieben.

Zur Beantwortung der Fragestellung und zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Zulassungsstudie RELATIVITY-047 als einzige relevante Studie identifiziert. Die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der im Rahmen der zVT sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche vorgesehenen Behandlungsoption Nivolumab.

Als Datenquellen zur Studie RELATIVITY-047 dienten in erster Linie das Studienprotokoll und die Studienberichte (Clinical Study Reports, CSR) sowie für die Nutzenbewertung durchgeführte Zusatzanalysen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie erfolgte unter Berücksichtigung des Studiendesigns und des Verzerrungspotentials der betrachteten Ergebnisse anhand der Kriterien der Modulvorlage (siehe Abschnitt 4.2.4). Die Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen wurde unter Abwägung der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit getroffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Patient:innen, davon 187 im Nivolumab/Relatlimab-Arm (nachfolgend Nivo/Rela-Arm) und 201 im Nivolumab-Arm (nachfolgend Nivo-Arm).

Die für die Quantifizierung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse zu allen patienten-relevanten Endpunkten sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst und werden im nachfolgenden Abschnitt näher beschrieben.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gemäß der Studie RELATIVITY-047 (Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 %)

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

Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab führte im Vergleich zu Nivolumab zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos (Hazard Ratio, HR [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] = 0,75 [0,58; 0,97]; p = 0,0262). Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben zeigen eine deutliche und anhaltende Trennung zwischen den Behandlungsarmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab von 25 auf 38 Monate verlängert.

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

Für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Nivolumab/Relatlimab ein klinisch relevanter **Zusatznutzen** gegenüber der zVT Nivolumab. Angesichts der ausgeprägten Verlängerung der medianen Überlebensdauer um mehr als ein Jahr wird der Zusatznutzen als **beträchtlich** eingeschätzt.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

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

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

Lebensqualität gemäß FACT-M

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

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

Verträglichkeit

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

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

Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) bewertete das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab/Relatlimab als qualitativ vergleichbar zum bekannten Nebenwirkungsprofil der Nivolumab-Monotherapie. Es traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie auf [3]. Die in der Studie

beobachteten UE waren mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement von Nivolumab gut behandelbar.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Es ist aufgrund seiner hohen genetischen Heterogenität prognostisch ungünstig und als sehr aggressiver Tumor zu bewerten. Die große Mehrheit der Patient:innen im Anwendungsgebiet befindet sich im metastasierten Stadium. In diesem Stadium liegt das relative 5-Jahres-Überleben nur bei rund 30 %. Ein relevanter Anteil der Patient:innen spricht auf die derzeitigen Erstlinienbehandlungen nicht an oder erleidet nach initialem Ansprechen einen Rückfall. Diese Patient:innen weisen eine schlechtere Prognose auf. Somit besteht ein hoher Bedarf an Arzneimitteln für die Erstlinienbehandlung, die zu einer verbesserten Tumorkontrolle sowie einer Verlängerung des Überlebens führen und eine akzeptable Verträglichkeit aufweisen (siehe Modul 3).

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

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

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

Insgesamt führt die Therapie mit Nivolumab/Relatlimab aufgrund der ausgeprägten Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zVT Nivolumab zu einer bislang nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im betrachteten Anwendungsgebiet. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Erwachsene und Jugendliche in

der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** durch Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zVT Nivolumab.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg (Opdualag® 240 mg/80 mg) bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder

metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Als Bewertungsgrundlage werden RCT betrachtet, die einen direkten Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT ermöglichen.

Die einzelnen Merkmale der Fragestellung werden im Folgenden genauer beschrieben.

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientypen

Population

Entsprechend der Zulassung von Nivolumab/Relatlimab umfasst die im vorliegenden Nutzen-dossier betrachtete Patientenpopulation Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, die eine Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ erhalten [4].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Gabe der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab. Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren 480 Milligramm (mg) Nivolumab und 160 mg Relatlimab. Diese Dosis wird alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Diese Dosis ist für jugendliche Patient:innen mit einem Gewicht von mindestens 30 Kilogramm (kg) belegt [4].

Vergleichstherapien

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Nivolumab/Relatlimab hat der G-BA folgende zVT definiert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1):

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].

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Detaillierte Angaben zu den im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientypen

Es werden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) berücksichtigt, die einen direkten Vergleich mit der zVT ermöglichen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Um geeignete Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, wurden basierend auf der Fragestellung spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Eine Übersicht über die Einschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung
Intervention	Fixdosiskombination aus 160 mg Relatlimab und 480 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten alle 4 Wochen
Vergleichstherapie	▪ Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation) - oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation) - oder ▪ Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation) - oder ▪ Nivolumab (Monotherapie) - oder ▪ Pembrolizumab (Monotherapie)
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien: ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister, aus einer Studienergebnisdatenbank oder auf der Internetseite des G-BA
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; mg = Milligramm; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

Das Nichterfüllen eines Einschlusskriteriums wurde jeweils als Ausschlusskriterium definiert. Studien, auf die mindestens ein Ausschlusskriterium zutraf, wurden unter Angabe des entsprechenden Kriteriums ausgeschlossen (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2,

Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt; A6, Publikationstyp nicht erfüllt).

Patientenpopulation

Für die vorliegende Bewertung sind Studien relevant, deren untersuchte Patientenpopulation entsprechend der Zulassung von Nivolumab/Relatlimab Erwachsene und/oder Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung umfasst.

Intervention

Gemäß der Zulassung von Nivolumab/Relatlimab können Studien berücksichtigt werden, die als Intervention die Fixdosiskombination aus 160 mg Relatlimab und 480 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten alle 4 Wochen untersuchen. Diese Dosis ist für jugendliche Patient:innen mit einem Gewicht von mindestens 30 kg belegt. Die Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung von der behandelten Person nicht mehr vertragen wird.

Vergleichstherapie

Gemäß der in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 benannten zVT müssen berücksichtigte Studien einen der folgenden Komparatoren enthalten:

- Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation)
- oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation)
- oder
- Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation)
- oder
- Nivolumab (Monotherapie)
- oder
- Pembrolizumab (Monotherapie)

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung ist es erforderlich, dass Studien mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien aufweisen (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2):

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Es wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) berücksichtigt.

Publikationstyp

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die verfügbaren Informationen hinreichend vollständig und nachvollziehbar sind. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Vollpublikation, eines Studienberichts oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister, einer Studienergebnisdatenbank oder auf der Internetseite des G-BA zur Verfügung standen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da Auswertungszeitpunkte in onkologischen Studien zumeist vom Erreichen einer bestimmten Zahl interessierender Ereignisse abhängen, so dass die Festlegung einer pauschalen Mindestbeobachtungsdauer pro Person nicht sinnvoll ist.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche wurde am 14.04.2026 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<https://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<https://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung, Indikation und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Excerpta Medica Database (EMBASE) auf 3 Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” wurde die Suche auf 2 Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung aller Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken am 14.04.2026 durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov>)
- EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurden für die 3 erstgenannten Datenbanken abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Für die letztgenannte Datenbank wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die detaillierten Suchstrategien für clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht

veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die ergänzende Suche zu Studienmethodik und -ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (National Clinical Trial-(NCT-)Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in den Anhängen 4-C oder 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Citavi 7) identifiziert und entfernt (nur Abschnitt 4.2.3.2).

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Zulassungsstudie RELATIVITY-047 als Evidenzgrundlage herangezogen. Im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung wurde diese RCT als einzige geeignete Untersuchung zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert.

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie erfolgte anhand der oben genannten Vorgaben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Design und Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie werden in Anhang 4-E anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials- (CONSORT-)Statements 2010 beschrieben; der Patientenfluss wird anhand des CONSORT-Flow-Charts dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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 Bewertung des Zusatznutzens der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Zulassungsstudie RELATIVITY-047 als Evidenzgrundlage herangezogen. Im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung wurde diese Studie als einzige geeignete Untersuchung zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert.

Bei der RELATIVITY-047 handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-2/3-Studie zum Vergleich der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab mit einer Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die ein fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom aufwiesen und noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Die Studie ermöglicht somit sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche einen direkten Vergleich mit der im Rahmen der zVT vorgesehenen Behandlungsoption Nivolumab. Die im Rahmen der Studiendarstellung betrachteten Patientencharakteristika, die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte sowie die zur Auswertung verwendete statistische Methodik werden in den nachfolgenden Unterabschnitten beschrieben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden in der Studie RELATIVITY-047 erfasst und werden im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiers dargestellt:

- **Demografische Merkmale zu Baseline**

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Region
- ECOG-Performance-Status
- Raucherstatus

- **Krankheitsspezifische Merkmale zu Baseline**

- Krankheitsstadium
- Histologischer Typ
- PD-L1-Expression
- LAG-3-Expression
- BRAF-Mutationsstatus
- AJCC-Stadium
- TNM-Metastasen-Status
- LDH-Serumspiegel
- Hirnmetastasen
- Tumorlast gemäß BICR
- Systemische Vortherapie

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab Ergebnisse zu den folgenden in der Studie RELATIVITY-047 erhobenen Endpunkten berücksichtigt:

- **Mortalität**

- Gesamtüberleben (OS)
- Ergänzend: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechen

- **Morbidität**

- Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D-VAS)

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M)

- **Verträglichkeit**

- Unerwünschte Ereignisse (UE), insbesondere schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich einer Differenzierung nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Mortalität

Mortalität gilt grundsätzlich als patientenrelevanter Endpunkt. Die Reduktion der Mortalität bzw. die Verlängerung des Überlebens stellt insbesondere für Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium ein entscheidendes Therapieziel dar [5, 6].

Operationalisierung und Validität

Die Mortalität in der Studie RELATIVITY-047 wurde anhand des Gesamtüberlebens (OS) operationalisiert, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Das OS ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen messbar, weshalb die Erhebung dieses Endpunkts in der vorliegenden Studie als valide bewertet wird.

Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu Details der statistischen Methodik). Patient:innen, die bis zum Datenschnitt keinen dokumentierten Todeszeitpunkt aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Ergänzend zum OS werden im Abschnitt zur Mortalität Zusatzanalysen zum PFS und zum Ansprechen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 zu weiteren Details).

Morbidität

Patientenrelevante Daten zur Morbidität wurden in der Studie RELATIVITY-047 anhand der EQ-5D-VAS erhoben.

Der in der Studie ebenfalls erhobene Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH) beinhaltet zwar unter anderem auch eine Frage, die laut G-BA einen patientenrelevanten Aspekt adressiert [1]. Allerdings machten weniger als 30 % der Patient:innen zu Studienbeginn und mindestens einem nachfolgenden Zeitpunkt hierzu Angaben (vgl. Rücklaufquoten in Anhang 4-G), weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse im Dossier verzichtet wird.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS gilt im Rahmen der Nutzenbewertung als etablierter patientenrelevanter Endpunkt.

Operationalisierung und Validität

Bei der EQ-5D-VAS handelt es sich um eine visuelle Analogskala (VAS), auf der die Patient:innen ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Erhebung mit einem Wert von 0 bis 100 bewerten können, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Das Instrument gilt bei vielen Indikationen (einschließlich onkologischer Indikationen) als zuverlässig und valide.

Die Erhebung des EQ-5D war in der Studie RELATIVITY-047 an Tag 1 jedes Behandlungszyklus vorgesehen (ca. alle 4 Wochen), sowie im Rahmen der beiden Follow-up-(FU-)Visiten nach Therapieabbruch (ca. 30 und 100 Tage nach letzter Dosis) und etwa alle 3 Monate in der

anschließenden Überlebens-Follow-Up-Phase. Mit Protokollamendment 05 vom 16.04.2025 wurde die Erhebung des Fragebogens in der Studie eingestellt.

Die Auswertung der Daten zur EQ-5D-VAS erfolgte im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu Details der statistischen Methodik) basierend auf der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung. Diese wurde als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten einer bestätigten Verschlechterung definiert. Als bestätigt wurde eine Verschlechterung gewertet, wenn bei der nächsten vorhandenen Erhebung danach immer noch eine Verschlechterung bestand. Verschlechterungen wurden stets gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) bewertet, wobei als Schwellenwert für Verschlechterungen der EQ-5D-VAS 15 Punkte zugrunde gelegt wurden (entsprechend einer Veränderung von 15 % der Skalen-spannweite von 0-100). Patient:innen ohne eine bestätigte Verschlechterung wurden jeweils zum Zeitpunkt ihrer letzten vorhandenen Bewertung der EQ-5D-VAS zensiert.

Neben der Ereigniszeitanalyse wurde als Zusatzanalyse auch eine Auswertung der Änderungen der EQ-5D-VAS gegenüber Baseline mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement, MMRM) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu weiteren Details).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie RELATIVITY-047 über den Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) erhoben.

Lebensqualität gemäß FACT-M

Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels hinreichend validierter Fragebögen sind grundsätzlich patientenrelevante Daten, da sie die für die Patient:innen spürbaren Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie direkt abbilden.

Operationalisierung und Validität

Beim FACT-M handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Patient:innen mit Melanom [7].

Der FACT-M besteht aus dem generischen Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) und einem krankheitsspezifischen Zusatzmodul, in dem besonders relevante Beschwerden des Melanoms (etwa Schmerzen, Hautveränderungen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Schwäche) sowie Beschwerden im Zusammenhang mit Melanom-bedingten chirurgischen Eingriffen (etwa Schwellungen, Taubheit, Bewegungseinschränkungen) abgefragt werden.

Der FACT-G umfasst insgesamt 27 Items, aus denen 4 separate Subskalenscores sowie ein übergreifender Gesamtscore berechnet werden:

- Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB, 7 Items)
- Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being, SWB, 7 Items)
- Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB, 6 Items)

- Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB, 7 Items)
- FACT-G-Gesamtscore (PWB+SWB+EWB+FWB)

Das krankheitsspezifische Zusatzmodul umfasst insgesamt 24 Items, aus denen die Scores für 2 separate Subskalen berechnet werden:

- Melanom-Skala (Melanoma Subscale, FACT-MS, 16 Items)
- Melanom-Chirurgie-Skala (Melanoma Surgery Subscale, FACT-MSS, 8 Items)

Darüber hinaus wird für den FACT-M ein übergreifender Gesamtscore bestimmt, der sich als Summe aus dem FACT-G-Gesamtscore und dem Score der Melanom-Skala berechnet (die Melanom-Chirurgie-Skala fließt dagegen nicht in die Berechnung ein) [8]:

- FACT-M-Gesamtscore (FACT-G-Gesamtscore + Melanom-Skala)

Die Bewertung aller einzelnen Items des Fragebogens erfolgt durch die Patient:innen jeweils auf einer 5-Punkte Skala von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr“). Die Subskalen des FACT-G, die Melanom-Skala und die Melanom-Chirurgie-Skala werden jeweils als Summe der Scores der zugehörigen Items berechnet, wobei die Scores mancher Items vor der Berechnung invertiert werden müssen. Höhere Summenscores entsprechen stets einer besseren Lebensqualität.

Sowohl der FACT-G-Gesamtscore [9, 10] als auch der FACT-M-Gesamtscore wurden vom G-BA bereits als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Lebensqualität anerkannt [11].

Die Erhebung des FACT-M war in der Studie RELATIVITY-047 an Tag 1 jedes Behandlungszyklus vorgesehen (ca. alle 4 Wochen) sowie im Rahmen der beiden FU-Visiten nach Therapieabbruch (ca. 30 und 100 Tage nach letzter Dosis). In der anschließenden Überlebens-Follow-Up-Phase wurde die Erhebung des Fragebogens auf die Melanom-Skala beschränkt (diese erfolgte etwa alle 3 Monate). Mit Protokollamendment 05 vom 16.04.2025 wurde die Erhebung des Fragebogens in der Studie vollständig eingestellt.

Die Auswertung der Daten zum FACT-M erfolgte separat für jede betrachtete Skala, jeweils im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu Details der statistischen Methodik) basierend auf der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung. Die Definition der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung stimmt mit der Auswertung der EQ-5D-VAS überein (siehe vorheriger Abschnitt), wobei als Schwellenwert für Verschlechterungen bei jeder Skala jeweils 15 % der entsprechenden Skalenspannweite zugrunde gelegt wurden (d. h. beim FACT-M-Gesamtscore 26 Punkte, beim FACT-G-Gesamtscore 17 Punkte, beim PWB 5 Punkte, beim SWB 5 Punkte, beim EWB 4 Punkte, beim FWB 5 Punkte, bei der Melanom-Skala 10 Punkte und bei der Melanom-Chirurgie-Skala 5 Punkte).

Neben der Ereigniszeitanalyse wurde als Zusatzanalyse auch jeweils eine Auswertung der Änderungen gegenüber Baseline mittels MMRM durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu weiteren Details).

Verträglichkeit

Unter dem Begriff Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier alle Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) zusammengefasst.

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Arzneimitteln. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren und schwerwiegenden UE, für die Patient:innen unmittelbar erfahrbar und gilt im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Im Rahmen der vorliegenden Auswertungen der Studie RELATIVITY-047 wurden UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation ab dem Tag der ersten Dosis bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berücksichtigt. Die Erfassung und Kategorisierung der UE erfolgte gemäß international anerkannten Standards und wird als valide betrachtet. So wurde die Kodierung der UE gemäß MedDRA Version 28.0 vorgenommen und der Schweregrad der UE nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Als schwerwiegend einzustufen waren UE, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Tödlicher Verlauf
- Lebensbedrohlich
- Erforderte stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer stationären Hospitalisierung (spezifische Ausnahmen sind im Studienprotokoll definiert)
- Führt zu andauernder oder bedeutender Behinderung/bleibendem Schaden
- Führt zu angeborenen Anomalien/Geburtsfehlern
- Stellt ein wichtiges medizinisches Ereignis dar, das zwar nicht unmittelbar tödlich verlief, lebensbedrohlich war oder eine Hospitalisierung erforderte, das jedoch nach angemessener medizinischer Bewertung eine mögliche Gefährdung der Patientin bzw. des Patienten darstellte und möglicherweise eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung einer der vorgenannten Situationen erforderte. Mögliche Beispiele solcher Ereignisse umfassen etwa die intensive Behandlung eines allergischen Bronchospasmus sowie Blutdyskrasien oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führten. Ein potenzieller arzneimittelbedingter Leberschaden war ebenfalls als ein wichtiges medizinisches Ereignis zu betrachten.

Im Rahmen des Dossiers werden folgende UE-Kategorien betrachtet („UE-Hauptkategorien“):

- Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- SUE
- Zum Therapieabbruch führende UE

Darüber hinaus werden die UE dieser Kategorien differenziert auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

Die Auswertung erfolgte jeweils anhand einer Ereigniszeitanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu Details der statistischen Methodik) auf Basis der Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten entsprechenden UE. Patient:innen ohne ein Ereignis wurden 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der SOC und PT umfassen alle UE, die in einem Behandlungsarm bei ≥ 10 % der Patient:innen oder ≥ 10 Patient:innen auftraten, alle schweren UE, die in einem Behandlungsarm bei ≥ 5 % der Patient:innen oder ≥ 10 Patient:innen auftraten und alle SUE, die in einem Behandlungsarm bei ≥ 5 % der Patient:innen oder ≥ 10 Patient:innen auftraten. Für die zum Therapieabbruch führenden UE erfolgt auf Ebene der SOC und PT eine rein deskriptive Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils an Patient:innen mit dem jeweiligen Ereignis (ohne Beschränkung auf Ereignisse einer bestimmten Häufigkeit).

Da im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß Vorgaben des G-BA grundsätzlich eine Analyse der UE ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorzulegen ist, wurden bei der Analyse der UE-Hauptkategorien für die Nutzenbewertung alle Ereignisse ausgeschlossen, die den folgenden PTs zugeordnet wurden („progressassozierte PTs“):

- Bösartiges Melanom
- Hautmetastasen
- Infizierte Neubildung
- Krebsschmerzen
- Malignes Melanom mit Metastasen
- Metastase
- Metastasen im Zentralnervensystem
- Metastatische Neubildung
- Nebennierenmetastasen
- Onkologische Komplikation
- Progression einer bösartigen Neubildung
- Tumor-bedingtes Fieber
- Tumorblutung
- Tumorentzündung
- Tumorexudation
- Tumorschmerzen
- Tumorulzeration
- Übergangszellkarzinom
- Wirbelsäulenmetastasen

Weitere PTs, bei denen mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass sie eine Verschlechterung der Grunderkrankung darstellen, wurden in der Datenbank nicht identifiziert.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zu den Auswertungen im Dossier

Datenbasis

Die im Dossier dargestellte Studie RELATIVITY-047 ist eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-2/3-Studie, deren Teilnehmende im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab (Nivo/Rela-Arm) oder Nivolumab-Monotherapie (Nivo-Arm) randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), Lymphocyte-activation gene 3-(LAG-3-)Expression ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B-(BRAF-)Mutationsstatus (V600-Mutation vs. V600-Wildtyp) und American Joint Committee on Cancer-(AJCC-) Stadium (M0/M1any[0] vs. M1any[1]).

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens basieren auf den Daten einer von der europäischen Zulassungsbehörde geforderten FU-Analyse mit Datenbankschluss vom November 2025. Es handelt sich um den Datenschnitt mit der bislang längsten Beobachtungsdauer (ca. 5 Jahre nach Randomisierung der oder des letzten Teilnehmenden).

Analysepopulationen

Bei den Auswertungen im vorliegenden Dossier wurden folgende im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie RELATIVITY-047 präspezifizierten Analysepopulationen verwendet:

- ITT-Population: Die Intention to treat-(ITT-)Population umfasst alle randomisierten Patient:innen. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte bei der Analyse gemäß der Randomisierung.
- Safety-Population: Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte bei der Analyse ebenfalls gemäß der Randomisierung. Im SAP waren Sonderregelungen für Abweichungen von der geplanten Behandlung definiert (für den Fall, dass Patient:innen durchgängig oder zeitweise die falsche Studienmedikation erhielten). Solche Fälle traten in der Studie jedoch nicht auf, sodass keine abweichenden Zuordnungen vorgenommen wurden.

Dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend wurde für das Dossier die Teilpopulation der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ gemäß Angabe in der klinischen Datenbank (d. h. gemäß Datenerhebungsformular [Case Report Form, CRF]) aus der Studie RELATIVITY-047 herangezogen. Hierzu wurden die Analysepopulationen jeweils auf die Patient:innen aus der Teilpopulation eingeschränkt.

Für die Auswertungen zu Patientencharakteristika, Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde soweit möglich die ITT-Population verwendet. Die Auswertungen zur Verträglichkeit basieren auf der Safety-Population.

Statistische Methodik

Die Auswertungen der Daten im vorliegenden Dossier erfolgten in erster Linie anhand von Ereigniszeitanalysen. Hierzu wurde die Mortalität anhand des Gesamtüberlebens operationalisiert, die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und die Verträglichkeit anhand der Zeit bis zum ersten interessierenden UE (Details zu den Operationalisierungen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2). Alle Ereigniszeitanalysen für die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % erfolgten analog zur präspezifizierten Methodik für Subgruppenanalysen ohne Stratifizierung. Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wurden für die patientenberichteten Endpunkte auch MMRM-Analysen vorgenommen. Für die Auswertung weiterer Informationen im Dossier (etwa Baseline-Charakteristika) wurden deskriptive Methoden herangezogen.

Grundsätzlich wurden für alle vorgelegten Auswertungen Standardverfahren und -software verwendet.

Ereigniszeitanalysen

Bei den Ereigniszeitanalysen im vorliegenden Dossier wurden zum Vergleich der Behandlungsarme ein nicht stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt und das HR basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Bei den Auswertungen zur Mortalität und Verträglichkeit wurde im Cox-Regressionsmodell die Behandlung als einzige unabhängige Variable verwendet; bei den Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung wurde zusätzlich der Wert zu Studienbeginn (Baseline) als Kovariate im Modell berücksichtigt.

