Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. September 2026

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Nivolumab in Kombination mit Relatlimab

(Melanom, PD-L1-Expression <1 %, fortgeschritten, Erstlinie, ≥ 12 Jahre)

veröffentlicht am 1. September 2026

Vorgangsnummer *2026-06-01-D-1347*

IQWiG Bericht Nr. 2315

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Relatlimab (Opdualag®)
4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
4. 2. Studien
4. 3. Endpunkte
4. 3. 1. Mortalität
4. 3. 2. Morbidität
4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome
4. 3. 3. Nebenwirkungen
4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Zusatznutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung der Fixkombination Nivolumab / Relatlimab (Opdualag) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim fortgeschrittenen Melanom. Nivolumab / Relatlimab ist für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression <1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren indiziert. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Nivolumab / Ipilimumab

Sub-gruppen	ZVT	pU		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subgruppen	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit
-	alle - Nivolumab - Pembrolizumab - Nivolumab / Ipilimumab BRAF V600E - Cobimetinib / Vemurafenib - Dabrafenib / Trametinib - Encorafenib / Binimetinib	beträchtlich	Hinweis -	Erwachsene	gering	Anhaltspunkt
				Jugendliche ab 12 Jahren	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Standard.
- Grundsätzlich ist eine Zulassung aufgrund des alleinigen Merkmals PD-L1-Expression <1% infrage zu stellen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase II/III-Studie RELATIVITY-047 zum Vergleich von Nivolumab / Relatlimab vs Nivolumab. Aufgenommen in die Studie wurden Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem Melanom im Alter ab 12 Jahren. Die Zulassung durch die FDA für die gesamte Indikation erfolgte im März 2022. Die für die EMA zulassungsrelevante Population umfasste 388 der 714 Pat. von RELATIVITY-047.
- Hier führte Nivolumab / Relatlimab gegenüber Nivolumab zur Steigerung der Ansprechraten, zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch die Hinzunahme von Relatlimab gering gesteigert. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 24,1%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab / Relatlimab aus der Studie RELATIVITY-047 den Grad 4 (Skala 1 – 5).
- Die im Bericht des IQWiG vorgeschlagene Subpopulationsbildung für Jugendliche ist biologisch und auch aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl nicht sinnvoll.

Die Therapie in der Erstlinienbehandlung von Pat.mit fortgeschrittenem Melanom und PD-L1-Expression <1% wird durch die Kombination von Nivolumab mit Relatlimab um eine hochwirksame Option erweitert.

2. Einleitung

m Jahr 2023 erkrankten in Deutschland rund 27.430 Personen am malignen Melanom der Haut, darunter etwa gleich viele Frauen wie Männer [1]. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen lag bei 64 Jahren, der Männer bei 69 Jahren. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten von Frauen und Männern waren um das Jahr 2008 sprunghaft angestiegen, wahrscheinlich Folge des im Juli 2008 in Deutschland eingeführten Hautkrebsscreenings. Seit 2012 ist die Erkrankungsrate bei Frauen leicht rückläufig und bei Männern etwa konstant geblieben. Die Sterberaten haben sich im betrachteten Zeitraum bei beiden Geschlechtern kaum verändert.

3. Stand des Wissens

Die Prognose von Pat. mit Melanom ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung und von biologischen Risikofaktoren abhängig. Sie hat sich im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie der gezielten BRAF- und MEK-Inhibitoren signifikant verbessert. Diese Konzepte wurden inzwischen konsequent auch in die adjuvante Therapie eingeführt. Die S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge wird derzeit aktualisiert, geplante Fertigstellung ist Ende 2026 [2].

Beim fortgeschrittenen, nicht resektablen Melanom bestehen diese Therapieoptionen [2-4]:

- Alle
    - Immuncheckpoint-Inhibitoren (alphabetische Reihenfolge)
        - Nivolumab
        - Nivolumab / Ipilimumab
        - Pembrolizumab
- BRAF V600E
    - BRAF- und MEK-Inhibitoren (alphabetische Reihenfolge)
        - Dabrafenib / Trametinib
        - Encorafenib / Binimetinib
        - Vemurafenib / Cobimetinib

Nivolumab ist ein Anti-PD-1-, Relatlimab ein Anti-LAG-3-Antikörper. Relatlimab ist der erste, zugelassene Wirkstoff in dieser Substanzklasse. LAG-3 ist auf der Oberfläche von T-Zellen und von anderen Immunzellen exprimiert. Natürliche Liganden sind der Major Histocompatibility Complex II (MHC-II) und andere wie das Fibrinogen-Like Protein 1 (FGL1).

Die Therapie erfolgt in einer Fixkombination von Nivolumab 480 mg und Relatlimab 160 mg intravenös, alle 4 Wochen bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Nivolumab / Ipilimumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Melanom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜLZ[5] (HR[4])

RELATIVITY-047 [5, 6], Dossier	**fortgeschritten (nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, alle**	**Nivolumab**	**Nivolumab / Relatlimab**	**714**	**33,7 vs 43,7[6]**	**4,6 vs 10,2 0,79[7] (0,66 – 0,95)**	**34,1 vs 51,0 0,80 (0,66–0,99)**
	PD-L1 <1%	**Nivolumab**	**Nivolumab / Relatlimab**	**388**	**26,4 vs 31,0[6]**	**3,0 vs 6,5 0,67[7] p = 0,0004**	**25,4 vs 38,3 0,75 p = 0,0262**

[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; [4] HR – Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7]**Hazard Ratio für für Neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die ZVT differenziert nach Pat. mit BRAF V600E. Die aufgeführten Arzneimittel entsprechen dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-4].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist RELATIVITY-047, eine internationale, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie zum