Zusätzlich zum Log-Rank-Test und Cox-Regressionsmodell wurde jeweils anhand der Kaplan-Meier-Methode für beide Behandlungsarme die Überlebenswahrscheinlichkeit (bzw. die Wahrscheinlichkeit einer Ereignisfreiheit) im Zeitverlauf geschätzt und die entsprechende mediane Überlebensdauer (bzw. die mediane Zeit bis zum Ereignis) bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die Mediane wurde jeweils mittels Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) ermittelt.

MMRM-Analyse zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte ergänzend zu den Ereigniszeitanalysen als Zusatzanalyse jeweils auch eine Auswertung mittels MMRM basierend auf der Änderung gegenüber Baseline als abhängige Variable. Als feste Effekte im Modell wurden Behandlung, Erhebungszeitpunkt (als kategoriale Variable), die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt und der Wert zu Baseline verwendet. Das Modell enthält keine zufälligen Effekte; stattdessen wurde die intraindividuelle

Korrelation zwischen den Erhebungszeitpunkten über die Kovarianzstruktur der residualen Kovarianzmatrix modelliert, wobei der Erhebungszeitpunkt für die Patient:innen als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert wurde [12]. Soweit möglich wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur (UN) verwendet; zeigte das Modell für eine bestimmte Skala keine Konvergenz, wurde für das betreffende Modell alternativ die Kovarianzstruktur Compound Symmetry (CS) eingesetzt. Als Erhebungszeitpunkte wurden die Studienvisiten aus dem Behandlungszeitraum zugrunde gelegt (gemäß der geplanten Woche des jeweiligen Behandlungszyklus, unabhängig vom tatsächlichen Zeitpunkt der Erhebung). Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patient:innen pro Behandlungsarm berücksichtigt.

Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden anhand des Modells die mittlere Änderung pro Behandlungsarm und die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen (mit zugehörigem p-Wert) als Gesamtschätzer über alle betrachteten Zeitpunkte bestimmt. Ergänzend zu den Gesamtschätzern wurde die mittlere Änderung pro Behandlungsarm auch zu jedem einzelnen Zeitpunkt im Modell geschätzt und zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs graphisch abgebildet. Zudem wurde aus dem Gesamtschätzer der mittleren Differenz die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g berechnet. Damit ein statistisch signifikanter Effekt mit hinreichender Sicherheit als mindestens „klein“ angesehen werden kann, wird erwartet, dass das 95 %-KI von Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt [13].

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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 wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine relevante Studie vorliegt.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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 vorliegenden Abschnitt werden supportive Endpunkte und alternative Operationalisierungen beschrieben, die im Ergebnisteil des Dossiers dargestellt sind. Dabei handelt es sich nicht im klassischen Sinne um Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der methodischen Robustheit, sondern um ergänzende Analysen, die zusätzlichen Kontext bieten und eine bessere Einordnung der Ergebnisse ermöglichen.

Zusatzanalysen zur Mortalität

Neben den Ergebnissen zum OS werden im Abschnitt zur Mortalität zusätzlich Ergebnisse zum PFS und zum Ansprechen dargestellt. Die genannten Endpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung zwar nicht als patientenrelevant anerkannt, sind jedoch von besonderer klinischer Bedeutung und werden deshalb im vorliegenden Dossier als supportive Evidenz einbezogen.

Die Feststellung von Krankheitsprogressen und die Bewertung des Ansprechens für die genannten Endpunkte wurde basierend auf bildgebenden Tumoruntersuchungen nach den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1. (RECIST 1.1) durch verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review, BICR) vorgenommen.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS war definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datum des ersten durch BICR bestätigten Krankheitsprogresses oder bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, was zuerst eintrat. Für die Definition des PFS im vorliegenden Dossier wurden alle bewertbaren Tumoruntersuchungen, einschließlich Tumoruntersuchungen nach Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie herangezogen. Patient:innen, die keinen Progress aufwiesen und nicht verstarben, wurden am Tag ihrer letzten bewertbaren Tumoruntersuchung zensiert. Patient:innen, die zu Studienbeginn oder im weiteren Verlauf keine Tumoruntersuchungen

aufwiesen, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Die Auswertung des PFS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu Details der statistischen Methodik).

Ansprechen

Zur Bestimmung des Ansprechens wurden alle vorliegenden Tumoruntersuchungen von Randomisierung bis zum ersten durch BICR bestätigten Krankheitsprogress oder dem Beginn einer Folgetherapie einbezogen. Das Erreichen eines Ansprechens musste nach der initialen Feststellung bei einer weiteren Tumoruntersuchung im Abstand von mindestens 4 Wochen bestätigt werden.

Die Ergebnisse zum Ansprechen werden für jeden Behandlungsarm anhand der objektiven Ansprechrate dargestellt. Diese ist definiert als Anteil der Patient:innen, die bei der besten Bewertung ihres Ansprechens gemäß BICR ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) oder partielles Ansprechen (Partial Response, PR) erreichten. Zusätzlich wird das beste Ansprechen unter Berücksichtigung der einzelnen Response-Kategorien gemäß RECIST 1.1 ausgewiesen.

Zusatzanalysen für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

MMRM-Analyse zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte ergänzend zu den Ereigniszeitanalysen als Zusatzanalyse auch eine Auswertung mittels MMRM basierend auf der Änderung gegenüber Baseline über alle Erhebungszeitpunkte in der Behandlungsphase (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 zu Details der statistischen Methodik). Ergänzend zu den Gesamtschätzern über alle Zeitpunkte im Modell wurde die mittlere Änderung in den beiden Behandlungsarmen auch für jeden einzelnen Zeitpunkt geschätzt und zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs graphisch abgebildet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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 SAP der Studie RELATIVITY-047 wurden Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte festgelegt (Tabelle 4-33). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung sämtlicher gemäß SAP geplanter Subgruppenmerkmale durchgeführt. Ausgenommen sind hiervon die Subgruppenanalysen nach Tumorzell-PD-L1-Expression. Die Planung im SAP umfasste entsprechende Subgruppenanalysen mit dem Trennpunkt 1 % ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$) und mit dem Trennpunkt 5 % ($< 5\%$ vs. $\geq 5\%$). Da sich alle Auswertungen im vorliegenden Dossier bereits auf die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-Expression $< 1\%$ beziehen, waren diese Subgruppenanalysen nicht durchführbar und werden nicht dargestellt.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Die verwendeten Trennpunkte der betrachteten Subgruppenanalysen sind nachfolgend in Tabelle 4-3 dargestellt. Diese Trennpunkte waren im SAP geplant und orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

Für Subgruppenanalysen nach Alter wurden im SAP unterschiedliche Kategorisierungen definiert. Für die Endpunkte OS, PFS und ORR war das Subgruppenmerkmal Alter mit den Kategorien ≥ 12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 bis < 65 Jahre, ≥ 65 bis < 75 Jahre sowie den überlappenden Kategorien ≥ 65 Jahre und ≥ 75 Jahre vorgesehen. Für die Gesamtrate jeglicher UE wurden darüber hinaus weitere Alterskategorien (u. a. ≥ 85 Jahre und < 85 Jahre) definiert. Diese im SAP vorgesehenen Alterskategorisierungen sind für die Durchführung von Interaktionstests nicht geeignet, da sich einzelne Kategorien überschneiden (z. B. ≥ 65 Jahre und ≥ 75 Jahre) und Patient:innen dadurch mehrfach berücksichtigt würden. Zudem wurden in der Altersgruppe ≥ 12 bis < 18 Jahre keine Patient:innen in die Studie eingeschlossen, und in der Altersgruppe ≥ 85 Jahre waren in der gesamten Studienpopulation weniger als 10 Patient:innen vertreten. Für diese Alterskategorien ist daher keine bzw. keine belastbare statistische Auswertung möglich. Für die im Dossier vorgelegten Subgruppenanalysen nach Alter wurden deshalb zwei aggregierte, nicht überlappende Subgruppenmerkmale („Altersgruppe I“ und „Altersgruppe II“) gebildet, um eine eindeutige Zuordnung der Patient:innen sowie die Durchführung valider Interaktionstests zu ermöglichen (vgl. Tabelle 4-3, Tabelle 4-33).

Tabelle 4-3: Trennpunkte der Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal (RELATIVITY-047)	Subgruppen
LAG-3-Expression I	≥ 1 % < 1 %
LAG-3-Expression II	≥ 5 % < 5 %
BRAF-Mutationsstatus	BRAF-V600-Mutation BRAF-V600-Wildtyp
AJCC-Stadium ⁽¹⁾	M0/M1any[0] M1any[1]
TNM-Metastasen-Status	M0 M1a M1b M1c M1d
Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Stadium III Stadium IV

Subgruppenmerkmal (RELATIVITY-047)	Subgruppen
Histologischer Typ	kutan-akral kutan-nichtakral mukosal anderer
LDH-Serumspiegel I	≤ ULN > ULN
LDH-Serumspiegel II	≤ 2 * ULN > 2 * ULN
Hirnmetastasen ⁽²⁾	ja nein
Tumorlast gemäß BICR	< 1. Quartil 1. Quartil – < 3. Quartil ≥ 3. Quartil
ECOG-Performance-Status	0 1
Raucherstatus	gegenwärtig/ehemalig nie
Altersgruppe I	≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Altersgruppe II	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich
Abstammung ⁽²⁾	weiß schwarz oder afroamerikanisch asiatisch andere
Region	USA/Kanada Europa Lateinamerika (Zentral-/Südamerika) Australien/Neuseeland
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BICR = Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review); BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3; LDH = Laktatdehydrogenase; M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen; TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; ULN = Upper Limit of Normal; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) (1) Die Zahl in Klammern spezifiziert den Serumwert der LDH: [0] = normal; [1] = erhöht. (2) Für die Subgruppenmerkmale Hirnmetastasen und Abstammung wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da für diese Merkmale jeweils nur eine auswertbare Subgruppe (≥ 10 Patient:innen) vorlag.	

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen beinhalten für jeden betrachteten Endpunkt pro Subgruppe eine separate Auswertung. Hierbei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen entsprechend der im Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Methodik. Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren wurde darüber hinaus ein nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} \times \text{Subgruppenmerkmal}$ zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal verwendet. Bei den patientenberichteten Endpunkten in dem Cox-Regressionsmodell wurde zusätzlich der Wert zu Studienbeginn (Baseline) als Kovariate berücksichtigt.

Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen für die Subskalen des FACT-M (PWB, SWB, EWB, FWB, FACT-MS und FACT-MSS) wurde aufgrund ihrer geringeren Relevanz im Vergleich zum FACT-M und FACT-G-Gesamtscore verzichtet. Ebenso wurden keine Subgruppenanalysen für die ergänzend dargestellte Gesamtrate jeglicher UE durchgeführt.

Darüber hinaus wurden den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 entsprechend folgende Kriterien angewendet:

- Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen wurden nur Subgruppen berücksichtigt, die mindestens 10 Patient:innen umfassten (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengefasst). Sofern für ein Subgruppenmerkmal weniger als zwei solche Subgruppen vorlagen, wurde auf die Durchführung der Subgruppenanalysen für dieses Merkmal verzichtet.
- Zudem wurden die vollständige Auswertung auf Subgruppenebene und die Berechnung des Interaktionstests jeweils nur dann vorgenommen, wenn bei dem betreffenden Endpunkt und Subgruppenfaktor in mindestens einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten waren (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengefasst).
- Subgruppenanalysen zu spezifischen UE (SOC/PT-Ebene) wurden nur für solche UE durchgeführt, für die sich in der entsprechenden Gesamtanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte ($p < 0,05$).

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patient:innen umfasst. Die Ableitung separater Nutzensaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests ist daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von Bristol Myers Squibb (BMS) nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer

auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkompatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkompatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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 wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
RELATIVITY-047	ja	ja	laufend	Studiendauer: ca. 13 Jahre Datenschnitte: Juli 2019 März 2021 Oktober 2021 Oktober 2022 Oktober 2023 Oktober 2024 November 2025	Arm A: Nivolumab/Relatlimab Arm B: Nivolumab
RELATIVITY-127	nein	ja	laufend	Studiendauer: ca. 5 Jahre Datenschnitte: September 2025	Arm A: Nivolumab/Relatlimab subkutan Arm B: Nivolumab/Relatlimab intravenös
RELATIVITY-020	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: ca. 11 Jahre Datenschnitte: Juni 2021	Arm A: Relatlimab Arm B: Nivolumab + Relatlimab Arm C: Nivolumab/Relatlimab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 14.04.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RELATIVITY-127	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
RELATIVITY-020	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

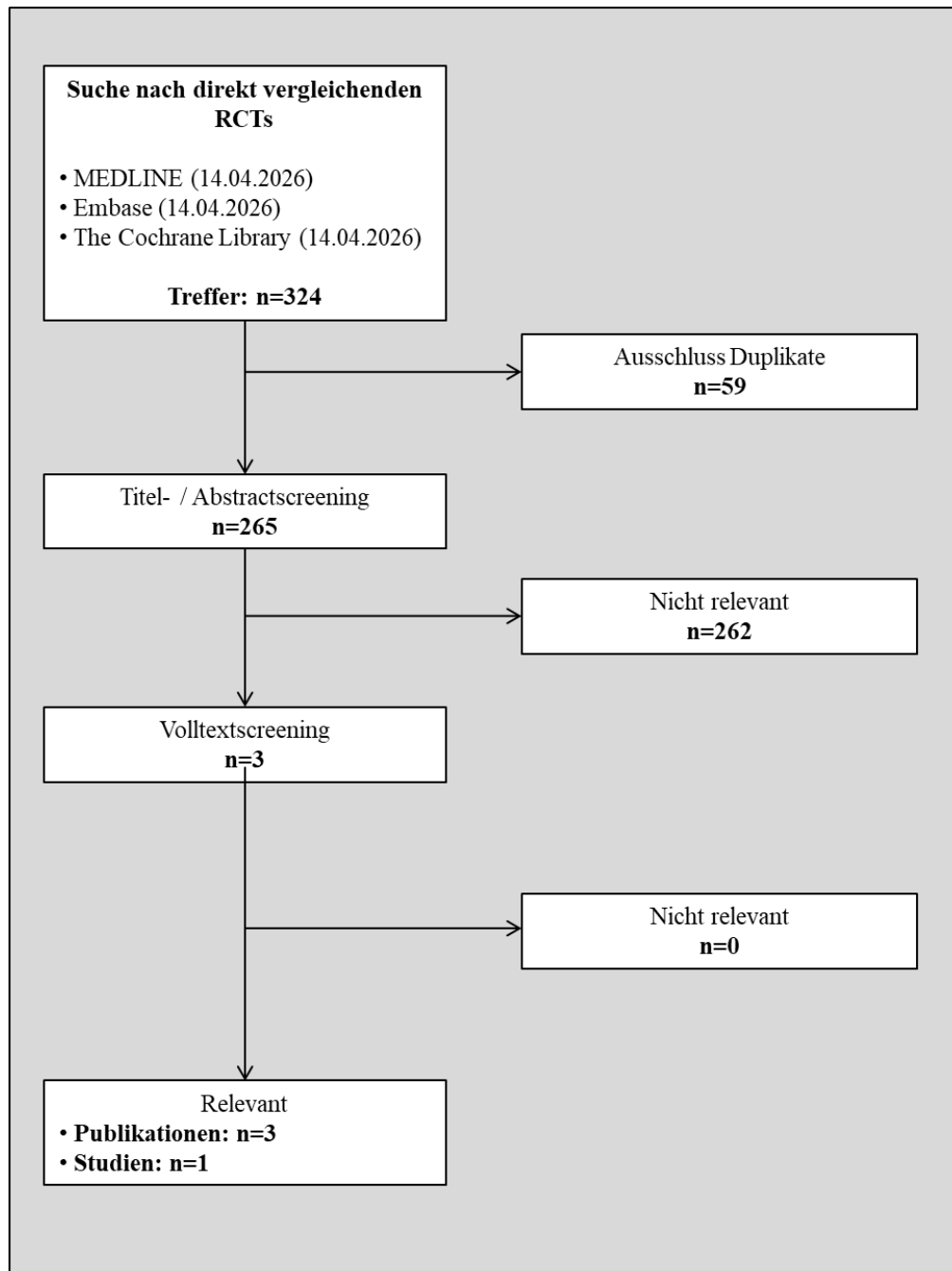


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In der bibliografischen Literaturrecherche gefundene Treffer von Registereinträgen werden nicht als relevante Treffer aufgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
RELATIVITY-047	Clinicaltrials.gov [14] EU-CTR [15] CTIS [16]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS = Clinical Trial Information System; EU-CTR = EU Clinical Trials Register; NCT = National Clinical Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 14.04.2026 (zuletzt durchgeführte Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Es konnte eine relevante Studie identifiziert werden, die insgesamt dreimal in den 3 Studienregistern gefunden wurde. Die ergänzende Suche im Suchportal der EMA ergab keine relevanten Treffer.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4)

und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
RELATIVITY-047	nein	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 14.04.2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides).

Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
RELATIVITY -047	ja	ja	nein	ja [17]	ja [14–16]	ja [18–20]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte < gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten-relevante sekundäre Endpunkte
RELA-TIVITY-047	RCT, doppelt verblindet, parallel, Phase 2/3 (seamless Design) ⁽¹⁾	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre); fortgeschrittenes Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert); zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung	<u>Nivolumab/ Relatlimab</u> Gesamt: N = 355; davon Patient:innen mit PD-L1-Expression < 1 %: N = 187 <u>Nivolumab:</u> Gesamt: N = 359; davon Patient:innen mit PD-L1-Expression < 1 %: N = 201	<u>Behandlung:</u> Bis Krankheitsprogress, nicht akzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung oder Ende der Studie <u>Nachbeobachtung:</u> Endpunktspezifisch, bis max. 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden (geplantes Ende der Studie) <u>Datenschnitte:</u> ⁽²⁾ - Interim PFS: 07/2019 ⁽³⁾ - Finale Analyse PFS: 03/2021 - Finale Analyse OS: 10/2021 - Follow-up-Analyse: 10/2022 - Follow-up-Analyse: 10/2023 - Follow-up-Analyse: 10/2024 - Analyse gemäß Anforderung der Zulassungsbehörde: 11/2025	<u>Ort:</u> 114 Studienzentren in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Mexiko, Neuseeland, Norwegen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA) <u>Studienbeginn:</u> 04/2018 <u>Studienende:</u> Studie laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS gemäß BICR <u>Sonstige patienten-relevante Endpunkte:</u> OS, FACT-M, EQ-5D-VAS, WPAI:GH ⁽⁴⁾ , UE
BICR = Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review); DMC = Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE = Unerwünschtes Ereignis; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VAS = Visuelle Analogskala; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health						
(1) Phase-2/3-Studie: Randomisierung von mind. 400 Patient:innen in Phase 2 mit anschließender Futility-Interimsanalyse des PFS zur Entscheidung, ob die Studie in die Phase 3 übergehen sollte (Randomisierung etwa 300 weiterer Patient:innen, jedoch keinerlei Änderung der Studienbedingungen in Hinblick auf Design, Einschlusskriterien, Behandlung/Dosierung, etc.) oder als Phase-2-Studie zu Ende geführt werden sollte.						
(2) Datumsangaben zum Datenbankschluss.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten- relevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppel- blind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ crossover etc.>	<relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>		< gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
(3) Die Interimsanalyse des PFS wurde im Juli 2019 durch das externe DMC durchgeführt (Ergebnisse ausschließlich dem DMC zugänglich). Basierend auf dieser Interimsanalyse empfahl das DMC im August 2019, mit der Phase 3 der Studie fortzufahren.						
(4) Auf eine Darstellung der Ergebnisse zum WPAI:GH wurde aufgrund geringer Rücklaufquoten verzichtet (vgl. Anhang 4-G).						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Prüfintervention: Nivolumab/Relatlimab	Vergleichsintervention: Nivolumab	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
RELA- TIVITY- 047	<u>Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg</u> Nivolumab 480 mg und Relatlimab 160 mg (als Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg) alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes Zyklus⁽¹⁾), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde <u>Jugendliche < 40 kg</u> Nivolumab 6 mg/kg und Relatlimab 2 mg/kg (als Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg) alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes Zyklus⁽¹⁾), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde	<u>Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg</u> Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes Zyklus⁽¹⁾), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde <u>Jugendliche < 40 kg</u> Nivolumab 6 mg/kg alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes Zyklus⁽¹⁾), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde	Keine routinemäßige Prämedikation. Eine Reduktion der Dosis war in keinem der beiden Behandlungsarme zulässig. Die Gabe der Studienmedikation sollte bei Auftreten therapiebedingter UE verzögert werden (spezifische Kriterien für die Verzögerung, die Wiederaufnahme und den Abbruch der Behandlung wurden im Protokoll festgelegt). Darüber hinaus konnte die Gabe der Studienmedikation grundsätzlich bei allen UE, Laboranomalien oder Erkrankungen verzögert werden, bei denen dies nach Einschätzung der Prüffärzt:in geboten war. Bei UE, die eine Unterbrechung der Behandlung von > 8 Wochen (seit der letzten vorherigen Gabe der Studienmedikation) erforderten, sollte die Behandlung abgebrochen werden (Ausnahmen im Protokoll definiert). Bei Patient:innen, die die Studienmedikation tolerierten und weiterhin einen klinischen Nutzen aufwiesen, war eine Fortsetzung der Therapie über den initialen von der Prüffärzt:in festgestellten Progress hinaus gestattet.
i.v. = Intravenös; kg = Kilogramm; mg = Milligramm; UE = Unerwünschtes Ereignis (1) Die Behandlung erfolgte jeweils in 4-wöchentlichen Zyklen.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)	Gesamt (N = 388)
Demografische Merkmale zu Baseline			
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	60,5 (14,8)	61,0 (14,3)	60,8 (14,5)
Median	62,0	64,0	63,0
Min; Max	24; 94	26; 90	24; 94
Altersgruppe [n (%)]			
< 65 Jahre	102 (54,5)	105 (52,2)	207 (53,4)
≥ 12 bis < 18 Jahre	0	0	0
≥ 18 bis < 65 Jahre	102 (54,5)	105 (52,2)	207 (53,4)
≥ 65 Jahre	85 (45,5)	96 (47,8)	181 (46,6)
≥ 65 bis < 75 Jahre	48 (25,7)	64 (31,8)	112 (28,9)
≥ 75 bis < 85 Jahre	33 (17,6)	28 (13,9)	61 (15,7)
≥ 85 Jahre	4 (2,1)	4 (2,0)	8 (2,1)
Geschlecht [n (%)]			
männlich	104 (55,6)	116 (57,7)	220 (56,7)
weiblich	83 (44,4)	85 (42,3)	168 (43,3)
Abstammung [n (%)]			
weiß	179 (95,7)	195 (97,0)	374 (96,4)
schwarz/afroamerikanisch	0	3 (1,5)	3 (0,8)
asiatisch	0	0	0
andere	3 (1,6)	2 (1,0)	5 (1,3)
nicht berichtet	5 (2,7)	1 (0,5)	6 (1,5)
Region [n (%)]			
USA und Kanada	17 (9,1)	18 (9,0)	35 (9,0)
Europa	98 (52,4)	105 (52,2)	203 (52,3)
Zentral- und Südamerika	57 (30,5)	62 (30,8)	119 (30,7)
Australien und Neuseeland	15 (8,0)	16 (8,0)	31 (8,0)
ECOG-Performance-Status [n (%)]			
0	121 (64,7)	136 (67,7)	257 (66,2)
1	66 (35,3)	65 (32,3)	131 (33,8)
Raucherstatus [n (%)]			
gegenwärtig/ehemalig	63 (33,7)	76 (37,8)	139 (35,8)
nie	116 (62,0)	121 (60,2)	237 (61,1)
unbekannt/nicht berichtet	8 (4,3)	4 (2,0)	12 (3,1)

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)	Gesamt (N = 388)
Krankheitsspezifische Merkmale zu Baseline			
Krankheitsstadium [n (%)]			
Stadium III	21 (11,2)	10 (5,0)	31 (8,0)
Stadium IV	166 (88,8)	190 (94,5)	356 (91,8)
unbekannt/nicht berichtet	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Histologischer Typ [n (%)]			
kutan-akral	23 (12,3)	26 (12,9)	49 (12,6)
kutan-nichtakral	122 (65,2)	139 (69,2)	261 (67,3)
mukosal	17 (9,1)	20 (10,0)	37 (9,5)
anderer	25 (13,4)	16 (8,0)	41 (10,6)
PD-L1-Expression gemäß CRF⁽¹⁾ [n (%)]			
< 1 %	187 (100,0)	201 (100,0)	388 (100,0)
≥ 1 %	0	0	0
nicht quantifizierbar	0	0	0
PD-L1-Expression gemäß IRT⁽²⁾ [n (%)]			
< 1 %/nicht quantifizierbar	187 (100,0)	200 (99,5)	387 (99,7)
≥ 1 %	0	1 (0,5)	1 (0,3)
LAG-3-Expression gemäß IRT [n (%)]			
< 1 %	69 (36,9)	81 (40,3)	150 (38,7)
≥ 1 %	118 (63,1)	120 (59,7)	238 (61,3)
BRAF-Mutationsstatus gemäß IRT [n (%)]			
BRAF-V600-Mutation	77 (41,2)	75 (37,3)	152 (39,2)
BRAF-V600-Wildtyp	110 (58,8)	126 (62,7)	236 (60,8)
AJCC-Stadium gemäß IRT [n (%)]			
M0/M1any[0] ⁽³⁾	123 (65,8)	125 (62,2)	248 (63,9)
M1any[1] ⁽⁴⁾	64 (34,2)	76 (37,8)	140 (36,1)
TNM-Metastasen-Status [n (%)]			
M0	21 (11,2)	10 (5,0)	31 (8,0)
M1a	42 (22,5)	56 (27,9)	98 (25,3)
M1b	40 (21,4)	46 (22,9)	86 (22,2)
M1c	80 (42,8)	81 (40,3)	161 (41,5)
M1d	2 (1,1)	5 (2,5)	7 (1,8)
M1 (nicht weiter spezifiziert)	1 (0,5)	3 (1,5)	4 (1,0)
nicht berichtet	1 (0,5)	0	1 (0,3)

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)	Gesamt (N = 388)
LDH-Serumspiegel [n (%)]			
≤ ULN	120 (64,2)	121 (60,2)	241 (62,1)
> ULN bis 2 * ULN	48 (25,7)	60 (29,9)	108 (27,8)
> 2 * ULN	18 (9,6)	20 (10,0)	38 (9,8)
nicht berichtet	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Hirnmetastasen [n (%)]			
ja	2 (1,1)	6 (3,0)	8 (2,1)
nein	185 (98,9)	195 (97,0)	380 (97,9)
Tumorlast gemäß BICR [n (%)]			
< 1. Quartil	35 (18,7)	43 (21,4)	78 (20,1)
1. Quartil bis < 3. Quartil	84 (44,9)	89 (44,3)	173 (44,6)
≥ 3. Quartil	46 (24,6)	44 (21,9)	90 (23,2)
nicht berichtet	22 (11,8)	25 (12,4)	47 (12,1)
Systemische Vorthherapie [n (%)]			
ja	19 (10,2)	14 (7,0)	33 (8,5)
adjuvante Therapie	18 (9,6)	12 (6,0)	30 (7,7)
neoadjuvante Therapie	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
unbekannt/andere	0	1 (0,5)	1 (0,3)
nein	168 (89,8)	187 (93,0)	355 (91,5)
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 10/2024 AJCC = American Joint Committee on Cancer; BICR = Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review); BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; CRF = Datenerhebungsformular (Case Report Form); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRT = Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); ITT = Intention to treat; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3; LDH = Laktatdehydrogenase; M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; ULN = Upper Limit of Normal; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = Versus (1) Die „PD-L1-Expression gemäß CRF“ (d. h. gemäß der klinischen Datenbank) basiert auf der Bewertung durch das Labor LabCorp LA, unabhängig von der bei Randomisierung durch die Prüfsentren im IRT vorgenommenen Eingabe. Für die Definition der zulassungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % im vorliegenden Dossier wurden ausschließlich diese Angaben verwendet. (2) Die „PD-L1-Expression gemäß IRT“ basiert entweder auf der ursprünglichen Angabe im IRT (bei Patient:innen mit Randomisierung im Phase-3-Abschnitt der Studie) oder auf der Bewertung durch LabCorp LA (bei Patient:innen mit Randomisierung im Phase-2-Abschnitt der Studie). Im Phase-2-Abschnitt der Studie wurde für die Stratifizierung der Randomisierung nach PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %) zunächst das Labor LabCorp CMBP zur Bewertung der Proben herangezogen; die Ergebnisse wurden von den Prüfsentren vor Randomisierung ins IRT übertragen. Im Rahmen einer Untersuchung im September 2018 wurde festgestellt, dass es bei Proben mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression im niedrigen Bereich ≥ 1 % zu einer Unterschätzung durch die Pathologen von LabCorp CMBP gekommen war. Daraufhin wurde im Phase-3-Abschnitt der Studie für die Stratifizierung der Randomisierung nach PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %) aufgrund seiner einschlägigen Erfahrung das Labor LabCorp LA zur Bewertung der Proben eingesetzt. Zudem wurden die Proben der Phase-2-Patient:innen durch			

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)	Gesamt (N = 388)
LabCorp LA neu bewertet; für Analysezwecke wurde die PD-L1-Expression gemäß IRT bei diesen Patient:innen entsprechend korrigiert. Bei insgesamt 34 Patient:innen war die PD-L1-Expression auf Grundlage der Neubewertung nicht quantifizierbar. In den CSR-Analysen wurden Patient:innen mit PD-L1-Expression < 1 % und nicht quantifizierbarer PD-L1-Expression gemeinsam in einer Kategorie zusammengefasst („< 1 %/nicht quantifizierbar“). In den Auswertungen zur zulassungsrelevanten Teilpopulation im vorliegenden Dossier werden hingegen ausschließlich Patient:innen berücksichtigt, die gemäß Angabe im CRF tatsächlich eine quantifizierbare PD-L1-Expression < 1 % aufwiesen (siehe Fußnote (1)).			
(3)	M0 oder M1 ohne erhöhte LDH-Werte		
(4)	M1 und erhöhte LDH-Werte		

Tabelle 4-12: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)	Gesamt (N = 388)
Randomisiert	187	201	388
Behandlung in der Studie begonnen [n (%)]	187 (100,0)	201 (100,0)	388 (100,0)
Weiterhin unter Behandlung [n (%)]	15 (8,0)	11 (5,5)	26 (6,7)
Nicht mehr unter Behandlung [n (%)]	172 (92,0)	190 (94,5)	362 (93,3)
Gründe [n (%)]			
Progression der Erkrankung	96 (51,3)	130 (64,7)	226 (58,2)
Toxizität der Studienmedikation	38 (20,3)	26 (12,9)	64 (16,5)
Abbruch auf Patientenwunsch	20 (10,7)	9 (4,5)	29 (7,5)
UE ohne Zusammenhang zur Medikation	10 (5,3)	10 (5,0)	20 (5,2)
Maximaler klinischer Nutzen	4 (2,1)	3 (1,5)	7 (1,8)
Einwilligung entzogen	0	3 (1,5)	3 (0,8)
Tod	0	2 (1,0)	2 (0,5)
Rezidiv	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Andere	4 (2,1)	6 (3,0)	10 (2,6)
Weiterhin in der Studie unter Beobachtung [n (%)]	76 (40,6)	59 (29,4)	135 (34,8)
Studie abgebrochen [n (%)]	111 (59,4)	142 (70,6)	253 (65,2)
Gründe [n (%)]			
Tod	103 (55,1)	128 (63,7)	231 (59,5)
Nicht weiterverfolgbar	2 (1,1)	8 (4,0)	10 (2,6)
Einwilligung entzogen	4 (2,1)	5 (2,5)	9 (2,3)
Andere	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (0,8)
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025			
ITT = Intention to treat; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; UE = Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)
Behandlungsdauer [Monate]		
Mittelwert (SD)	15,4 (20,7)	15,2 (20,5)
Median	5,5	5,0
Min; Max	0,0; 84,1	0,0; 82,8
Beobachtungsdauer (insgesamt) [Monate]^(1, 2)		
Mittelwert (SD)	42,4 (32,0)	36,4 (30,5)
Median	37,0	25,2
Min; Max	1,2; 87,3	0,3; 87,6
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; ITT = Intention to treat; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala (1) Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Patientenkontakt oder Tod (2) Die Beobachtungsdauer für die einzelnen Endpunkte (OS, EQ-5D-VAS, FACT-M und UE) ist im Anhang 4-G dargestellt.		

Tabelle 4-14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RELATIVITY-047 Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)
Patient:innen mit antineoplastischen Folgetherapien⁽¹⁾		
Jegliche antineoplastische Folgetherapie [n (%)]	104 (55,6)	102 (50,7)
Systemische Therapie	89 (47,6)	92 (45,8)
Radiotherapie	27 (14,4)	24 (11,9)
Chirurgischer Eingriff	16 (8,6)	18 (9,0)
Erste systemische Folgetherapie [n (%)] ⁽²⁾		
Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie	35 (18,7)	31 (15,4)
Ipilimumab + Nivolumab	14 (7,5)	10 (5,0)
Ipilimumab	8 (4,3)	9 (4,5)
Nivolumab	7 (3,7)	6 (3,0)
Pembrolizumab	3 (1,6)	3 (1,5)
Pembrolizumab + Talimogen laherparepvec	1 (0,5)	1 (0,5)
BMS 986218	0	1 (0,5)
Durvalumab	0	1 (0,5)
Pembrolizumab + Quavonlimab	1 (0,5)	0
Quavonlimab	1 (0,5)	0

RELATIVITY-047 Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)
Zielgerichtete BRAF-/MEK-Inhibitor-Mono- oder Kombinationstherapie	26 (13,9)	28 (13,9)
Dabrafenib + Trametinib	13 (7,0)	21 (10,4)
Binimetinib + Encorafenib	10 (5,3)	6 (3,0)
Dabrafenib-Mesilat + Trametinib-Dimethylsulfoxid	2 (1,1)	1 (0,5)
Cobimetinib + Vemurafenib	1 (0,5)	0
Andere Therapie	28 (15,0)	34 (16,9)
experimentelle antineoplastische Wirkstoffe	7 (3,7)	10 (5,0)
Dacarbazin	8 (4,3)	8 (4,0)
Antineoplastische Wirkstoffe	4 (2,1)	1 (0,5)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	1 (0,5)	3 (1,5)
Carboplatin + Paclitaxel	2 (1,1)	1 (0,5)
Talimogen laherparepvec	1 (0,5)	2 (1,0)
Melanom-Impfstoff	1 (0,5)	1 (0,5)
Paclitaxel	1 (0,5)	1 (0,5)
Temozolomid	1 (0,5)	1 (0,5)
Azacitidin	0	1 (0,5)
Carboplatin + Dacarbazin	0	1 (0,5)
Ceralasertib	0	1 (0,5)
CV 8102	0	1 (0,5)
Dacarbazin + Doxorubicin	0	1 (0,5)
experimentelle Wirkstoffe	0	1 (0,5)
Imatinib	1 (0,5)	0
Nemvaleukin Alfa	1 (0,5)	0
ITT-Population; Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; ITT = Intention to treat; MEK = Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab (1) Patient:innen können mehr als eine Folgetherapie erhalten haben. Folgetherapien wurden als Therapie definiert, die nach Abbruch der Studienmedikation verabreicht wurden (oder nach Randomisierung). (2) Dargestellt ist ausschließlich die erste systemische Folgetherapie; eine Auswertung aller systemischen Folgetherapien findet sich in Anhang 4-G.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

RELATIVITY-047

Studiendesign

Die doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-2/3-Studie RELATIVITY-047 vergleicht die Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab mit einer Nivolumab-Monotherapie in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert) (vgl. Tabelle 4-9).

Die Studie wurde als Phase-2-Studie begonnen, an die nahtlos – ohne Änderungen am Design, den Einschlusskriterien, der Behandlung/Dosierung oder anderen Protokollvorgaben – ein zusätzlicher Phase-3-Abschnitt angeschlossen werden konnte. Für diesen Fall war eine gemeinsame Auswertung der Studienabschnitte vorgesehen.

Der initiale Phase-2-Abschnitt der Studie umfasste die geplante Randomisierung von mindestens 400 Patient:innen mit einer anschließenden Rekrutierungspause zum Erreichen einer hinreichenden Nachbeobachtungsdauer (mindestens 12 Wochen nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden oder bis zum Auftreten von 150 PFS-Ereignissen). Anschließend war eine Futility-Interimsanalyse des PFS durch ein unabhängiges externes Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee, DMC) vorgesehen, um unter Verwendung eines präspezifizierten Schwellenwerts zu entscheiden, ob die Studie in die Phase 3 übergehen oder als Phase-2-Studie zu Ende geführt werden sollte. Der Phase-3-Abschnitt der Studie umfasste die geplante Randomisierung von etwa 300 weiteren Patient:innen, mit dem Ziel, in der Studie insgesamt eine Fallzahl von 700 Patient:innen zu erreichen.

Teilnehmende wurden im Verhältnis 1:1 dem Behandlungsarm (kurz: Nivo/Rela-Arm) oder dem Kontrollarm (kurz: Nivo-Arm) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), LAG-3-Expression ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), BRAF-Mutationsstatus (V600-Mutation vs. V600-Wildtyp) und AJCC-Stadium (M0/M1any[0] vs. M1any[1]).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der Studie RELATIVITY-047 umfasste laut Ein- und Ausschlusskriterien erwachsene und jugendliche Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom, die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Die Erkrankung musste nach RECIST 1.1 mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) messbar sein und histologisch gemäß den AJCC-Kriterien der 8. Auflage das Stadium III (nicht resezierbar) oder Stadium IV (metastasiert) aufweisen.

Interventionen

Im Nivo/Rela-Arm erhielten die Patient:innen die Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg. Für Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg betrug die Dosierung Nivolumab 480 mg und Relatlimab 160 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Für Jugendliche < 40 kg war eine Dosierung von Nivolumab 6 mg/kg und Relatlimab 2 mg/kg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion vorgesehen.

Im Nivo-Arm erhielten Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Für Jugendliche < 40 kg war eine Dosierung von Nivolumab 6 mg/kg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion vorgesehen.

Eine Reduktion der Dosis war in keinem der beiden Behandlungsarme zulässig. Die Verabreichung der Studienmedikation konnte aus bestimmten Gründen verzögert werden (vgl. Tabelle 4-10). Die Behandlung erfolgte grundsätzlich bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat.

Studienziel und Endpunkte

Das primäre Studienziel war der Vergleich des PFS zwischen der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab und der Nivolumab-Monotherapie. Der primäre Endpunkt der Studie war das anhand von RECIST 1.1 bewertete PFS gemäß BICR. Darüber hinaus wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte erhoben:

- Gesamtüberleben (OS)
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-M
- WPAI:GH (auf eine Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurde aufgrund geringer Rücklaufquoten verzichtet; vgl. Anhang 4-G).
- Verträglichkeit

Studiendauer und Datenschnitte

Die Studie begann im 11. April 2018 (Einwilligung des ersten Teilnehmenden) und läuft derzeit noch.

Es wurden 3 präspezifizierte Analysen durchgeführt: eine Futility-Interimsanalyse, auf deren Basis entschieden wurde, der Studie den Phase-3-Abschnitt hinzuzufügen (Datenbankschluss: Juli 2019), eine finale Analyse des PFS gekoppelt mit einer Interimsanalyse des OS (Datenbankschluss: März 2021) und eine finale Analyse des OS (Datenbankschluss: Oktober 2021). Anschließend wurden in jährlichem Abstand FU-Analysen vorgenommen. Der letzte Datenschnitt erfolgte mit Datenbankschluss im November 2025 entsprechend einer Verpflichtung gegenüber der europäischen Zulassungsbehörde EMA, zusätzliche OS-Ergebnisse basierend auf einer Beobachtungsdauer von etwa 5 Jahren vorzulegen [3, 21].

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der letzten FU-Analyse basierend auf dem Datenbankschluss vom November 2025 als relevant betrachtet, da dieser Datenschnitt die bislang längste Nachbeobachtungsdauer bietet und da es sich um eine von der Zulassungsbehörde geforderte Auswertung handelt. Mit Ausnahme der Baseline-Charakteristika basieren alle im Dossier dargestellten Ergebnisse auf diesem Datenschnitt.

Studienergebnisse

In der Studie RELATIVITY-047 wurden insgesamt 714 Patient:innen randomisiert, davon 355 in den Nivo/Rela-Arm und 359 in den Nivo-Arm. Bei insgesamt 388 Patient:innen der randomisierten Patient:innen bestand eine Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (kurz: PD-L1 $< 1\%$), darunter 187 Patient:innen im Nivo/Rela-Arm und 201 Patient:innen im Nivo-Arm.

Obwohl ein Einschluss von Jugendlichen gemäß Protokoll grundsätzlich möglich war, wurden in der Gesamtpopulation und folglich auch in der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 $< 1\%$ ausschließlich Erwachsene randomisiert (vermutlich aufgrund der deutlich niedrigeren Inzidenz bei Jugendlichen).

Alle nachfolgenden Angaben zur Studie RELATIVITY-047 beziehen sich dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend auf die Teilpopulation mit PD-L1 $< 1\%$.

Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika in den beiden Behandlungsarmen waren weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-11).

Die Mehrheit der Patient:innen war männlich (57 %). Das mediane Alter der Patient:innen lag bei 63 Jahren. Die Abstammung der Patient:innen wurde weit überwiegend als „weiß“ angegeben (96 %). Der Großteil der Patient:innen wurde an Studienzentren in der Region „Europa“ randomisiert (52 %), gefolgt von der Region „Zentral- und Südamerika“ (31 %), der Region „USA und Kanada“ (9 %) sowie der Region „Australien und Neuseeland“ (8 %). Etwa zwei Drittel (66 %) der Patient:innen wiesen einen Eastern Cooperative Oncology Group- (ECOG-)Performance-Status von 0 auf; bei allen übrigen Patient:innen lag ein ECOG-

Performance-Status von 1 vor. Der Anteil der gegenwärtigen oder vormaligen Raucher betrug 36 %.

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patient:innen befand sich die Erkrankung bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV: 92 %), während bei 8 % das Stadium III vorlag. Bei 61 % der Patient:innen wurde eine LAG-3-Expression ≥ 1 % festgestellt, bei den übrigen 39 % lag die Expression bei < 1 %. Der Anteil der Patient:innen mit einer BRAF-V600-Mutation betrug 39 %. Im Hinblick auf das AJCC-Stadium wurden 64 % der Patient:innen der Kategorie M0/M1any[0] zugeordnet, was entweder das Fehlen von Fernmetastasen (M0) oder das Vorliegen von Fernmetastasen (M1) ohne erhöhte Laktatdehydrogenase-(LDH-)Werte bedeutet. Die restlichen 36 % wurden als M1any[1] klassifiziert, was Fernmetastasen mit erhöhten LDH-Werten beschreibt.

Status der Behandlung und Beobachtung

Da alle randomisierten Teilnehmenden mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhielten, stimmen die ITT-Population (alle randomisierten Teilnehmenden) und die Safety-Population (alle behandelten Teilnehmenden) in der vorliegenden Studie überein.

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts (Datenbankschluss: November 2025) befanden sich weiterhin 8 % der Patient:innen im Nivo/Rela-Arm und 5 % der Patient:innen im Nivo-Arm unter Behandlung mit der Studienmedikation. Die mediane Behandlungsdauer lag im Nivo/Rela-Arm bei 5,5 Monaten und im Nivo-Arm bei 5,0 Monaten.

Der Anteil der Patient:innen, die sich weiterhin in der Studie unter Beobachtung befanden, betrug im Nivo/Rela-Arm 41 % und im Nivo-Arm 29 %. Die mediane Beobachtungsdauer bis zum letzten dokumentierten Patientenkontakt oder Tod betrug im Nivo/Rela-Arm 37,0 Monate und im Nivo-Arm 25,2 Monate.

Folgetherapien

Insgesamt erhielten 56 % der Patient:innen im Nivo/Rela-Arm und 51 % der Patient:innen im Nivo-Arm nach Abbruch der Studienmedikation mindestens eine antineoplastische Folgetherapie. Eine systemische Folgetherapie wurde bei 48 % bzw. 46 % der Patient:innen eingesetzt. Die Art und Verteilung der eingesetzten Folgetherapien war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14).

Als erste systemische Folgetherapie kamen in beiden Armen überwiegend Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapien sowie zielgerichtete BRAF-/Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase-(MEK-)Inhibitor-Kombinationstherapien zum Einsatz. Chemotherapien sowie weitere oder experimentelle Therapien wurden nachrangig eingesetzt. Die Folgetherapien der Patient:innen entsprechen damit weitestgehend den allgemeinen Empfehlungen der S3- und der European Society for Medical Oncology-(ESMO-)Leitlinie, die eine patientenindividuelle Auswahl der Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie vorsehen (wobei die S3-Leitlinie für die Zweitlinientherapie keine expliziten Empfehlungen enthält) [22, 23].

Insgesamt zeigen sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit und Art der Folgetherapien zwischen den Behandlungsarmen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde überwiegend in westlichen Industrieländern durchgeführt (66 % der Teilnehmenden in der Gesamtpopulation wurden in entsprechenden Ländern randomisiert; davon 9,0 % Deutschland, 8,8 % Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America, USA), 7,6 % Australien, 7,6 % Italien, 6,2 % Frankreich, 5,3 % Polen; 4,8 % Spanien, 4,1 % Finnland, 2,5 % Griechenland, 2,2 % Kanada, 1,5 % Österreich, 1,5 % Schweden, 1,4 % Israel, 1,0 % Vereinigtes Königreich, 1,0 % Neuseeland, 0,7 % Belgien, 0,4 % Dänemark, 0,4 % Norwegen). Es ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RELATIVITY-047 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung ⁽¹⁾		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RELATIVITY-047	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
(1) Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt. Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung der teilnehmenden Studienzentren und Patient:innen

wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Die Auswirkungen dieser Entblindung auf das Verzerrungspotenzial werden auf Endpunktebene dargestellt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Lebensqualität – Lebensqualität gemäß FACT-M	Verträglichkeit ⁽¹⁾
RELATIVITY-047	ja	ja	ja	ja
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PT = Preferred Term nach MedDRA; SOC = System Organ Class nach MedDRA; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala (1) Umfasst unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich einer Differenzierung nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß MedDRA				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit

Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
RELATI-VITY-047	Dargestellte Ergebnisse ▪ Gesamtüberleben (OS) ▪ Zusatzanalysen: ○ Progressionsfreies Überleben (PFS) ○ Ansprechen Operationalisierung und Auswertung Die Angaben zur Mortalität umfassen alle Todesfälle, die im Zeitraum der Studienteilnahme auftraten; darüber hinaus wurden unter Berücksichtigung lokaler Gesetzesvorgaben ggf. öffentlich verfügbare Informationen zum Überlebensstatus von Teilnehmenden, die die Studie abgebrochen hatten, einbezogen. Die Feststellung von Krankheitsprogressen und die Bewertung des Ansprechens für die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen erfolgte nach RECIST 1.1 durch BICR. Entsprechende bildgebende Tumoruntersuchungen, bestehend aus einem kontrastverstärkten CT des Brustkorbs und einem CT/MRT des Abdomens, des Beckens sowie aller anderen bekannten bzw. vermuteten Krankheitsherde, erfolgten gemäß Protokoll zu regelmäßigen Zeitpunkten im Studienverlauf (im Screening, 12 Wochen nach Randomisierung, danach alle 8 Wochen bzw. ab Woche 52 alle 12 Wochen) bis das Vorliegen eines Krankheitsprogresses durch BICR bestätigt wurde (bzw. im Fall, dass die Therapie danach fortgesetzt wurde, bis zum Therapieabbruch). Zudem war im Screening bei allen Patient:innen ein MRT (bei Kontraindikation ein CT) des Hirns erforderlich; weitere Verlaufsuntersuchungen des Hirns

Studie	Operationalisierung
	mittels MRT (bei Kontraindikation mittels CT) sollten bei Patient:innen mit einer Vorgeschichte von Hirnmetastasen oder mit Symptomen gemäß dem klinischen Standard erfolgen (etwa alle 12 Wochen). Bei den dargestellten Analysen im vorliegenden Abschnitt wurden dem ITT-Prinzip entsprechend alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt. <u>OS</u> Das OS war definiert als definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Die Auswertung des OS erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die bis zum Datenschnitt keinen dokumentierten Todeszeitpunkt aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden ein nicht stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test vorgenommen und das HR basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Darüber hinaus wurde für beide Behandlungsarme die Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die entsprechende mediane Überlebensdauer bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die mediane Überlebensdauer wurde jeweils mittels Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) ermittelt. <u>PFS</u> Das PFS wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datum des ersten durch BICR bestätigten Krankheitsprogresses oder bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, was zuerst eintrat. Für die Definition des PFS im vorliegenden Dossier wurden alle bewertbaren Tumoruntersuchungen, einschließlich Tumoruntersuchungen nach Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie herangezogen. Patient:innen, die keinen Progress aufwiesen und nicht verstarben, wurden am Tag ihrer letzten bewertbaren Tumoruntersuchung zensiert. Patient:innen, die zu Studienbeginn oder im weiteren Verlauf keine Tumoruntersuchungen aufwiesen, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Die Auswertung des PFS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse analog zum OS. <u>Ansprechen</u> Die objektive Ansprechrate war definiert als Anteil der Patient:innen, die bei der besten Bewertung ihres Ansprechens gemäß BICR ein komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) erreichten. Das Erreichen eines Ansprechens musste nach der initialen Feststellung bei einer weiteren Tumoruntersuchung im Abstand von mindestens 4 Wochen bestätigt werden. Für die Bewertung des Ansprechens wurden alle verfügbaren Tumoruntersuchungen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten durch BICR bestätigten Krankheitsprogress oder bis zum Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt. Die Ergebnisse zum Ansprechen werden für jeden Behandlungsarm anhand der objektiven Ansprechrate mit zugehörigem Clopper-Pearson-Konfidenzintervall dargestellt. Zusätzlich wird das beste Ansprechen unter Berücksichtigung aller Response-Kategorien ausgewiesen (CR, PR, SD, nicht CR/nicht PD, PD, nicht bewertbar).
	BICR = Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); CT = Computertomographie; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD = Progression (Progressive Disease); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung (Stable Disease)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELATIVITY-047	niedrig	ja ⁽¹⁾	ja	ja	ja	niedrig
ITT = Intention to treat						
(1) Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Die unverzerrte Erhebung des Endpunkts OS wird hierdurch nicht beeinträchtigt, da dieser Endpunkt auf objektiv und eindeutig feststellbaren Ereignissen beruht. Für die zusätzlich dargestellten Endpunkte PFS und Ansprechen ergeben sich durch die Entblindung der Studienzentren und Patient:innen ebenfalls keine relevanten Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial, da diese Endpunkte weiterhin auf einer verblindeten, unabhängigen Bewertung (BICR) basieren. Die Analyse des OS wie auch die Zusatzanalysen zum PFS und Ansprechen erfolgten in Übereinstimmung mit dem ITT-Prinzip unter Berücksichtigung aller randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtüberleben (OS)

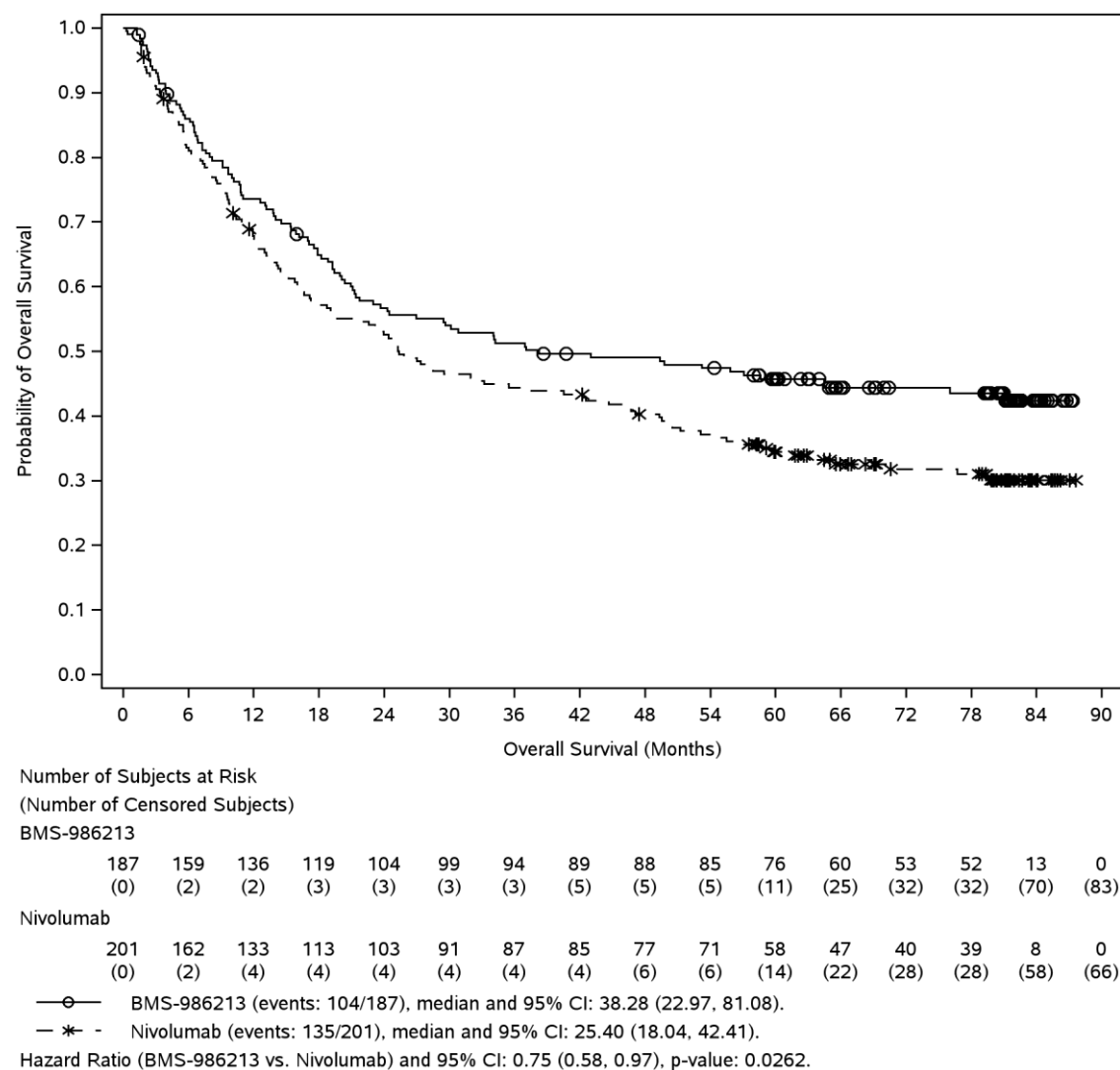
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Analyse zum OS

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
OS								
Ereigniszeitanalyse	187	104 (55,6)	38,3 [23,0; 81,1]	201	135 (67,2)	25,4 [18,0; 42,4]	0,75 [0,58; 0,97]	0,0262
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit. (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell (3) Nicht stratifizierter Log-rank Test								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Kaplan-Meier-Raten zum OS

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)
Überlebenswahrscheinlichkeit (in %) [95 %-KI]⁽¹⁾		
12 Monate	73,6 [66,6; 79,3]	67,9 [60,9; 73,9]
24 Monate	56,7 [49,2; 63,5]	52,6 [45,4; 59,2]
36 Monate	51,3 [43,8; 58,2]	44,4 [37,4; 51,2]
48 Monate	49,1 [41,7; 56,0]	40,3 [33,4; 47,0]
60 Monate	45,7 [38,3; 52,7]	34,4 [27,9; 41,1]
72 Monate	44,3 [37,0; 51,4]	31,8 [25,2; 38,5]
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab (1) Kaplan-Meier-Schätzer		



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

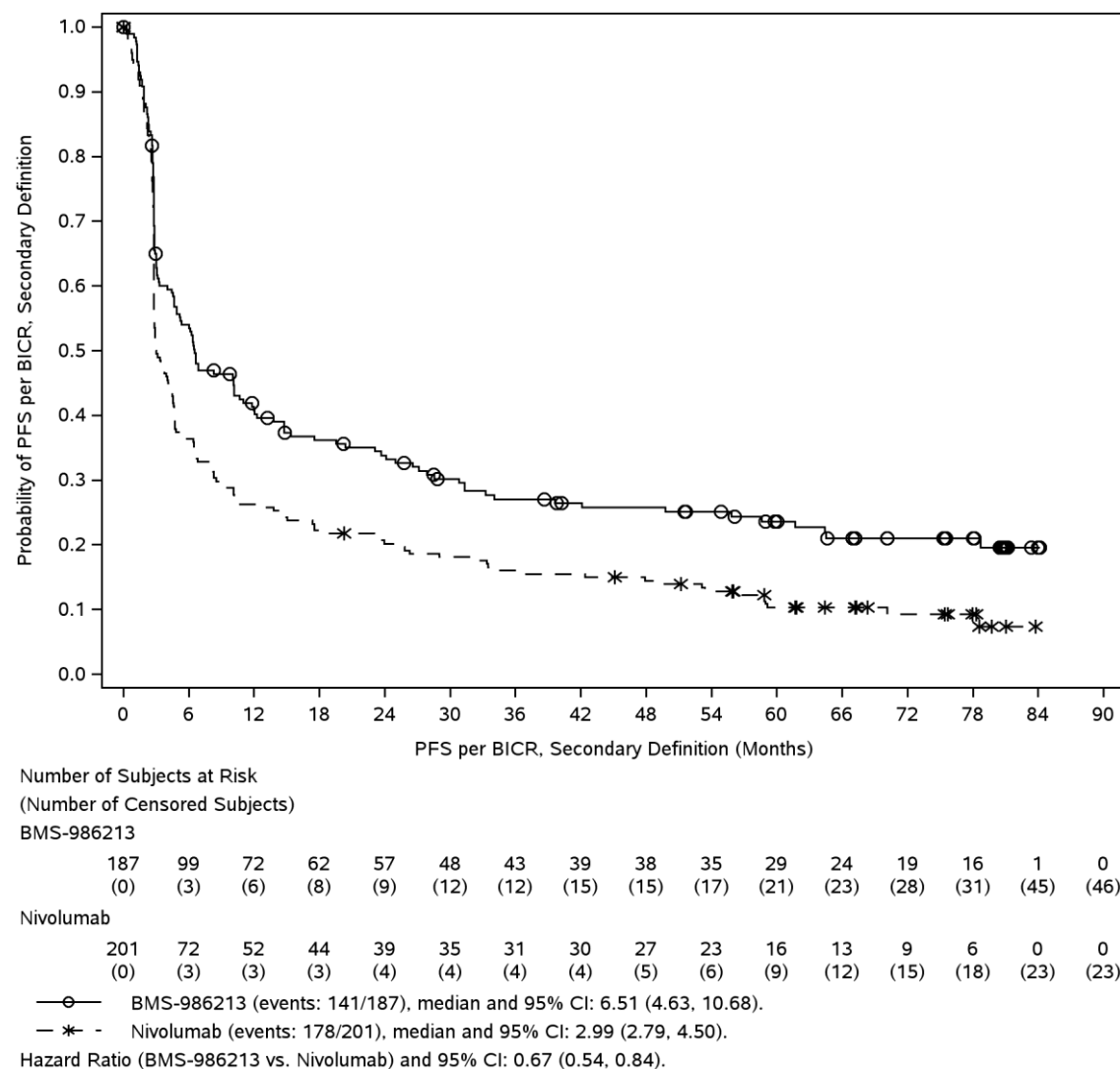
Abbildung 2: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Analyse zum OS, Kaplan-Meier-Kurven

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Zusatzanalyse zum PFS

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
PFS								
Ereigniszeitanalyse	187	141 (75,4)	6,5 [4,6; 10,7]	201	178 (88,6)	3,0 [2,8; 4,5]	0,67 [0,54; 0,84]	0,0004
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); Rela = Relatlimab; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS. (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell (3) Nicht stratifizierter Log-rank Test								



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

Abbildung 3: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Zusatzanalyse zum PFS, Kaplan-Meier-Kurven

Ansprechen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie RELATIVITY-047 – Zusatzanalyse zum Ansprechen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)	Nivo (N = 201)
Ansprechen		
Objektive Ansprechrates Anteil Patient:innen mit CR oder PR (in %) [95 %-KI] ⁽¹⁾	38,0 [31,0; 45,3]	26,4 [20,4; 33,0]
Bestes Ansprechen (n [%])		
Komplettes Ansprechen (CR)	34 (18,2)	28 (13,9)
Partielles Ansprechen (PR)	37 (19,8)	25 (12,4)
Stabile Erkrankung (SD) ⁽²⁾	32 (17,1)	28 (13,9)
Progress (PD)	64 (34,2)	98 (48,8)
Nicht CR/nicht PD ⁽²⁾	5 (2,7)	3 (1,5)
Nicht bewertbar	15 (8,0)	19 (9,5)
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; PD = Progression (Progressive Disease); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); Rela = Relatlimab; SD = Stabile Erkrankung (Stable Disease) (1) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall (2) Nicht CR/nicht PD: Fortbestand von Non-Target-Läsionen bei Patient:innen mit fehlender Bewertung der Target-Läsionen		

Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität

Beschreibung der Ergebnisse zum OS

In der Studie RELATIVITY-047 zeigte sich in der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos bei der Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab (HR [95 %-KI] = 0,75 [0,58; 0,97]; $p = 0,0262$) (Tabelle 4-19). Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Behandlungsarme zeigen eine klare Trennung zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 2). Das mediane Gesamtüberleben lag im Nivo/Rela-Arm bei 38 Monaten und im Nivo-Arm bei 25 Monaten.

Beschreibung der Ergebnisse zum PFS

Beim Endpunkt PFS ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab/Relatlimab gegenüber Nivolumab (HR [95 %-KI] = 0,67 [0,54; 0,84]; $p = 0,0004$) (Tabelle 4-21). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine klare Trennung der Behandlungsarme (Abbildung 3). Das mediane PFS betrug im Nivo/Rela-Arm 6,5 Monate und im Nivo-Arm 3,0 Monate.

Beschreibung der Ergebnisse zum Ansprechen

Ein Ansprechen erreichten im Nivo/Rela-Arm 38,0 % der Patient:innen (darunter 18,2 % mit CR) und im Nivo-Arm 26,4 % der Patient:innen (darunter 13,9 % mit CR) (Tabelle 4-22).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt (RELATIVITY-047), können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie RELATIVITY-047 von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

Dies gilt auch für alle nachfolgenden Endpunkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
RELATIVITY-047	Dargestellte Ergebnisse ▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ▪ Zusatzanalyse: ○ MMRM-Analyse zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf Operationalisierung und Auswertung Die Erhebung der EQ-5D-VAS als Teil des EQ-5D-Fragebogens war gemäß Protokoll zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: – Behandlungsphase: am Tag der Gabe der ersten Dosis; danach alle 4 Wochen, jeweils im Rahmen der klinischen Visite vor Erhalt der Studienmedikation – Nachbeobachtungsphase: bei FU1 (30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) und bei FU2 (100 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) – Überlebens-Follow-Up-Phase: alle 3 Monate (± 14 Tage) nach FU2 Mit Protokollamendment 05 vom 16.04.2025 wurde die Erhebung des Fragebogens in der Studie eingestellt. Bei der Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt <i>nach Baseline</i> eine Bewertung der EQ-5D-VAS vorhanden war. Bei der MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt <i>während der Behandlung</i> eine Bewertung der EQ-5D-VAS vorhanden war. <u>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</u> Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten einer bestätigten Verschlechterung. Als bestätigt wurde eine Verschlechterung gewertet, wenn bei der nächsten vorhandenen Erhebung danach immer noch eine Verschlechterung bestand. Verschlechterungen wurden stets gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) bewertet, wobei als Schwellenwert für Verschlechterungen der EQ-5D-VAS 15 Punkte zugrunde gelegt wurden (entsprechend einer Veränderung von 15 % der Skalenspannweite von 0-100). Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne eine bestätigte Verschlechterung wurden jeweils zum Zeitpunkt ihrer letzten vorhandenen Bewertung der EQ-5D-VAS zensiert. Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden ein nicht stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test vorgenommen und das HR basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate bestimmt. Dementsprechend wurden Patient:innen ohne eine Bewertung zu Baseline von den Ereigniszeitanalysen ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode für beide Behandlungsarme die Wahrscheinlichkeit einer Ereignisfreiheit im Zeitverlauf geschätzt und die entsprechende mediane Zeit bis zum Ereignis bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung wurde jeweils mittels Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) ermittelt. <u>MMRM-Analyse</u> Als Zusatzanalyse erfolgte eine Auswertung mittels MMRM basierend auf der Änderung gegenüber Baseline als abhängige Variable. Als feste Effekte im Modell wurden Behandlung, Erhebungszeitpunkt (als kategoriale Variable), die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt und der Wert zu Baseline verwendet. Das Modell enthält keine zufälligen Effekte; stattdessen wurde die intraindividuelle Korrelation zwischen den Erhebungszeitpunkten über die Kovarianzstruktur der residualen Kovarianzmatrix modelliert,

Studie	Operationalisierung
	wobei der Erhebungszeitpunkt als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert wurde. Soweit möglich wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur (UN) verwendet; bei fehlender Konvergenz kam alternativ die Kovarianzstruktur Compound Symmetry (CS) zum Einsatz. Als Erhebungszeitpunkte wurden die Studienvisiten aus dem Behandlungszeitraum zugrunde gelegt (gemäß der geplanten Woche des jeweiligen Behandlungszyklus, unabhängig vom tatsächlichen Zeitpunkt der Erhebung). Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patient:innen pro Behandlungsarm in die Analyse einbezogen.⁽¹⁾ Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden anhand des Modells die mittlere Änderung pro Behandlungsarm und die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen (mit zugehörigem p-Wert) als Gesamtschätzer über alle betrachteten Zeitpunkte bestimmt. Ergänzend zu den Gesamtschätzern wurde die mittlere Änderung pro Behandlungsarm zu jedem einzelnen Zeitpunkt im Modell geschätzt und zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs graphisch abgebildet. Zudem wurde aus dem Gesamtschätzer der mittleren Differenz die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g berechnet.
	EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FU = Follow-up; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Mixed effect Model Repeat Measurement; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; VAS = Visuelle Analogskala (1) Die im Modell berücksichtigten Erhebungszeitpunkte und die Anzahl der auswertbaren Patient:innen pro Erhebungszeitpunkt sind den Angaben in der Verlaufsdarstellung zu entnehmen.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELATIVITY-047	niedrig	ja ⁽¹⁾	ja	ja	ja	hoch
ITT = Intention to treat						
(1) Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.						

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nachfolgenden Bewertungen der Patient:innen hierdurch beeinflusst wurden. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument. Bei der Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Bewertung der EQ-5D-VAS vorhanden war. In die entsprechende Analyse gingen demnach mehr als 90 % der Patient:innen ein.

Die Erhebung des EQ-5D-Fragebogens war ursprünglich im gesamten Studienzeitraum bis zum Tod vorgesehen, wurde jedoch mit dem Protokollamendment 05 vom 16.04.2025 für alle Patient:innen beendet. Da zu diesem Zeitpunkt seit Randomisierung der letzten teilnehmenden Person bereits über 4 Jahre vergangen waren, wird hierin keine problematische Verkürzung des Beobachtungszeitraums gesehen. Die mediane Beobachtungsdauer von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung der EQ-5D-VAS lag im Nivo/Rela-Arm bei 26,2 Monaten und im Nivo-Arm bei 14,8 Monaten (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G).

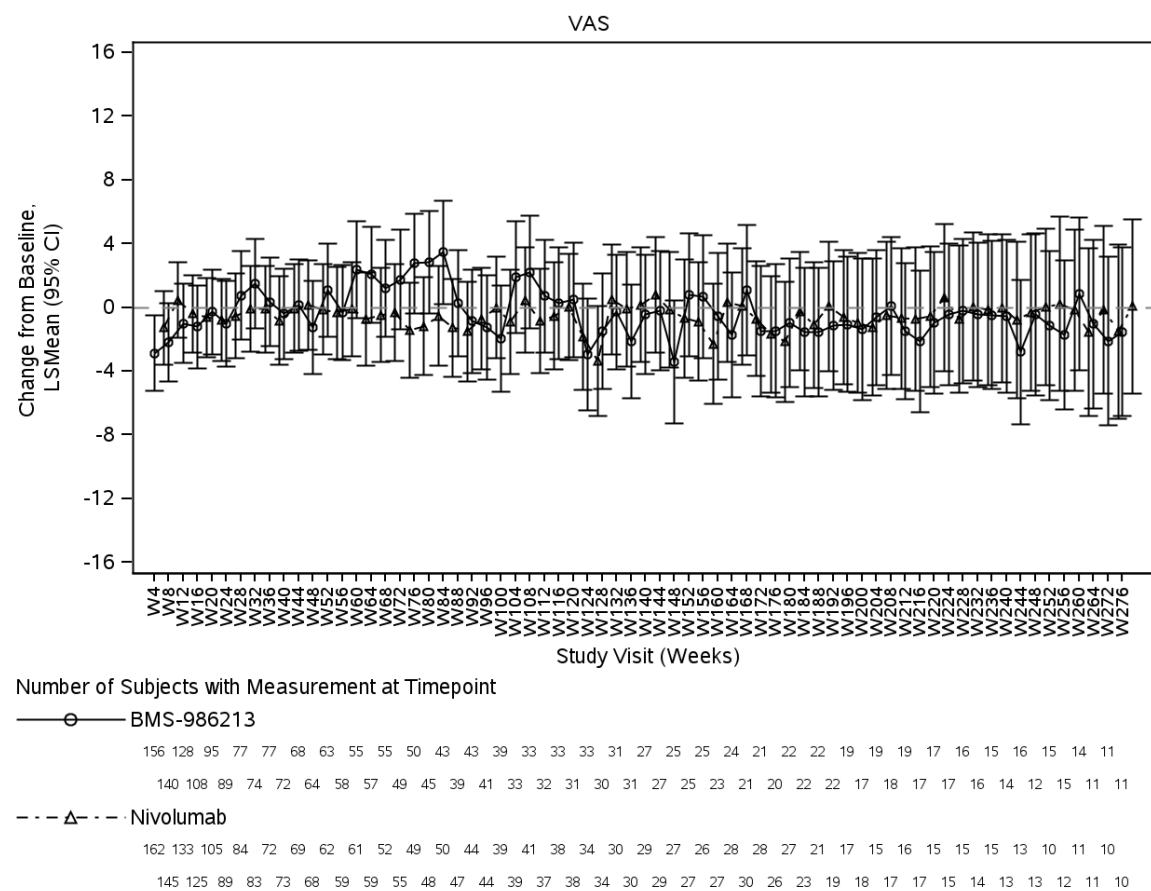
Die Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens (berechnet als Anteil auswertbarer Patient:innen bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patient:innen) lag über beide Behandlungsarme hinweg zu allen Erhebungszeitpunkten mit mindestens 10 erwarteten Patient:innen pro Behandlungsarm während der Behandlungsphase durchgängig über 70 % und während der Nachbeobachtungsphase sowie der Überlebens-Follow-Up-Phase bei 50 – 70 % (siehe Anhang 4-G).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts aufgrund der Entblindung der Patient:innen nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 als hoch eingestuft.

Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047 – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
EQ-5D-VAS								
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	174	53 (30,5)	N.A. [67,3; N.A.]	183	45 (24,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,18 [0,79; 1,76]	0,4075
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell adjustiert für Baseline-Wert (3) Nicht stratifizierter Log-Rank-Test								

MMRM-Analyse zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf

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

Abbildung 4: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047 – MMRM zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf

MMRM-Analyse mit Änderung gegenüber Baseline als abhängige Variable. Das Modell umfasst Behandlung, Erhebungszeitpunkt (kategorial), die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt und den Wert zu Baseline. Die intraindividuelle Korrelation wurde über eine Compound-Symmetry-Kovarianzstruktur modelliert. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

In der Studie RELATIVITY-047 ergab sich bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-VAS in der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI] = 1,18 [0,79; 1,76]; p = 0,4075) (Tabelle 4-25). Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung finden sich in Anhang 4-G.

In der MMRM-Analyse zeigten sich in keinem der beiden Behandlungsarme nennenswerte Tendenzen in der mittleren Änderung im Behandlungsverlauf und insgesamt ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 4 sowie Ergebnistabelle in Anhang 4 G).

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität gemäß FACT-M

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß FACT-M

Studie	Operationalisierung
RELATIVITY-047	Dargestellte Ergebnisse ▪ Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ▪ Zusatzanalysen: ○ MMRM zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf Operationalisierung und Auswertung Der FACT-M-Fragebogen beinhaltet folgende Skalen, die im Rahmen des vorliegenden Abschnitts dargestellt werden: ▪ FACT-M-Gesamtscore (Spanne: 0-172) ▪ FACT-G-Gesamtscore (Spanne: 0-108) ▪ Subskala Körperliches Wohlbefinden, PWB (Spanne: 0-28) ▪ Subskala Soziales Wohlbefinden, SWB (Spanne: 0-28) ▪ Subskala Emotionales Wohlbefinden, EWB (Spanne: 0-24) ▪ Subskala Funktionales Wohlbefinden, FWB (Spanne: 0-28) ▪ Melanom-Subskala, FACT-MS (Spanne: 0-64) ▪ Melanom-Chirurgie-Skala, FACT-MSS (Spanne: 0-32) Details zur Berechnung der Skalen sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben. Die Erhebung des FACT-M-Fragebogens war gemäß Protokoll zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: – Behandlungsphase (vollständiger FACT-M-Fragebogen): am Tag der Gabe der ersten Dosis; danach alle 4 Wochen, jeweils im Rahmen der klinischen Visite vor Erhalt der Studienmedikation – Nachbeobachtungsphase (vollständiger FACT-M-Fragebogen): bei FU1 (30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) und bei FU2 (100 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) – Überlebens-Follow-Up Phase (Erhebung beschränkt auf die Melanom-Subskala): alle 3 Monate (± 14 Tage) nach FU2 Mit Protokollamendment 05 vom 16.04.2025 wurde die Erhebung des Fragebogens in der Studie vollständig eingestellt. Die Auswertung erfolgte separat pro Skala. Bei der Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt <i>nach Baseline</i> eine Bewertung der betrachteten Skala vorhanden war. Bei der MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt <i>während der Behandlung</i> eine Bewertung der betrachteten Skala vorhanden war. <u>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</u> Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten einer bestätigten Verschlechterung. Als bestätigt wurde eine Verschlechterung gewertet, wenn bei der nächsten vorhandenen Erhebung danach immer noch eine Verschlechterung bestand. Verschlechterungen wurden stets gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) bewertet, wobei als Schwellenwert für Verschlechterungen bei jeder Skala jeweils 15 % der entsprechenden Skalenspannweite zugrunde gelegt wurden (d. h. beim FACT-M-Gesamtscore 26 Punkte, beim FACT-G-Gesamtscore 17 Punkte, beim PWB 5 Punkte, beim SWB 5 Punkte, beim EWB 4 Punkte, beim FWB 5 Punkte, bei der Melanom-Skala 10 Punkte und bei der Melanom-Chirurgie-Skala 5 Punkte). Patient:innen ohne eine

Studie	Operationalisierung
	bestätigte Verschlechterung wurden jeweils zum Zeitpunkt der letzten vorhandenen Bewertung der betrachteten Skala zensiert. Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden jeweils ein nicht stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test vorgenommen und das HR basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate bestimmt. Dementsprechend wurden Patient:innen ohne eine Bewertung zu Baseline von den Ereigniszeitanalysen ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde jeweils anhand der Kaplan-Meier-Methode für beide Behandlungsarme die Ereigniszeitkurve geschätzt und die entsprechende mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde jeweils mittels Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) ermittelt. <u>MMRM-Analyse</u> Als Zusatzanalyse erfolgte eine Auswertung mittels MMRM basierend auf der Änderung gegenüber Baseline als abhängige Variable. Als feste Effekte im Modell wurden Behandlung, Erhebungszeitpunkt (als kategoriale Variable), die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt und der Wert zu Baseline verwendet. Das Modell enthält keine zufälligen Effekte; stattdessen wurde die intraindividuelle Korrelation zwischen den Erhebungszeitpunkten über die Kovarianzstruktur der residualen Kovarianzmatrix modelliert, wobei der Erhebungszeitpunkt für die Patient:innen als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert wurde. Soweit möglich wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur (UN) verwendet; zeigte das Modell für eine bestimmte Skala keine Konvergenz, wurde für das betreffende Modell alternativ die Kovarianzstruktur Compound Symmetry (CS) eingesetzt. Als Erhebungszeitpunkte wurden die Studienvisiten aus dem Behandlungszeitraum zugrunde gelegt (gemäß der geplanten Woche des jeweiligen Behandlungszyklus, unabhängig vom tatsächlichen Zeitpunkt der Erhebung). Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patient:innen pro Behandlungsarm berücksichtigt.⁽¹⁾ Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden anhand des Modells die mittlere Änderung pro Behandlungsarm und die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen (mit zugehörigem p-Wert) als Gesamtschätzer über alle betrachteten Zeitpunkte bestimmt. Ergänzend zu den Gesamtschätzern wurde die mittlere Änderung pro Behandlungsarm zu jedem einzelnen Zeitpunkt im Modell geschätzt und zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs graphisch abgebildet. Zudem wurde aus dem Gesamtschätzer der mittleren Differenz die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g berechnet.
	EWB = Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being); FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; FACT-MS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma Subscale; FACT-MSS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma Surgery Subscale; FU = Follow-up; FWB = Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being); KI = Konfidenzintervall; MMRM = Mixed effect Model Repeat Measurement; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PWB = Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being); SWB = Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being) (1) Die in den Modellen berücksichtigten Erhebungszeitpunkte und die Anzahl der auswertbaren Patient:innen pro Erhebungszeitpunkt sind den Angaben in den Verlaufsdarstellungen zu entnehmen.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Lebensqualität gemäß FACT-M aus der Studie RELATIVITY-047

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELATIVITY-047	niedrig	ja ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
ITT = Intention to treat						
(1) Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.						

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nachfolgenden Bewertungen der Patient:innen hierdurch beeinflusst wurden. Der FACT-M ist ein validiertes Instrument. Bei den Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß FACT-M wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Bewertung der betrachteten Skala vorhanden war. In die entsprechenden Analysen gingen demnach bei den verschiedenen Skalen rund 90 % der Patient:innen ein.

Der Beobachtungszeitraum für den FACT-M-Fragebogen ist gegenüber dem gesamten Studienzeitraum systematisch verkürzt, da die Erhebung des Fragebogens maximal bis zur zweiten FU-Visite vorgesehen war, d. h. bis etwa 100 Tage nach letzter Dosis (mit Ausnahme der Melanom-Skala, deren Erhebung auch im Überlebens-Follow-up geplant war). Die mediane Beobachtungsdauer von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des FACT-M-Fragebogens lag im Nivo/Rela-Arm bei 12,2 Monaten und im Nivo-Arm bei 8,4 Monaten (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G).

Die Rücklaufquote des FACT-M-Fragebogens (berechnet als Anteil auswertbarer Patient:innen bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patient:innen) lag über beide Behandlungsarme hinweg zu allen Erhebungszeitpunkten mit mindestens 10 erwarteten Patient:innen pro Behandlungsarm während der Behandlungsphase durchgängig über 70 % und bei den beiden Visiten in der Nachbeobachtungsphase bei 68 % bzw. 56 % (siehe Anhang 4-G).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts vor allem aufgrund der systematisch verkürzten Beobachtungsdauer als hoch eingestuft.

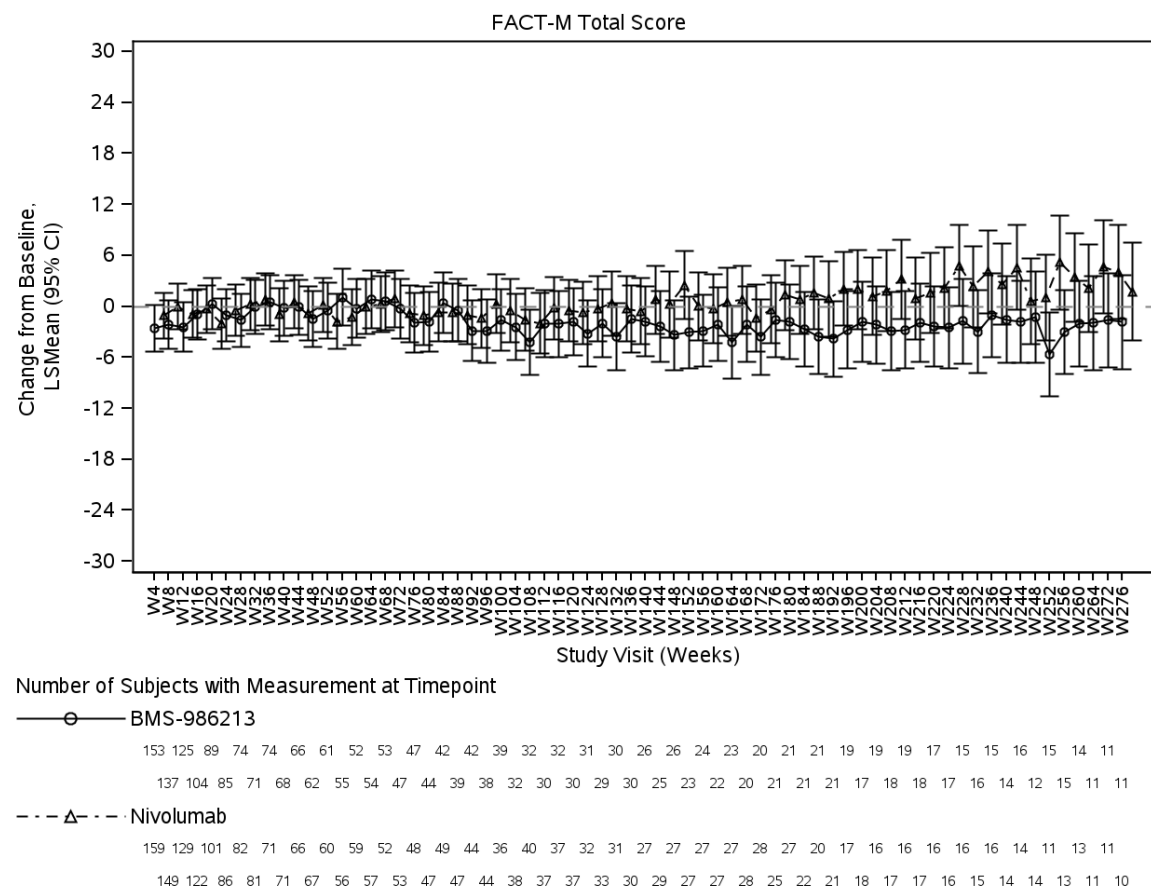
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M aus der Studie RELATIVITY-047 – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
FACT-M – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung								
FACT-M-Gesamtscore	173	19 (11,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	182	22 (12,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,90 [0,48; 1,66]	0,7269
FACT-G-Gesamtscore	173	29 (16,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	182	23 (12,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,30 [0,75; 2,26]	0,3424
PWB	173	46 (26,6)	N.A. [37,1; N.A.]	184	42 (22,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,18 [0,78; 1,80]	0,4370
SWB	175	34 (19,4)	N.A. [51,4; N.A.]	183	32 (17,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,12 [0,69; 1,81]	0,6540
EWB	174	24 (13,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	183	26 (14,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,92 [0,53; 1,61]	0,7740
FWB	175	49 (28,0)	N.A. [37,1; N.A.]	182	38 (20,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,28 [0,83; 1,95]	0,2617
Melanom-Skala	175	23 (13,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	187	23 (12,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,02 [0,57; 1,82]	0,9490
Melanom-Chirurgie-Skala	167	20 (12,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	183	19 (10,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,17 [0,62; 2,19]	0,6289
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 EWB = Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being); FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; FWB = Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being); HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall;								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert⁽³⁾
N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PWB = Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being); Rela = Relatlimab; SWB = Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being); vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell adjustiert für Baseline-Wert (3) Nicht stratifizierter Log-Rank-Test								

MMRM-Analyse zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf

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

Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M aus der Studie RELATIVITY-047 – MMRM zur Änderung der Werte im Behandlungsverlauf, FACT-M-Gesamtscore

MMRM-Analyse mit Änderung gegenüber Baseline als abhängige Variable. Das Modell umfasst Behandlung, Erhebungszeitpunkt (kategorial), die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt und den Wert zu Baseline. Die intraindividuelle Korrelation wurde über eine Compound-Symmetry-Kovarianzstruktur modelliert. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M

In der Studie RELATIVITY-047 ergab sich bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-M-Gesamtscores in der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI] = 0,90 [0,48; 1,66]; $p = 0,7269$). Auch bei den übrigen betrachteten Skalen des FACT-M ergaben sich zwischen den beiden Behandlungsarmen keine Unterschiede. Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung finden sich in Anhang 4-G.

In der MMRM-Analyse zeigten sich in keinem der beiden Behandlungsarme nennenswerte Tendenzen in der mittleren Änderung des FACT-M-Gesamtscores im Behandlungsverlauf und insgesamt ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 5 sowie Ergebnistabelle in Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
RELATIV-047	Dargestellte Ergebnisse ▪ UE-Hauptkategorien (Zeit bis zum ersten Ereignis) ○ Jegliche UE (ergänzend dargestellt) ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ SUE ○ Zum Therapieabbruch führende UE ▪ UE auf Ebene der SOC und PT ○ Häufige UE auf Ebene der SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis) – Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT – SUE auf Ebene der SOC und PT ○ Zum Therapieabbruch führende UE auf Ebene der SOC und PT (deskriptive Analyse) Operationalisierung und Auswertung Die Erhebung von UE war über die Behandlung hinaus bis mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis vorgesehen. Die Kodierung der UE wurde gemäß MedDRA Version 28.0 vorgenommen. Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 des NCI klassifiziert. Die Definition schwerwiegender UE folgte internationalem Standard (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Bei den Analysen zu UE wurde die Safety-Population innerhalb der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % zugrunde gelegt. <u>UE-Hauptkategorien (Zeit bis zum ersten Ereignis)</u> Ergebnisse zu jeglichen UE, schweren UE, SUE und zum Therapieabbruch führenden UE wurden separat berechnet. Die Auswertung erfolgte jeweils anhand einer Ereigniszeitanalyse auf Basis der Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten entsprechenden UE, wobei UE mit progressassozierten PTs ausgeschlossen wurden (siehe Liste progressassoziierter PTs in Abschnitt 4.2.5.2.2). Patient:innen ohne ein Ereignis wurden 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden jeweils ein nicht stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test vorgenommen und das HR basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Darüber hinaus wurde jeweils anhand der Kaplan-Meier-Methode für beide Behandlungsarme die Ereigniszeitkurve geschätzt und die entsprechende mediane Zeit bis zum ersten UE bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die mediane Zeit bis zum ersten UE wurde jeweils mittels Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) ermittelt. <u>Häufige UE auf Ebene der SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis)</u> Ergebnisse zu einzelnen SOC und PT wurden separat innerhalb der Kategorie jeglicher UE, schwerer UE und schwerwiegender UE berechnet. Gemäß den Vorgaben des Dossiers wurden innerhalb jeder Kategorie ausschließlich SOC und PT mit einer bestimmten Häufigkeit berücksichtigt: – Jegliche UE: Innerhalb dieser Kategorie wurden alle SOC und PT berücksichtigt, die in mindestens einem Behandlungsarm bei ≥ 10 Patient:innen oder ≥ 10 % der Patient:innen auftraten.

Studie	Operationalisierung
	- Schwere UE: Innerhalb dieser Kategorie wurden alle SOC und PT berücksichtigt, die in mindestens einem Behandlungsarm bei ≥ 10 Patient:innen oder $\geq 5\%$ der Patient:innen als schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auftraten. - SUE: Innerhalb dieser Kategorie wurden alle SOC und PT berücksichtigt, die in mindestens einem Behandlungsarm bei ≥ 10 Patient:innen oder $\geq 5\%$ der Patient:innen als SUE auftraten. Die Auswertung erfolgte jeweils anhand einer Ereigniszeitanalyse auf Basis der Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten entsprechenden UE. Ein Ausschluss progressassoziierter PTs wurde nicht vorgenommen. Die verwendete statistische Methodik stimmt mit der Auswertung der UE-Hauptkategorien überein. <u>Zum Therapieabbruch führende UE auf Ebene der SOC und PT (deskriptive Analyse)</u> Für die zum Therapieabbruch führenden UE wurden in beiden Studienarmen Angaben zum Anteil und zur Anzahl betroffener Patient:innen für alle SOC und PT berechnet. Ein Ausschluss progressassoziierter PTs oder eine Einschränkung auf häufige SOC und PT wurde nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Auswertung der zum Therapieabbruch führenden UE finden sich in Anhang 4-G. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term nach MedDRA; SOC = System Organ Class nach MedDRA; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELATIVITY-047	niedrig	ja ⁽¹⁾	ja	ja	nein	hoch
ITT = Intention to treat						
(1) Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.						

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die nachfolgende Erfassung und Kategorisierung der UE hatte, wenngleich dies für schwere und schwerwiegende UE aufgrund der objektiven Kriterien für diese Ereignisse als unwahrscheinlich betrachtet wird. Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der Safety-Population innerhalb der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 $< 1\%$ durchgeführt; diese umfasst alle randomisierten Patient:innen dieser Teilpopulation, da in der

vorliegenden Studie alle randomisierten Patient:innen die Therapie mit der Studienmedikation begannen.

Der Beobachtungszeitraum für UE ist gegenüber dem gesamten Studienzeitraum systematisch verkürzt, da die Angaben zu UE auf dem Behandlungszeitraum von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation zzgl. einer geplanten Nachbeobachtung von 100 Tagen basieren. Die mediane Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungsarmen in geringem Umfang (Nivo/Rela-Arm vs. Nivo-Arm: 8,0 vs. 8,3 Monate) (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts vor allem aufgrund der systematisch verkürzten Beobachtungsdauer als hoch eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE-Hauptkategorien

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE-Hauptkategorien

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
UE-Hauptkategorien unter Ausschluss von Ereignissen mit progressassozierten PTs⁽⁴⁾ – Zeit bis zum ersten Ereignis								
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	187	184 (98,4)	0,5 [0,4; 0,6]	201	194 (96,5)	0,8 [0,6; 0,9]	–	–
Schwere UE	187	95 (50,8)	15,9 [10,2; 23,5]	201	97 (48,3)	17,6 [10,1; 34,8]	1,10 [0,83; 1,46]	0,5203
SUE	187	78 (41,7)	25,0 [16,2; 56,0]	201	80 (39,8)	34,7 [17,7; 63,6]	1,08 [0,79; 1,47]	0,6326
Zum Therapieabbruch führende UE	187	45 (24,1)	N.A. [37,0; N.A.]	201	38 (18,9)	N.A. [42,8; N.A.]	1,28 [0,83; 1,98]	0,2550
Safety-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell (3) Nicht stratifizierter Log-Rank-Test (4) Auswertung unter Ausschluss von Ereignissen mit progressassozierten PTs (siehe Liste progressassoziierter PTs in Abschnitt 4.2.5.2.2)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE auf Ebene der SOC und PT (signifikante, nicht geringfügige Unterschiede)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE auf Ebene der SOC und PT (signifikante, nicht geringfügige Unterschiede)

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
<u>Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT^(4,5) – Zeit bis zum ersten Ereignis</u>								
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
PT: Ermüdung	187	60 (32,1)	45,0 [22,5; N.A.]	201	40 (19,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,72 [1,16; 2,57]	0,0069
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
PT: Pruritus	187	53 (28,3)	N.A. [20,2; N.A.]	201	33 (16,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,93 [1,25; 2,98]	0,0026
SOC: Augenerkrankungen								
Insgesamt	187	33 (17,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	201	19 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,97 [1,12; 3,47]	0,0161
<u>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT^(4,5) – Zeit bis zum ersten Ereignis</u>								
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Insgesamt	187	26 (13,9)	N.A. [70,8; N.A.]	201	48 (23,9)	N.A. [47,9; N.A.]	0,57 [0,35; 0,92]	0,0197
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Insgesamt	187	4 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	201	14 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,30 [0,10; 0,91]	0,0244
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen								
Insgesamt	187	10 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	201	2 (1,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,33 [1,17; 24,32]	0,0155

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
<u>SUE auf Ebene der SOC und PT^(4,5) – Zeit bis zum ersten Ereignis</u>								
Keine signifikanten Unterschiede								
Safety-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term nach MedDRA; Rela = Relatlimab; SOC = System Organ Class nach MedDRA; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis. (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell (3) Nicht stratifizierter Log-Rank-Test (4) Die Auswertung umfasst SOC und PT, die innerhalb der jeweiligen Kategorie (jegliche UE, schwere UE oder SUE) in mindestens einem Behandlungsarm die vorgegebene Mindesthäufigkeit erreichten (jegliche UE: ≥ 10 Patient:innen oder ≥ 10 %; schwere UE bzw. SUE: ≥ 10 Patient:innen oder ≥ 5 %). Kodierung nach MedDRA Version 28.0. (5) Dargestellt sind nur SOC und PT, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt ($p < 0,05$ gemäß Log-Rank-Test), der nicht als geringfügig eingestuft wird. In Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG [13] wurden Unterschiede in der Kategorie jeglicher UE als geringfügig bewertet, sofern das 95 %-KI des HR nicht gänzlich unterhalb von 0,90 oder oberhalb von 1,11 lag. Vollständige Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.								

Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit

Ergebnisse der UE-Hauptkategorien

Insgesamt zeigten sich in der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % der Studie RELATIVITY-047 in Bezug auf schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-31).

Der Anteil der Patient:innen mit schweren UE (51 % vs. 48 %) und SUE (42 % vs. 40 %) war zwischen der Fixdosiskombinationstherapie und der Monotherapie vergleichbar, und auch bei den zum Therapieabbruch führenden UE ergaben sich nur geringe numerische Unterschiede (24 % vs. 19 %).

Ergebnisse für UE auf Ebene der SOC und PT

Auf Ebene der SOC und PT wurden insgesamt nur wenige statistisch signifikante Unterschiede von mehr als geringfügigem Ausmaß beobachtet (siehe Tabelle 4-32). Die wenigen entsprechenden Unterschiede weisen unterschiedliche Effektrichtungen auf (siehe unten), sodass sich hieraus keine relevanten Konsequenzen für die Gesamtaussage zur Verträglichkeit ableiten lassen. Vor diesem Hintergrund stützt sich die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 in erster Linie auf die Gesamtraten der bewertungsrelevanten UE-Hauptkategorien und verzichtet auf eine ereignisspezifische Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene der SOC und PT.

Statistisch signifikante, nicht geringfügige Unterschiede *zu Gunsten* von Nivolumab/Relatlimab ergaben sich bei folgenden UE:

- Schwere UE der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (HR [95 %-KI] = 0,57 [0,35; 0,92]; p = 0,0197)
- Schwere UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95 %-KI] = 0,30 [0,10; 0,91]; p = 0,0244)

Statistisch signifikante, nicht geringfügige Unterschiede *zu Ungunsten* von Nivolumab/Relatlimab ergaben sich bei folgenden UE:

- Jegliche UE des PT „Ermüdung“ (HR [95 %-KI] = 1,72 [1,16; 2,57]; p = 0,0069)
- Jegliche UE des PT „Pruritus“ (HR [95 %-KI] = 1,93 [1,25; 2,98]; p = 0,0026)
- Jegliche UE der SOC „Augenerkrankungen“ (HR [95 %-KI] = 1,97 [1,12; 3,47]; p = 0,0161)
- Schwere UE der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95 %-KI] = 5,33 [1,17; 24,32]; p = 0,0155)

Die vollständigen Auswertungen der UE auf Ebene der SOC und PT finden sich in Anhang 4-G, einschließlich solcher UE, bei denen lediglich ein geringfügiger Unterschied vorlag (insgesamt 10 Ereignisse), sowie solcher UE, bei denen kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Im Anhang enthalten ist auch eine deskriptive Auswertung der zum Therapieabbruch führenden UE auf Ebene der SOC und PT.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 0 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % Endpunkte	LAG-3-Expression I	LAG-3-Expression II	BRAF-Mutations- status	AJCC-Stadium	TNM-Metastasen- Status	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Histologischer Typ	LDH-Serumspiegel I	LDH-Serumspiegel II	Tumorlast gemäß BICR	ECOG-Performance- Status	Raucherstatus	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Region
Endpunkt Mortalität																
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ⁽¹⁾	● ⁽¹⁾	●	●
Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung																
EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung																
FACT-M	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkte Verträglichkeit – Zeit bis zum ersten Ereignis																
<i>UE-Hauptkategorien</i>																
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zum Therapieabbruch führende UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>																
Jegliche UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
● = Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse (Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %)																
Zu den Kategorien (Ausprägungen) der Subgruppenmerkmale siehe Abschnitt 4.2.5.5.																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % Endpunkte	LAG-3-Expression I	LAG-3-Expression II	BRAF-Mutations- status	AJCC-Stadium	TNM-Metastasen- Status	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Histologischer Typ	LDH-Serumspiegel I	LDH-Serumspiegel II	Tumorlast gemäß BICR	ECOG-Performance- Status	Raucherstatus	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Region
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BICR = Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review); BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3; LDH = Laktatdehydrogenase; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term nach MedDRA; SAP = Statistischer Analyseplan; SOC = System Organ Class nach MedDRA; SUE = Schwerwiegendes UE; TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala (1) Die Kategorien für die Subgruppenanalysen nach Alter im vorliegenden Dossier wurden gegenüber der Planung im SAP angepasst, da die präspezifizierten Kategorien Überlappungen aufwiesen (vgl. Abschnitt 4.2.5.5).																

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-34 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie RELATIVITY-047

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % Endpunkte	LAG-3-Expression I	LAG-3-Expression II	BRAF-Mutations- status	AJCC-Stadium	TNM-Metastasen- Status	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Histologischer Typ	LDH-Serumspiegel I	LDH-Serumspiegel II	Tumorlast gemäß BICR	ECOG-Performance- Status	Raucherstatus	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Region
Endpunkt Mortalität																
OS	0,9633	0,7050	0,9543	0,8345	0,9733	0,8534	0,0527	0,7379	0,6020	0,8147	0,4411	0,2574	0,6275	0,3479	0,3183	0,5342
Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung																
EQ-5D-VAS	<u>0,0080</u>	0,8332	0,2819	0,3289	0,5752	0,7838	0,8854	0,3014	0,9855	0,3795	0,4790	0,8405	0,8959	0,9022	0,9237	0,2797
Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-M – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung																
FACT-M	0,7009	0,1773	0,5090	0,8702	0,1949	0,9899	0,8488	0,8724	0,9854	0,1283	0,1767	0,8833	0,9242	0,9117	0,7921	0,9908
FACT-G	0,8793	0,5527	0,8832	0,3607	0,1241	0,9874	0,4911	0,5672	0,9846	0,1881	0,1511	0,4469	0,8803	0,8470	0,4082	0,7687
Endpunkte Verträglichkeit – Zeit bis zum ersten Ereignis																
<u>UE-Hauptkategorien⁽¹⁾</u>																
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,4415	0,2286	0,1032	0,7424	0,2312	0,0604	0,3928	0,4514	0,5664	0,1140	0,9626	0,5261	0,9910	0,9267	0,4868	0,2910
SUE	0,3114	0,1090	0,4991	0,7399	0,9947	0,9806	0,8186	0,8974	0,1720	0,6059	0,5436	<u>0,0476</u>	0,4996	0,5234	0,5690	0,5661
Zum Therapieabbruch führende UE	0,1921	0,0957	0,7090	0,8213	0,7547	0,7943	0,5835	0,6533	0,4349	0,1292	0,9152	0,7029	0,5153	0,4130	0,1673	0,3625
<u>Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT⁽²⁾</u>																
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort																
PT: Ermüdung	0,0568	0,7198	0,1097	0,5995	0,4291	0,2047	0,4135	0,7560	0,7198	0,6846	0,5612	0,7166	0,6459	0,4395	0,4962	0,6068
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes																
PT: Pruritus	0,0896	0,1523	<u>0,0234</u>	0,5905	0,2283	0,2284	0,1350	0,9174	0,8617	0,5434	0,8251	0,8681	0,7571	0,4943	0,7593	0,4342

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % Endpunkte	LAG-3-Expression I	LAG-3-Expression II	BRAF-Mutations- status	AJCC-Stadium	TNM-Metastasen- Status	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Histologischer Typ	LDH-Serumspiegel I	LDH-Serumspiegel II	Tumorlast gemäß BICR	ECOG-Performance- Status	Raucherstatus	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Region
SOC: Augenerkrankungen																
Insgesamt	0,1599	<u>0,0215</u>	0,8402	<u>0,0367</u>	0,7757	0,9881	0,8651	0,0733	0,6270	0,9686	0,6441	0,8561	0,3280	0,1428	0,2696	0,7537
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT ⁽²⁾																
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)																
Insgesamt	0,0897	0,3160	0,6112	<u>0,0067</u>	0,7892	0,9796	0,1096	<u>0,0201</u>	<u>0,0039</u>	0,6839	0,4819	0,3459	0,0707	0,0546	0,1538	0,1741
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen																
Insgesamt	N.M.E.	0,9930	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9997	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort																
Insgesamt	0,6636	0,5423	0,6786	0,5890	>0,9999	0,9915	>0,9999	0,4443	0,9706	N.M.E.	<u>0,0449</u>	N.M.E.	N.M.E.	0,2124	0,5117	N.M.E.
SUE auf Ebene der SOC und PT ⁽²⁾																
Keine signifikanten Unterschiede																
p-Werte < 0,05 durch Fettdruck und Unterstreichung markiert. Zu den Kategorien (Ausprägungen) der Subgruppenmerkmale siehe Abschnitt 4.2.5.5. AJCC = American Joint Committee on Cancer; BICR = Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review); BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3; LDH = Laktatdehydrogenase; N.M.E. = Nicht sinnvoll schätzbar; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term nach MedDRA; SOC = System Organ Class nach MedDRA; SUE = Schwerwiegendes UE; TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala (1) Auswertung unter Ausschluss von Ereignissen mit progressassozierten PTs (siehe Liste progressassoziierter PTs in Abschnitt 4.2.5.2.2). (2) Dargestellt sind Subgruppenanalysen nur für SOC und PT, bei denen für die gesamte Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % ein signifikanter, nicht geringfügiger Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt (siehe Tabelle 4-32).																

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

Subgruppenanalysen

Die Interaktions-p-Werte der durchgeführten Subgruppenanalysen finden sich in Tabelle 4-34. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert ($p < 0,05$) sind in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G hinterlegt. Vollständige Ergebnisse aller Subgruppenanalysen sind ebenfalls im Anhang 4-G hinterlegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden nur wenige Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert identifiziert. Zudem zeigte sich kein erkennbares Muster im Hinblick auf potenzielle Effektmodifikatoren. Für den zentralen Endpunkt OS wurden keine Interaktionen beobachtet. Der überwiegende Teil der statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte trat in Subgruppenanalysen zu UE auf Ebene der SOC und PT auf.

Für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier kommt den Subgruppenergebnissen keine relevante Bedeutung zu, da erkennbar ist, dass die punktuell abweichenden Ergebnisse einzelner Subgruppen die Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht beeinflussen. Vor dem Hintergrund der mit Subgruppenanalysen verbundenen erhöhten Unsicherheit werden die Subgruppenergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 daher nicht einbezogen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Mortalität

In den Subgruppenanalysen zum OS fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D-VAS aus der Studie RELATIVITY-047 – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktions-p-Werten

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
EQ-5D-VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung								
Subgruppenanalyse nach „LAG-3-Expression I“ – Interaktions-p-Wert = 0,0080 ⁽⁴⁾								
≥ 1 %	113	38 (33,6)	N.A. [41,8; N.A.]	112	22 (19,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,83 [1,08; 3,10]	0,0238
< 1 %	61	15 (24,6)	N.A. [67,2; N.A.]	71	23 (32,4)	N.A. [13,6; N.A.]	0,59 [0,31; 1,14]	0,1196

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
ITT-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Rela = Relatlimab; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell adjustiert für Baseline-Wert (3) Nicht stratifizierter Log-Rank-Test (4) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Baseline-Wert, Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

In der Subgruppenanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-VAS zeigte sich eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal „LAG-3-Expression I“ („ $\geq 1\%$ “ vs. „ $< 1\%$ “) ($p = 0,0080$). Während sich in der Subgruppe der Patient:innen mit LAG-3-Expression $\geq 1\%$ ein Unterschied zu Ungunsten des Nivo/Rela-Arm gegenüber dem Nivo-Arm ergab, bestand in der Subgruppe mit LAG-3-Expression $< 1\%$ konsistent zur Gesamtpopulation der Patient:innen mit PD-L1 $< 1\%$ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Lebensqualität gemäß FACT-M

In den Subgruppenanalysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-M und des FACT-G fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Verträglichkeit***UE-Hautkategorien***

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE-Hauptkategorien, Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktions-p-Werten

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
UE-Hauptkategorien unter Ausschluss von Ereignissen mit progressassozierten PTs⁽⁴⁾								
SUE – Zeit bis zum ersten Ereignis								
Subgruppenanalyse nach „Raucherstatus“ – Interaktions-p-Wert = 0,0476 ⁽⁵⁾								
gegenwärtig/ehemalig	63	24 (38,1)	22,6 [18,1; N.A.]	76	38 (50,0)	20,5 [8,7; 34,7]	0,67 [0,40; 1,13]	0,1302
nie	116	47 (40,5)	30,6 [12,0; N.A.]	121	41 (33,9)	N.A. [19,3; N.A.]	1,33 [0,88; 2,03]	0,1788
Safety-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term nach MedDRA; Rela = Relatlimab; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell (3) Nicht stratifizierter Log-Rank-Test (4) Auswertung unter Ausschluss von Ereignissen mit progressassozierten PTs (siehe Liste progressassoziierter PTs in Abschnitt 4.2.5.2) (5) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

In den Subgruppenanalysen der Zeit bis zum ersten schweren UE und der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

In den Subgruppenanalysen der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal „Raucherstatus“ („gegenwärtig/ehemalig“ vs. „nie“) ($p = 0,0476$). Jedoch zeigte sich in beiden Subgruppen jeweils konsistent zur Gesamtpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE auf Ebene der SOC und PT

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie RELATIVITY-047 – UE auf Ebene der SOC und PT, Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktions-p-Werten

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT – Zeit bis zum ersten Ereignis⁽⁴⁾								
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT: Pruritus								
Subgruppenanalyse nach „BRAF-Mutationsstatus“ – Interaktions-p-Wert = 0,0234 ⁽⁵⁾								
BRAF-V600-Mutation	77	17 (22,1)	N.A. [22,2; N.A.]	75	16 (21,3)	N.A. [26,3; N.A.]	1,04 [0,52; 2,05]	0,9190
BRAF-V600-Wildtyp	110	36 (32,7)	22,5 [14,8; N.A.]	126	17 (13,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,92 [1,64; 5,21]	0,0001
SOC: Augenerkrankungen – Insgesamt								
Subgruppenanalyse nach „LAG-3-Expression II“ – Interaktions-p-Wert = 0,0215 ⁽⁵⁾								
≥ 5 %	35	5 (14,3)	N.A. [33,5; N.A.]	40	9 (22,5)	N.A. [39,6; N.A.]	0,70 [0,23; 2,09]	0,5165
< 5 %	152	28 (18,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	161	10 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,12 [1,51; 6,42]	0,0011

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
Subgruppenanalyse nach „AJCC-Stadium“ – Interaktions-p-Wert = 0,0367 ⁽⁵⁾								
M0/M1any[0]	123	28 (22,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	125	11 (8,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,89 [1,44; 5,80]	0,0018
M1any[1]	64	5 (7,8)	N.A. [33,5; N.A.]	76	8 (10,5)	N.A. [39,6; N.A.]	0,74 [0,24; 2,27]	0,5977
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT – Zeit bis zum ersten Ereignis								
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Insgesamt								
Subgruppenanalyse nach „AJCC-Stadium“ – Interaktions-p-Wert = 0,0067 ⁽⁵⁾								
M0/M1any[0]	123	5 (4,1)	N.A. [70,8; N.A.]	125	24 (19,2)	N.A. [47,9; N.A.]	0,21 [0,08; 0,56]	0,0006
M1any[1]	64	21 (32,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	76	24 (31,6)	N.A. [13,2; N.A.]	0,99 [0,55; 1,79]	0,9834
Subgruppenanalyse nach „LDH-Serumspiegel I“ – Interaktions-p-Wert = 0,0201 ⁽⁵⁾								
≤ ULN	120	5 (4,2)	N.A. [70,8; N.A.]	121	22 (18,2)	N.A. [47,9; N.A.]	0,23 [0,09; 0,62]	0,0014
> ULN	66	20 (30,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	80	26 (32,5)	N.A. [12,3; N.A.]	0,88 [0,49; 1,58]	0,6674
Subgruppenanalyse nach „LDH-Serumspiegel II“ – Interaktions-p-Wert = 0,0039 ⁽⁵⁾								
≤ 2 * ULN	168	14 (8,3)	N.A. [70,8; N.A.]	181	42 (23,2)	N.A. [47,9; N.A.]	0,35 [0,19; 0,65]	0,0004
> 2 * ULN	18	11 (61,1)	3,6 [2,2; N.A.]	20	6 (30,0)	N.A. [2,6; N.A.]	2,11 [0,78; 5,72]	0,1326

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RELATIVITY-047, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %	Nivo/Rela (N = 187)			Nivo (N = 201)			Nivo/Rela vs. Nivo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ⁽¹⁾ (Monate) [95 %-KI]	HR ⁽²⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽³⁾
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Insgesamt								
Subgruppenanalyse nach „ECOG-Performance-Status“ – Interaktions-p-Wert = 0,0449 ⁽⁵⁾								
0	121	1 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	136	12 (8,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,09 [0,01; 0,69]	0,0036
1	66	3 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	65	2 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,42 [0,24; 8,51]	0,6988
Safety-Population, Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %; Datenbankschluss: 11/2025 AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600 = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Codon V600; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3; LDH = Laktatdehydrogenase; M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term nach MedDRA; Rela = Relatlimab; SOC = System Organ Class nach MedDRA; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal; vs. = Versus (1) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Ereignis (2) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell (3) Nicht stratifizierter Log-Rank-Test (4) Dargestellt sind Subgruppenanalysen nur für SOC und PT, bei denen für die gesamte Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % ein signifikanter, nicht geringfügiger Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt (siehe Tabelle 4-32). (5) Nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

In den Subgruppenanalysen auf Ebene der SOC und PT zeigten sich in der Kategorie jeglicher UE und schwerer UE eine Reihe unterschiedlicher potenzieller Effektmodifikationen. In den Ergebnissen ist jedoch kein relevantes Muster erkennbar.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Zulassungsstudie RELATIVITY-047 als Evidenzgrundlage herangezogen. Im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung wurde diese Studie als einzige geeignete Untersuchung zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert.

Bei der RELATIVITY-047 handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-2/3-Studie zum Vergleich der Fixdosiskombination Nivolumab/Relatlimab mit einer Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die ein fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom aufwiesen und noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Die Studie ermöglicht somit sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche einen direkten Vergleich mit der im Rahmen der zVT vorgesehenen Behandlungsoption Nivolumab. 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.

Die Einschlusskriterien der Studie RELATIVITY-047 sahen keine Einschränkung auf Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % vor. Um das zugelassene Anwendungsgebiet abzubilden, wird daher für die Nutzenbewertung die entsprechende Teilpopulation der Studie herangezogen.

Als randomisierte kontrollierte Studie ist die Studie RELATIVITY-047 gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) der Evidenzstufe 1b zuzuordnen. Da die Studie überwiegend in westlichen Industrieländern durchgeführt wurde (66 % der Gesamtpopulation wurden in entsprechenden Ländern randomisiert, 9 % in Deutschland), ist von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Für die Studie liegen patientenrelevante Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit vor. In Hinblick auf die Ergebnisse zur Mortalität ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Für die übrigen Endpunktkategorien wurde das Verzerrungspotenzial aus unterschiedlichen Gründen als hoch eingeschätzt, insbesondere aufgrund teils verkürzter Erhebungszeiträume sowie der nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen erfolgten Entblindung der Studienzentren und Patient:innen.

Den im Dossier dargestellten Auswertungen mit Datenbankschluss vom November 2025 liegt insgesamt eine Beobachtungsdauer von knapp 5 Jahren seit Randomisierung der oder des letzten Teilnehmenden zugrunde. Dadurch liegen sehr reife Mortalitätsdaten vor, die besonders belastbare Aussagen zum langfristigen Therapieeffekt erlauben.

Insgesamt wird die Aussagekraft der Studie als geeignet betrachtet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf der Stufe eines **Hinweises** zu treffen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie RELATIVITY-047. Die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich zwischen Nivolumab/Relatlimab und der im Rahmen der zVT vorgesehenen Option Nivolumab.

Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Nivolumab/Relatlimab werden die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 1 % herangezogen. Diese umfasst insgesamt 388 randomisierte Patient:innen, davon 187 im Nivo/Rela-Arm und 201 im Nivo-Arm.

Die für die Quantifizierung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse zu allen patienten-relevanten Endpunkten sind in Tabelle 4-49 zusammengefasst und werden im nachfolgenden Abschnitt näher beschrieben.

Tabelle 4-49: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab/Relatlimab gemäß der Studie RELATIVITY-047 (Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 %)

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

Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab führte im Vergleich zu Nivolumab zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos (HR [95 %-KI] = 0,75 [0,58; 0,97]; p = 0,0262). Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben zeigen eine deutliche und anhaltende Trennung zwischen den Behandlungsarmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Das

mediane Gesamtüberleben wurde unter Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zu Nivolumab von 25 auf 38 Monate verlängert.

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

Für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Nivolumab/Relatlimab ein klinisch relevanter **Zusatznutzen** gegenüber der zVT Nivolumab. Angesichts der ausgeprägten Verlängerung der medianen Überlebensdauer um mehr als ein Jahr wird der Zusatznutzen als **beträchtlich** eingeschätzt.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

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

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

Lebensqualität gemäß FACT-M

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

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

Verträglichkeit

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

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

Die 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 [3]. Die in der Studie beobachteten UE waren mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement von Nivolumab gut behandelbar.

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

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab/Relatlimab

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Es ist aufgrund seiner hohen genetischen Heterogenität prognostisch ungünstig und als sehr aggressiver Tumor zu bewerten. Die große Mehrheit der Patient:innen im Anwendungsgebiet befindet sich im metastasierten Stadium. In diesem Stadium liegt das relative 5-Jahres-Überleben nur bei rund 30 %. Ein relevanter Anteil der Patient:innen spricht auf die derzeitigen Erstlinienbehandlungen nicht an oder erleidet nach initialem Ansprechen einen Rückfall. Diese Patient:innen weisen eine schlechtere Prognose auf. Somit besteht ein hoher Bedarf an Arzneimitteln für die Erstlinienbehandlung, die zu einer verbesserten Tumorkontrolle sowie einer Verlängerung des Überlebens führen und eine akzeptable Verträglichkeit aufweisen (siehe Modul 3).

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

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

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

Insgesamt führt die Therapie mit Nivolumab/Relatlimab aufgrund der ausgeprägten Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zVT Nivolumab zu einer bislang nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im betrachteten

Anwendungsgebiet. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Erwachsene und Jugendliche in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** durch Nivolumab/Relatlimab im Vergleich zur zVT Nivolumab.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche mit fortgeschrittenem Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % in Erstlinienbehandlung	Beträchtlich
PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

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 ≥ 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, aufgerufen am 28.04.2026.
3. 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, aufgerufen am 09.03.2026.
4. 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.
5. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22 September 2017; EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party.; 2017. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu, aufgerufen am 17.04.2026.
6. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev. 1, Oncology Working Party.; 2012. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu, aufgerufen am 17.04.2026.
7. Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH et al. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. Cancer 2008; 112(10):2249–57. doi: 10.1002/cncr.23424.

8. FACIT Group. FACT-M Scoring Guidelines (Version 4). Stand: 20. September 2005; 2005. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/fact-m-scoring-downloads>, aufgerufen am 20.05.2026.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib vom 19. April 2018.; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4941/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_TrG.pdf, aufgerufen am 20.05.2026.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) vom 15. August 2019.; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_TrG.pdf, aufgerufen am 20.05.2026.
11. 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 - Vemurafenib vom 6. März 2014; 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf, aufgerufen am 11.05.2026.
12. SAS Institute Inc. SAS/STAT® User's Guide. The MIXED Procedure 2025.12. Stand: 18. Dezember 2025; 2025. Verfügbar unter: https://documentation.sas.com/api/docsets/statug/v_039/content/mixed.pdf?locale=en#nameddest=statug_mixed_syntax14, aufgerufen am 18.05.2026.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, aufgerufen am 09.03.2026.
14. 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.
15. EU-CTR. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma; Sponsor Protocol Number: CA224-047; Registereintrag EUCTR (EudraCT Nummer: 2017-003583-12); 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12, aufgerufen am 27.04.2026.

16. CTIS. A Study of Relatlimab plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants with Advanced Melanoma; Protocol code: CA224-047; Registereintrag CTIS (EUCT Nummer 2024-510913-13-00); 2024. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510913-13-00>, aufgerufen am 27.04.2026.
17. 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.
18. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386(1):24–34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
19. Lipson EJ, Stephen Hodi F, Tawbi H, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L et al. Nivolumab plus relatlimab in advanced melanoma: RELATIVITY-047 4-year update. *Eur J Cancer* 2025; 225:115547. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115547.
20. Regan MM, Ascierto PA, Lipson EJ, Palaia J, Moshyk A, Selvan A et al. Analysis of treatment-free survival of patients with advanced melanoma receiving nivolumab as monotherapy or in combination with relatlimab in RELATIVITY-047. *J Immunother Cancer* 2025; 13(9). doi: 10.1136/jitc-2025-012747.
21. Bristol Myers Squibb. Letter to the Chair of the CHMP regarding the recommendations identified by the CHMP, European Medicines Agency, within Proc. No EMEA/H/C/005481 Opdualag, nivolumab/relatlimab, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; 02 May 2023; 2023.
22. 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.
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, aufgerufen am 18.05.2026.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname		MEDLINE
Suchoberfläche		Pubmed
Datum der Suche		14.04.2026
Zeitsegment		Keine Einschränkung.
Suchfilter		Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.5 - Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies, box 3.a)
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR BMS-936558 [tiab] OR BMS936558 [tiab] OR MDX-1106 [tiab] OR MDX1106 [tiab] OR ONO-4538 [tiab] OR ONO4538 [tiab]	12.599
#2	nivolumab [MeSH]	6.778
#3	#1 OR #2	13.426
#4	relatlimab [tiab] OR BMS-986016 [tiab] OR BMS986016 [tiab] OR ONO-4482 [tiab] OR ONO4482 [tiab]	168
#5	relatlimab [MeSH]	0
#6	#4 OR #5	168
#7	#3 AND #6	143
#8	Opdualag [tiab] OR BMS-986213 [tiab] OR BMS986213 [tiab]	16
#9	#7 OR #8	147
#10	melanoma [MeSH]	118.428
#11	skin neoplasms [MeSH]	218.865
#12	"melanom*" [All Fields]	181.843
#13	skin neoplasms [All Fields]	269.064
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	335.768
#15	#9 AND #14	129
#16	randomized controlled trial [pt]	659.344
#17	controlled clinical trial [pt]	750.177
#18	randomized [tiab]	815.859
#19	placebo [tiab]	276.471
#20	drug therapy [sh]	2.922.539
#21	randomly [tiab]	486.154
#22	trial [tiab]	955.381
#23	groups [tiab]	3.065.950
#24	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	6.718.028
#25	animals [mh] NOT humans [mh]	5.443.616

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	14.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.5 - Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies, box 3.a)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#26	#24 NOT #25	5.907.849
#27	#15 AND #26	90

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	14.04.2026	
Zeitsegment	1974 bis 10. April 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp nivolumab/	55.266
#2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or bms936558 or mdx-1106 or mdx1106 or ono-4538 or ono4538).ti,ab.	29.056
#3	1 or 2	56.729
#4	exp relatlimab/	1.006
#5	(relatlimab or bms-986016 or bms986016 or ono-4482 or ono4482).ti,ab.	518
#6	4 or 5	1.160
#7	3 and 6	1.074
#8	(opdualag or bms-986213 or bms986213).ti,ab.	35
#9	7 or 8	1.077
#10	melanom*.mp.	294.727
#11	exp melanoma/	236.581
#12	exp skin neoplasms/	294.757
#13	skin neoplasms.mp.	2.297
#14	10 or 11 or 12 or 13	519.468
#15	9 and 14	694
#16	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.930.163
#17	15 and 16	150

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	14.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Nivolumab or Opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538 (Word variations have been searched)	3.924
#2	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	1.135
#3	#1 or #2	3.924
#4	Relatlimab or BMS-986016 or ONO-4482 (Word variations have been searched)	163
#5	#3 and #4	161
#6	Opdualag or BMS-986213 (Word variations have been searched)	20
#7	#5 or #6	162
#8	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2.844
#9	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	4.275
#10	melanom* (Word variations have been searched)	7.622
#11	skin neoplasms (Word variations have been searched)	7.238
#12	#8 or #9 or #10 or #11	13.182
#13	#7 and #12	86
#14	#7 and #12 → in Trials	84

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	14.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	melanoma AND (relatlimab OR BMS-986016 OR BMS986016 OR ONO-4482 OR ONO4482 OR opdualag OR BMS-986213 OR BMS986213) [Other terms]
Treffer	50

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	14.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search ^a
Suchstrategie	(Melanom* OR Melanoma) AND (Relatlimab OR bms-986016 OR bms986016 OR (bms 986016) OR ONO-4482 OR ONO4482 OR (ONO 4482) OR Opdualag OR bms-986213 OR bms986213 OR (bms 986213))
Treffer	4
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	14.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	relatlimab, BMS-986016, BMS986016, ONO-4482, ONO4482, opdualag, BMS-986213, BMS986213 [Contain any of these terms]
Treffer	30

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
001	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. NCT01968109 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01968109 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. Clear Me: Interception Trial to Detect and Clear Molecular Residual Disease in Patients With High-risk Melanoma. NCT06319196 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06319196 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Relatlimab in Patients With Active Melanoma Brain Metastases. NCT05704647 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704647 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. Cytokine Microdialysis for Real-Time Immune Monitoring in Glioblastoma Patients Undergoing Checkpoint Blockade. NCT03493932 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03493932 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Nivolumab, BMS-936558 in Combination with Relatlimab, BMS-986016 in Patients with Metastatic Melanoma Naïve to Prior Immunotherapy in the Metastatic Setting. NCT03743766 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03743766 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt; bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, aber nicht kontrollierte Studie (keine RCT).
006	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT04552223 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04552223 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. A Study To Assess the Safety, and Tolerability of Nivolumab + Relatlimab Fixed-Dose Combination (FDC) In Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma Participants In India. NCT07459543 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07459543 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. A Study of Subcutaneous Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination (FDC) in Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT05625399 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05625399 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Whether Participants With Melanoma Prefer Subcutaneous vs Intravenous Administration of Nivolumab and Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combinations. NCT06101134 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06101134 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
010	clinicaltrials.gov. A Study to Assess Safety of Relatlimab With Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma Who Progressed on Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (Anti-PD-1) Treatment. NCT03978611 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03978611 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Interleukin-6 Receptor Inhibitor Sarilumab in Combination With Ipilimumab, Nivolumab and Relatlimab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT05428007 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05428007 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. A Study to Assess Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Alone After Complete Resection of Stage III-IV Melanoma. NCT05002569 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002569 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. NCT02519322 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02519322 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. Pan Tumor Rollover Study. NCT03899155 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899155 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. Hepzato Kit and Opdualag for Metastatic Melanoma and Liver Metastasis. NCT07281924 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07281924 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. A Phase 2 Clinical Trial of Neoadjuvant Relatlimab and Nivolumab in High Risk, Clinical Stage II Cutaneous Melanoma. NCT05418972 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05418972 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. Opdualag vs. Cemiplimab/Fianlimab in Relation to the Immunological Response in Tumor and Peripheral Blood in Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT07223411 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07223411 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Opdualag in Metastatic Uveal Melanoma. NCT05077280 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05077280 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab and Relatlimab in Merkel Cell Carcinoma. NCT06151236 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06151236 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab and Relatlimab in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. NCT06288191 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06288191 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
021	clinicaltrials.gov. Trial of Relatlimab, Nivolumab, and Ipilimumab in Patients With Asymptomatic and Symptomatic Melanoma Brain Metastases. NCT06712927 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06712927 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Anti-PD1 or Combinations for Locoregionally Advanced Melanoma. NCT06295159 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06295159 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Nivolumab w/Ipilimumab or Relatlimab in Surgically Resectable Melanoma Brain Metastases. NCT05704933 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704933 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. A Study With Combinations of Anti-LAG-3 and Anti-PD-1 Antibodies in Adult Participants With Advanced or Metastatic Melanoma (Harmony Head-to-Head). NCT06246916 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06246916 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Memory-Like Natural Killer Cells With Nivolumab and Relatlimab in Advanced or Metastatic Melanoma After Progression on Checkpoint Inhibitors. NCT05629546 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05629546 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. IMC-F106C Regimen Versus Nivolumab Regimens in Previously Untreated Advanced Melanoma (PRISM-MEL-301). NCT06112314 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112314 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. NCT04935229 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04935229 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. A Study of IO102/IO103, Nivolumab, and Relatlimab in People With Melanoma. NCT05912244 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05912244 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. VO and Nivolumab vs Physician's Choice in Advanced Melanoma That Progressed on Anti-PD-1 & Anti-CTLA-4 Drugs [IGNYTE-3]. NCT06264180 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06264180 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. Neo IRENIE (NEOadjuvant Ipilimumab, Relatlimab, Nivolumab Evaluation). NCT06999980 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06999980 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
031	clinicaltrials.gov. A Study Assessing KB707 for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT05970497 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05970497 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. Real-world Outcomes Among Patients With Melanoma Treated With Neoadjuvant Nivolumab+Relatlimab or Nivolumab+Ipilimumab. NCT07091695 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07091695 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. ctDNA-guided Addition of Ipilimumab to Patients Receiving Nivolumab and Relatlimab. NCT07504796 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07504796 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. Phase I/IIa Dose Finding Study of Triplet Regimen of Relatlimab Ipilimumab and Nivolumab in First Line Therapy of Metastatic Melanoma (TRINITY). NCT06683755 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683755 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. SUPRAME-ACTengine® IMA203 vs. Investigator's Choice of Treatment in Previously Treated, Unresectable or Metastatic Cutaneous Melanoma. NCT06743126 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06743126 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. Outcomes of Nivolumab in Combination With Relatlimab in Patients With Advanced Melanoma in the Flatiron Database. NCT07079644 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07079644 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression. NCT03724968 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03724968 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I-IV Melanoma. NCT04697576 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697576 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. PD-1 Antibody Therapy + Infliximab for Metastatic Melanoma. NCT05034536 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034536 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. NCT03645928 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03645928 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. A Study of mRNA-4106 Administered Alone and in Combination With Immune Checkpoint Blockade in Participants With Solid Tumors. NCT06880549 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06880549 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
042	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Impact® as Support to Anti PD1 or Anti PD1 Based Regimen Treatment in Patients With Inoperable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT06880198 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06880198 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. A Trial of LNS8801 With or Without Pembrolizumab in Patients With Refractory Melanoma. NCT06624644 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06624644 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. The Effect of Diet and Exercise on ImmuNotherapy and the Microbiome (EDEN). NCT04866810 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866810 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. IL-17 Blockade to Decrease irAEs (REPLAY). NCT07237594 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07237594 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. Exercise to Boost Response to Checkpoint Blockade Immunotherapy. NCT05358938 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05358938 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. Neutrophil Biomarker Test for Predicting Clinical Benefit From Immunotherapy Based on Flow Cytometry Analysis. NCT07246759 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07246759 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. A Study of BMS-986504 Monotherapy and in Combination With Other Agents in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors With Homozygous MTAP Deletion (MountainTAP-5). NCT07492680 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07492680 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
EU Clinical Trials Register		
050	EU-CTR. A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclo. EUCTR2014-002605-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
051	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab +Relatlimab Fixed-dose Combination v. EUCTR2021-001641-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001641-13 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
052	EU-CTR. A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Relatlimab Administered in Combination with I. EUCTR2019-000132-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
Clinical Trials Information System (CTIS)		
053	CTIS. A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors. 2023-508067-70-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508067-70-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt
054	CTIS. An Open-Label Phase I/II Study of Relatlimab (BMS-986016) with Nivolumab (BMS-936558) in Combination with 5-Azacytidine for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and in Combination with 5-Azacytidine and Venetoclax for Newly Diagnosed, Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Negative for NPM1 and IDH 1/2 Mutations Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy (AARON). 2024-514948-89-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514948-89-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
055	CTIS. A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and non-MSI-H Colon Cancer. 2024-516004-42-01 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516004-42-01 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
056	CTIS. CONGRATS: COMBINATION OF NIVOLUMAB PLUS RELATLIMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC SOFT-TISSUE SARCOMA: A PROOF-OF-CONCEPT RANDOMIZED PHASE II STUDY. 2023-509495-42-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509495-42-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
057	CTIS. A Phase 1/2 Study of BMS-986482 as Monotherapy or Combination Therapy in Participants with Advanced Solid Tumors. 2024-516602-28-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516602-28-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
058	CTIS. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of Relatlimab Plus Nivolumab in Pediatric and Young Adult Participants with Recurrent or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. 2023-503715-14-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503715-14-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
059	CTIS. A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Relatlimab in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma who are Naïve to IO Therapy but Progressed on Tyrosine Kinase Inhibitors (RELATIVITY-073). 2023-503519-13-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503519-13-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
060	CTIS. A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination with Immuno-Oncology Agents in Subjects with Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors. 2023-510061-10-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510061-10-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
061	CTIS. A phase 2 trial in stage II-IIIa urothelial cancer randomizing pre-operative nivolumab with or without relatlimab - TURANDORELA. 2023-507460-39-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507460-39-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
062	CTIS. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage III-IV Melanoma. 2023-507688-20-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507688-20-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
063	CTIS. Pre-operative phase II trial for breast cancer with nivolumab in combination with novel IO (BELLINI trial). 2024-515080-54-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515080-54-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
064	CTIS. A Phase 2 Open-label, Two-cohort Study to Evaluate Patient Preference for nivolumab + relatlimab Fixed-dose Combination Subcutaneous versus nivolumab + relatlimab Fixed-dose Combination Intravenous and nivolumab Subcutaneous versus nivolumab Intravenous in Participants with Melanoma. 2023-504515-33-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504515-33-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
065	CTIS. Neoadjuvant nivolumab combination treatment in resectable non-small cell lung cancer patients: Defining optimal combinations and determinants of immunological response (NEOpredict-Lung). 2024-513074-22-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513074-22-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
066	CTIS. A Phase 1/2 Study of Relatlimab (anti-LAG-3 Monoclonal Antibody) Administered in Combination with Both Nivolumab (anti-PD-1 Monoclonal Antibody) and BMS-986205 (IDO1 inhibitor) or in Combination with Both Nivolumab and Ipilimumab (anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody) in Advanced Malignant Tumors. 2023-508207-21-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508207-21-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
067	CTIS. A Phase 2 Randomized Study of Relatlimab plus Nivolumab in Combination with Chemotherapy vs. Nivolumab in Combination with Chemotherapy as First Line Treatment for Participants with Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2023-508372-10-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508372-10-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
068	CTIS. A Phase 1/2, Safety Confirmation, Placebo-controlled, Randomized Study of Nivolumab in Combination with Relatlimab and Bevacizumab in Treatment-naïve Advanced/Metastatic Hepatocellular Carcinoma (RELATIVITY-106). 2024-510649-33-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510649-33-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
069	CTIS. A Phase 3, Randomized, Open-label, Study of Subcutaneous Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination versus Intravenous Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. 2022-500967-11-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500967-11-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
070	CTIS. A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Relatlimab-nivolumab Fixeddose Combination Versus Regorafenib or Trifluridine + Tipiracil (TAS-102) for Participants with Later-lines of Metastatic Colorectal Cancer. 2023-503797-21-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503797-21-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
071	CTIS. A Phase 3, Randomized, open-label Study of Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination with Chemotherapy Versus Pembrolizumab with Chemotherapy as First-line Treatment for Participants with Non-squamous (NSQ), Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer and with Tumor Cell PD-L1 expression $\geq 1\%$. 2024-513682-40-01 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513682-40-01 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
072	CTIS. Phase II Study of Nivolumab (Group 1) and Nivolumab plus Relatlimab (Group 2) in Patients with Locally Advanced/ Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin. 2024-513637-20-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513637-20-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
073	CTIS. Prospective, randomized, neoadjuvant phase II study with combination immuno-oncology in primary clear cell renal cell cancer at risk for recurrence or distant metastases (NESCIO-trial; M21NSC; CA209-6DJ). 2024-515514-40-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515514-40-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
074	CTIS. A prospective, multicenter, open-label, randomized, actively controlled, parallel-group Phase 3 clinical trial to evaluate efficacy, safety, and tolerability of IMA203 versus investigator's choice of treatment in patients with previously treated, unresectable or metastatic cutaneous melanoma (ACTengine® IMA203-301). 2024-517062-42-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517062-42-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
075	CTIS. MULTICENTER, SEEKING SIGNAL, RANDOMISED, OPEN-LABEL PHASE II OF RELATLIMAB AND NIVOLUMAB VS NIVOLUMAB ALONE IN LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCERS. 2024-514032-25-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514032-25-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
076	CTIS. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition and novel IO combinations in early-stage colon cancer - the NICHE trial. 2024-513314-35-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513314-35-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
077	CTIS. A Phase II, Multi-centre, Open label, Randomised Study to Evaluate the Anti-tumour Activity of Roginolisib (IOA-244) in Patients with Advanced/Metastatic Ocular/Uveal Melanoma. 2024-514333-37-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514333-37-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
078	CTIS. A phase IB clinical trial on neoadjuvant and intraoperative intracranial administration of triple immune checkpoint blockade plus myeloid dendritic cells in patients with recurrent high-grade glioma. 2024-517842-33-01 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517842-33-01 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
079	CTIS. Immune-Related Rheumatological and neurological Adverse Events study (IRRAE study). 2024-516631-27-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516631-27-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
080	CTIS. A Randomized, Controlled, Multicenter, Phase 3 Clinical Study Comparing Vusolimogene Oderparepvec in Combination with Nivolumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients with Advanced Melanoma That Has Progressed on an Anti-PD-1 and an Anti-CTLA-4 Containing Treatment Regimen [IGNYTE-3]. 2023-508612-29-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508612-29-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A2, Intervention nicht erfüllt
081	CTIS. Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. 2023-506914-32-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506914-32-00 . Aufgerufen am: 14.04.2026.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-51 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-51 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RELATIVITY-047

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab/Relatlimab (Fixdosiskombination von Nivolumab und Relatlimab im Verhältnis 3:1) gegenüber Nivolumab. Die Studienpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Die Erkrankung musste durch CT oder MRT entsprechend den Kriterien nach RECIST 1.1 nachweisbar sein und histologisch nach den AJCC-Kriterien der 8. Auflage bestätigt werden. Die Studie begann mit einem Phase-2-Teil und wurde aufgrund des positiven Ergebnisses in diesem Teil wie geplant mit einem Phase-3-Teil fortgesetzt. Das primäre Studienziel war der Vergleich des Progressionsfreien Überlebens (PFS) mit Nivolumab/Relatlimab gegenüber Nivolumab-Monotherapie (beide Phasen). Sekundäre Studienziele waren der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) und der objektiven Ansprechrates (ORR) mit Nivolumab/Relatlimab gegenüber Nivolumab-Monotherapie und die Bewertung der Sicherheit (beide Phasen). Weitere sekundäre Studienziele des Phase-2-Teils waren der Vergleich der Dauer des Ansprechens (DOR), OS- und PFS-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Raten in allen randomisierten Patient:innen und/oder präspezifizierten Teilpopulationen mit verschiedenen LAG-3- und PD-L1-Trennpunkten mit Nivolumab/Relatlimab gegenüber Nivolumab-Monotherapie. <u>Hypothese:</u> Die Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab verbessert das PFS im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie bei Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase 2/3 (seamless Design). Geplantes Design: Die Studie wurde als Phase-2-Studie begonnen, an die nahtlos – ohne Änderungen am Design, den Einschlusskriterien, der Behandlung/Dosierung oder anderen Protokollvorgaben – ein zusätzlicher Phase-3-Abschnitt angeschlossen werden konnte. Für diesen Fall war eine gemeinsame Auswertung der Studienabschnitte vorgesehen. Der initiale Phase-2-Abschnitt der Studie umfasste die geplante Randomisierung von mindestens 400 Patient:innen mit einer anschließenden Rekrutierungspause zum Erreichen einer hinreichenden Nachbeobachtungsdauer (mindestens 12 Wochen nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden oder bis zum Auftreten von 150 PFS-Ereignissen). Anschließend war eine Futility-Interimsanalyse des PFS durch ein unabhängiges externes DMC vorgesehen, um unter Verwendung eines präspezifizierten Schwellenwerts zu entscheiden, ob die Studie in die Phase 3 übergehen oder als Phase-2-Studie zu Ende geführt werden sollte. Der Phase-3-Abschnitt der Studie umfasste die geplante Randomisierung von etwa 300 weiteren Patient:innen, mit dem Ziel, in der Studie insgesamt eine Fallzahl von 700 Patient:innen zu erreichen. Teilnehmende wurden im Verhältnis 1:1 dem Behandlungsarm (kurz: Nivo/Rela-Arm) oder dem Kontrollarm (kurz: Nivo-Arm) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), LAG-3-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), BRAF-Mutationsstatus (V600-Mutation vs. V600-Wildtyp) und AJCC-Stadium (M0/M1any[0] vs. M1any[1]).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Parallele Behandlungsarme</u> <i>Interventionsarm:</i> Nivolumab/Relatlimab <i>Kontrollarm:</i> Nivolumab
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Mit Stand 16.04.2025 lag das Studienprotokoll in der überarbeiteten Version 05 mit 5 eingearbeiteten globalen sowie 2 EU-spezifischen Amendments und 10 eingearbeiteten globalen sowie 2 EU-spezifischen Administrative Letters vor. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden aufgeführt. <u>Überarbeitetes Protokoll 01 vom 15.08.2018</u> Das primäre Studienziel der Phase 2 wurde von ORR auf PFS geändert. Die Interimsanalyse wurde aktualisiert und das Verfahren angepasst, um alle 400 Patient:innen der Phase 2 einzubeziehen. Aktualisierung der IO-spezifischen Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement und Ergänzung eines IO-spezifischen Algorithmus für Myokarditis. <u>Administrative Letter 04 vom 05.09.2018</u> Aktualisierung der CTCAE-Version von 4 auf 5. <u>Überarbeitetes Protokoll 02 vom 22.02.2019</u> Klarstellungen zum Zeitplan der Studienaktivitäten. <u>Amendment 03 vom 23.11.2020</u> Die Reihenfolge der hierarchischen Testung für die sekundären Endpunkte der Phase 3 wurde überarbeitet (1. OS 2. ORR). Ergänzung von 2 Interimsanalysen für OS. Überarbeitung der Kriterien zu Verzögerung, Wiederaufnahme und Abbruch der Behandlung zur Angleichung an CTCAE Version 5. <u>Amendment 04 vom 05.01.2024</u> Konsolidierung der länderspezifischen Protokoll-Amendments mit dem globalen Studienprotokoll. <u>Amendment 05 vom 16.04.2025</u> Anpassung der Studiendauer (Follow-Up für OS) von 5 auf 10 Jahre. Anpassungen am Zeitplan der Studienaktivitäten (u. a. Beendigung der PRO-Erhebungen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> ▪ Jugendliche und Erwachsene ≥ 12 Jahre ▪ ECOG-Performance-Status ≤ 1 oder für Minderjährige (12-17 Jahre) Lansky Performance Score $\geq 80\%$ ▪ Patient:innen mit histologisch bestätigtem Melanom im Stadium III (nicht resezierbar) oder im Stadium IV (metastasiert) nach AJCC 8. Auflage ▪ Die Patient:innen durften noch keine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Folgende vorangegangene (neo-)adjuvante Melanomtherapien waren zulässig, wenn alle damit verbundenen unerwünschten Ereignisse entweder zum Ausgangswert zurückgekehrt waren oder sich stabilisiert hatten: ○ Anti-PD-1- oder Anti-CTLA-4-Therapie (mindestens 6 Monate zwischen der letzten Dosis und dem Datum des Wiederauftretens) ○ Interferon-Therapie (letzte Dosis mindestens 6 Wochen vor Randomisierung) ○ BRAF- oder MEK-Inhibitor-haltige adjuvante Therapieschemata (mindestens 6 Monate zwischen der letzten Dosis und dem Zeitpunkt des Wiederauftretens) ▪ Vorherige palliative Radiotherapie musste mindestens 2 Wochen vor Randomisierung beendet worden sein. ▪ Die Erkrankung musste nach RECIST 1.1 mittels CT oder MRT messbar sein. ▪ Vorliegen von Tumorgewebeproben zur Bestimmung verschiedener Biomarker ▪ Eindeutig klassifizierter PD-L1- und LAG-3-Status ▪ Bekannter BRAF-Mutationsstatus oder Einwilligung zur BRAF-Mutationsstatus-Testung während des Screening Zeitraums ▪ Definierte Grenzen für bestimmte Laborparameter <u>Ausschlusskriterien</u> ▪ Aktive Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen ▪ Patient:innen mit Aderhautmelanom ▪ Vorangegangene Therapie mit Antikörpern, die die T-Zell-Regulierung beeinflussen (Ausnahme: (neo-)adjuvante Therapie des Melanoms) ▪ Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen mit bestimmten Ausnahmen ▪ Patient:innen mit Myokarditis ▪ Maligne Vorerkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre, ausgenommen geheilte lokale Krebserkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmten Begleitmedikationen, positive Tests hinsichtlich Hepatitis-B/C, HIV, Schwangerschaft und bestimmten Laborkriterien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: BMS Multizentrische Studie an 114 Studienzentren in 25 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Mexiko, Neuseeland, Norwegen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	<u>Prüfintervention:</u> <u>Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg</u> Nivolumab 480 mg und Relatlimab 160 mg (als Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg) alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes 4-wöchentlichen Zyklus), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde <u>Jugendliche < 40 kg</u> Nivolumab 6 mg/kg und Relatlimab 2 mg/kg (als Fixdosiskombination Nivolumab 240 mg/Relatlimab 80 mg) alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes 4-wöchentlichen Zyklus), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde Berechnung auf Grundlage des beim Screening ermittelten Körpergewichts <u>Kontrollintervention:</u> <u>Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg</u> Nivolumab 480 mg i.v. alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes 4-wöchentlichen Zyklus), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde <u>Jugendliche < 40 kg</u> Nivolumab 6 mg/kg i.v. alle 4 Wochen (d. h. an Tag 1 jedes 4-wöchentlichen Zyklus), jeweils als kontinuierliche i.v. Infusion über 1 Stunde Berechnung auf Grundlage des beim Screening ermittelten Körpergewichts

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Keine routinemäßige Prämedikation Eine Reduktion der Dosis war in keinem der beiden Behandlungsarme zulässig. Die Gabe der Studienmedikation sollte bei Auftreten therapiebedingter UE verzögert werden (spezifische Kriterien für die Verzögerung, die Wiederaufnahme und den Abbruch der Behandlung wurden im Protokoll festgelegt). Darüber hinaus konnte die Gabe der Studienmedikation grundsätzlich bei allen UE, Laboranomalien oder Erkrankungen verzögert werden, bei denen dies nach Einschätzung der Prüffärzt:in geboten war. Bei UE, die eine Unterbrechung der Behandlung von > 8 Wochen (seit der letzten vorherigen Gabe der Studienmedikation) erforderten, sollte die Behandlung abgebrochen werden (Ausnahmen im Protokoll definiert). Behandlungsdauer: Bis zum Krankheitsprogress, nicht akzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung oder Ende der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patient:innen, die die Studienmedikation tolerierten und weiterhin einen klinischen Nutzen aufwiesen, war eine Fortsetzung der Therapie über den initialen von der Prüffärzt:in festgestellten Progress hinaus gestattet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte:</u> ▪ PFS gemäß BICR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> ▪ OS ▪ ORR gemäß BICR PFS wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datum des ersten durch BICR bestätigten Krankheitsprogresses oder bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, was zuerst eintrat. Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 gemäß BICR mittels CT oder MRT erfolgten gemäß Protokoll im Screening sowie 12 Wochen nach Randomisierung und danach alle 8 Wochen bzw. ab Woche 52 alle 12 Wochen. OS war definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Die Auswertung des OS erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die bis zum Datenschnitt keinen dokumentierten Todeszeitpunkt aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen mit bestätigtem Ansprechen von Randomisierung bis zum ersten durch BICR bestätigten Krankheitsprogress oder dem Beginn einer Folgetherapie gegen den Krebs, je nachdem, was zuerst eintrat.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit überarbeitetem Protokoll 01 vom 15.08.2018 wurde das primäre Ziel der Phase 2 von ORR auf PFS geändert. Mit überarbeitetem Protokoll 02 vom 22.02.2019 wurde PFS2 als explorativer Endpunkt hinzugefügt. Mit überarbeitetem Protokoll 03 vom 23.11.2020 wurden das therapiefreie Intervall (TFI) und die Bewertung des FACT-GP5-Items als explorative Endpunkte hinzugefügt. Die statistische Testhierarchie der sekundären Endpunkte OS und ORR wurde geändert, da das OS für die Bewertung des klinischen Nutzens im Bereich des Melanoms als relevanterer Endpunkt angesehen wird.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie RELATIVITY-047 wurde für Phase 2 und Phase 3 vorab eine Fallzahlschätzung basierend auf dem primären Endpunkt PFS durchgeführt. Die geschätzte benötigte Fallzahl für die Phase-2-Studie betrug etwa 400 Patient:innen. Die Fallzahl für die Phase-3-Studie betrug 700 Patient:innen, die sich aus der Phase-2-Population und weiteren 300 Patient:innen zusammensetzten. Das zweiseitige Gesamt-Alpha für die Phase-3-Studie beträgt 0,049 für das PFS (0,05 abzüglich eines administrativen Alpha-Abschlags von 0,001 für die Futility-Interimsanalyse). Die Gesamtzahl der erforderlichen Ereignisse wurde entsprechend den Ergebnissen der Studie CA209-067 mittels einer Simulation basierend auf einem medianen PFS von 6,9 Monaten für die Nivolumab-Monotherapie und 11,8 Monaten für Nivolumab/Relatlimab bestimmt. Hierbei wurde angenommen, dass der Anteil der Patient:innen mit einem dauerhaften Ansprechen bei 30 % (Nivolumab) bzw. bei 40 % (Nivolumab/Relatlimab) liegt. Hieraus wurde eine erforderliche Mindestzahl von 365 PFS-Ereignissen bestimmt, um mit einer Power von ca. 85 % ein HR von 0,73 nachweisen zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Interimsanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalysen</u> Es wurden eine Futility-Interimsanalyse für das PFS und 2 Interimsanalysen für OS geplant. Die Durchführung der Futility-Interimsanalyse für PFS war nach Randomisierung aller ca. 400 Patient:innen in der Phase 2 und Erreichen einer hinreichenden Nachbeobachtungsdauer geplant (mindestens 12 Wochen nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden oder Auftreten von 150 PFS-Ereignissen). Die Analyse diente zur Entscheidung, ob die Studie in die Phase 3

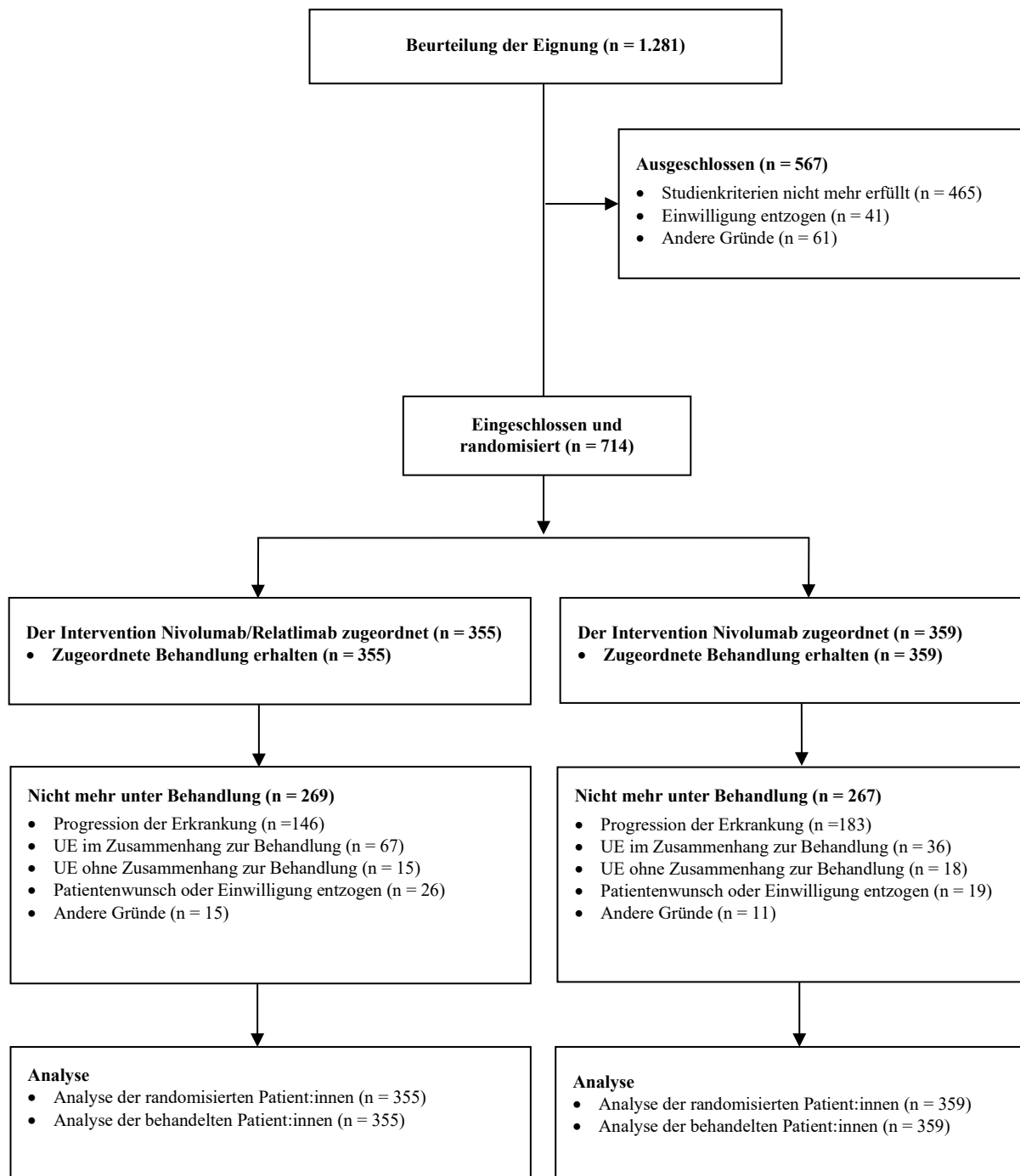
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		übergehen oder als Phase-2-Studie zu Ende geführt werden sollte. Die Durchführung der ersten Interimsanalyse des OS war zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse vorgesehen, also nach Erreichen der 365 erforderlichen PFS-Ereignisse. Die zweite Interimsanalyse des OS sollte durchgeführt werden, wenn 90 % der für die finale Analyse erforderlichen Todesfälle beobachtet worden waren (270 von 300 Todesfällen). Diese Analyse wurde nicht durchgeführt, da nach Erreichen von 270 Todesfällen während der Vorbereitung des Datenbankschlusses so viele weitere Todesfälle in der Datenbank erfasst wurden, dass die für die finale OS-Analyse vorgesehene Zahl von 300 Todesfällen nahezu erreicht war (297 von 300 Todesfällen). Der SAP wurde daher angepasst: Die zweite Interimsanalyse des OS wurde gestrichen und stattdessen direkt die finale OS-Analyse durchgeführt. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Für den Fall, dass die Futility-Interimsanalyse zum PFS nicht positiv ausfiel, sollte der Phase-3-Teil der Studie nicht durchgeführt und die Studie nach Abschluss der Phase 2 beendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungsplan
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Teilnehmende wurden im Verhältnis 1:1 dem Behandlungsarm Nivolumab/Relatlimab oder dem Kontrollarm Nivolumab zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), LAG-3-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), BRAF-Mutationsstatus (V600-Mutation vs. V600-Wildtyp) und AJCC-Stadium (M0/M1any[0] vs. M1any[1]).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Erteilung der Einwilligungserklärung für Patient:innen im IRT erfolgte die Zuweisung einer Nummer und die stratifizierte Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt,	Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch die Prüffärzt:innen festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IRT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) vollständig verblindet b) vollständig verblindet, mit einem nicht verblindeten Ansprechpartner pro Studienzentrum c) vollständig verblindet (inkl. der Bewertungen nach BICR) Um das Verzerrungspotential weiter zu minimieren, wurden die Patient:innen und die Mitarbeiter:innen an den Studienzentren gegenüber den Ergebnissen der PD-L1- und LAG-3-Analyse verblindet. Jedes Prüfzentrum musste einen unverblindeten Studienbeauftragten benennen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Voraussetzung für den Beginn des Phase-3-Abschnitts der Studie war das Erreichen eines HR von $\leq 0,8$ bei der Futility-Interimsanalyse des PFS. Die Testung der primären und sekundären Endpunkte in der Phase 3 erfolgte hierarchisch. Sofern die PFS-Analyse ein signifikantes Ergebnis zeigte, konnten die sekundären Endpunkte in der Reihenfolge OS gefolgt von ORR getestet werden. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Endpunkte PFS und OS erfolgte mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test. Die HR wurden mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm als einziger Kovariate berechnet. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunkts ORR gemäß BICR erfolgte mittels zweiseitigem stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die Stratifizierung sollte anhand der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung erfolgen (siehe Item 8b). Im Falle von weniger als 10 Patient:innen oder zu geringen Ereigniszahlen in mindestens einem Stratum waren nacheinander Stratifikationsfaktoren aus dem Modell zu entfernen, bis Konvergenz erreicht wurde. Dies sollte in der folgenden Reihenfolge erfolgen: (1) PD-L1-Expression und (2) der Stratifikationsfaktor mit der geringsten Patientenzahl in einer Kategorie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für OS, PFS und ORR wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale geplant: ▪ LAG-3-Expression gemäß IRT ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) ▪ LAG-3-Expression gemäß IRT ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$) ▪ PD-L1-Expression gemäß IRT bzw. LabCorp LA ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$/nicht quantifizierbar) ▪ PD-L1-Expression gemäß IRT bzw. LabCorp LA ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$/nicht quantifizierbar) ▪ PD-L1-Expression gemäß IRT bzw. LabCorp LA ($\geq 10\%$ vs. $< 10\%$/nicht quantifizierbar) ▪ Interaktion von LAG-3- und PD-L1-Expression ▪ BRAF-Mutationsstatus gemäß IRT ▪ AJCC-Stadium gemäß IRT ▪ TNM-Metastasen-Status ▪ Krankheitsstadium ▪ Histologischer Typ ▪ LDH-Serumspiegel ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN) ▪ LDH-Serumspiegel ($\leq 2 * \text{ULN}$ vs. $> 2 * \text{ULN}$) ▪ Hirnmetastasen ▪ Tumorlast gemäß BICR ▪ ECOG-Performance-Status ▪ Raucherstatus ▪ Altersgruppe (≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) ▪ Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) ▪ Geschlecht ▪ Abstammung ▪ Region Für UE und Arzneimittelnebenwirkungen wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale geplant: ▪ Geschlecht ▪ Abstammung ▪ Alter ▪ Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) Nivolumab/Relatlimab: N = 355 Nivolumab: N = 359 b) Nivolumab/Relatlimab: N = 355 Nivolumab: N = 359 c) Nivolumab/Relatlimab: N = 355 Nivolumab: N = 359

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: April 2018 Studienende: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend
a: nach CONSORT 2010. AJCC = American Joint Committee on Cancer; BICR = Verblindete, unabhängige zentrale Prüfung (Blinded Independent Central Review); BMS = Bristol Myers Squibb; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; CT = Computertomographie; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4 = Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4); DMC = Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = Europäische Union; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; HR = Hazard Ratio; i.v. = Intravenös; IO = Immunonkologikum; IRT = Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); kg = Kilogramm; LAG-3 = Lymphocyte-activation gene 3, LDH = Laktatdehydrogenase; M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen; MEK = Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; mg = Milligramm; MRT = Magnetresonanztomographie; Nivo = Nivolumab; ORR = Objektive Ansprechrare (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PFS2 = PFS nach Folgebehandlung; PRO = Patient Reported Outcomes; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; Rela = Relatlimab; SAP = Statistischer Analyseplan; TFI = Behandlungsfreies Intervall (Treatment-Free Interval); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = Versus		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



UE = Unerwünschtes Ereignis

Abbildung 6: Flow-Chart der Studie RELATIVITY-047 basierend auf der finalen OS-Analyse (Datenbankschluss 10/2021)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RELATIVITY-047

Studie: RELATIVITY-047**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienberichte für die Studie RELATIVITY-047	–
Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (s. Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G)	–

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie RELATIVITY-047 handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Phase-2/3-Studie mit 2 Behandlungsarmen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung der teilnehmenden Studienzentren und Patient:innen wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Die Auswirkungen dieser Entblindung auf das Verzerrungspotenzial werden auf Endpunktebene dargestellt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Die unverzerrte Erhebung des Endpunkts OS wird hierdurch nicht beeinträchtigt, da dieser Endpunkt auf objektiv und eindeutig feststellbaren Ereignissen beruht. Für die zusätzlich dargestellten Endpunkte PFS und Ansprechen ergeben sich durch die Entblindung der Studienzentren und Patient:innen ebenfalls keine relevanten Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial, da diese Endpunkte weiterhin auf einer verblindeten, unabhängigen Bewertung (BICR) basieren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Die unverzerrte Erhebung des Endpunkts OS wird hierdurch nicht beeinträchtigt, da dieser Endpunkt auf objektiv und eindeutig feststellbaren Ereignissen beruht. Für die zusätzlich dargestellten Endpunkte PFS und Ansprechen ergeben sich durch die Entblindung der Studienzentren und Patient:innen ebenfalls keine relevanten Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial, da diese Endpunkte weiterhin auf einer verblindeten, unabhängigen Bewertung (BICR) basieren. Die Analyse des OS wie auch Zusatzanalysen zum PFS und Ansprechen erfolgten in Übereinstimmung mit dem ITT-Prinzip unter Berücksichtigung aller randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 %. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nachfolgenden Bewertungen der Patient:innen hierdurch beeinflusst wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nachfolgenden Bewertungen der Patient:innen hierdurch beeinflusst wurden. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument. Bei der Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Bewertung der EQ-5D-VAS vorhanden war. In die entsprechende Analyse gingen demnach mehr als 90 % der Patient:innen ein. Die Erhebung des EQ-5D-Fragebogens war ursprünglich im gesamten Studienzeitraum bis zum Tod vorgesehen, wurde jedoch mit dem Protokollamendment 05 vom 16.04.2025 für alle Patient:innen beendet. Da zu diesem Zeitpunkt seit Randomisierung der letzten teilnehmenden Person bereits über 4 Jahre vergangen waren, wird hierin keine problematische Verkürzung des Beobachtungszeitraums gesehen. Die mediane Beobachtungsdauer von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung der EQ-5D-VAS lag im Nivo/Rela-Arm bei 26,2 Monaten und im Nivo-Arm bei 14,8 Monaten (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G). Die Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens (berechnet als Anteil auswertbarer Patient:innen bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patient:innen) lag über beide Behandlungsarme hinweg zu allen Erhebungszeitpunkten mit mindestens 10 erwarteten Patient:innen pro Behandlungsarm während der Behandlungsphase durchgängig über 70 % und während der Nachbeobachtungsphase sowie der Überlebens-Follow-Up-Phase bei 50 – 70 % (siehe Anhang 4-G). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts aufgrund der Entblindung der Patient:innen nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität gemäß FACT-M**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nachfolgenden Bewertungen der Patient:innen hierdurch beeinflusst wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Beobachtungszeitraum für den FACT-M-Fragebogen ist gegenüber dem gesamten Studienzeitraum systematisch verkürzt, da die Erhebung des Fragebogens maximal bis zur zweiten FU-Visite vorgesehen war, d. h. bis etwa 100 Tage nach letzter Dosis (mit Ausnahme der Melanom-Skala, deren Erhebung auch im Überlebens-Follow-up geplant war). Die mediane Beobachtungsdauer von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des FACT-M-Fragebogens lag im Nivo/Rela-Arm bei 12,2 Monaten und im Nivo-Arm bei 8,4 Monaten (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nachfolgenden Bewertungen der Patient:innen hierdurch beeinflusst wurden. Der FACT-M ist ein validiertes Instrument. Bei den Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Lebensqualität gemäß FACT-M wurden alle randomisierten Patient:innen der Teilpopulation mit PD-L1 < 1 % berücksichtigt, für die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Bewertung der betrachteten Skala vorhanden war. In die entsprechenden Analysen gingen demnach bei den verschiedenen Skalen rund 90 % der Patient:innen ein. Der Beobachtungszeitraum für den FACT-M-Fragebogen ist gegenüber dem gesamten Studienzeitraum systematisch verkürzt, da die Erhebung des Fragebogens maximal bis zur zweiten FU-Visite vorgesehen war, d. h. bis etwa 100 Tage nach letzter Dosis (mit Ausnahme der Melanom-Skala, deren Erhebung auch im Überlebens-FU geplant war). Die mediane Beobachtungsdauer von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des FACT-M-Fragebogens lag im Nivo/Rela-Arm bei 12,2 Monaten und im Nivo-Arm bei 8,4 Monaten (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G). Die Rücklaufquote des FACT-M-Fragebogens (berechnet als Anteil auswertbarer Patient:innen bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patient:innen) lag über beide

Behandlungsarme hinweg zu allen Erhebungszeitpunkten mit mindestens 10 erwarteten Patient:innen pro Behandlungsarm während der Behandlungsphase durchgängig über 70 % und bei den beiden Visiten in der Nachbeobachtungsphase bei 68 % bzw. 56 % (siehe Anhang 4-G). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts vor allem aufgrund der systematisch verkürzten Beobachtungsdauer als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die nachfolgende Erfassung und Kategorisierung der UE hatte, wenngleich dies für schwere und schwerwiegende UE aufgrund der objektiven Kriterien für diese Ereignisse als unwahrscheinlich betrachtet wird.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Beobachtungszeitraum für UE ist gegenüber dem gesamten Studienzeitraum systematisch verkürzt, da die Angaben zu UE auf dem Behandlungszeitraum von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation zzgl. einer geplanten Nachbeobachtung von 100 Tagen basieren. Die mediane Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungsarmen in geringem Umfang (Nivo/Rela-Arm vs. Nivo-Arm: 8,0 vs. 8,3 Monate) (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Verblindung wurde nach Abschluss der präspezifizierten konfirmatorischen Analysen im März 2022 aufgehoben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die nachfolgende Erfassung und Kategorisierung der UE hatte, wenngleich dies für schwere und schwerwiegende UE aufgrund der objektiven Kriterien für diese Ereignisse als unwahrscheinlich betrachtet wird. Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der Safety-Population innerhalb der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 < 1 % durchgeführt; diese umfasst alle randomisierten Patient:innen dieser Teilpopulation, da in der vorliegenden Studie alle randomisierten Patient:innen die Therapie mit der Studienmedikation begannen. Der Beobachtungszeitraum für UE ist gegenüber dem gesamten Studienzeitraum systematisch verkürzt, da die Angaben zu UE auf dem Behandlungszeitraum von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation zzgl. einer geplanten Nachbeobachtung von 100 Tagen basieren. Die mediane Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungsarmen in geringem Umfang (Nivo/Rela-Arm vs. Nivo-Arm: 8,0 vs. 8,3 Monate) (siehe Darstellung der Beobachtungsdauer in Anhang 4-G). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts vor allem aufgrund der systematisch verkürzten Beobachtungsdauer als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
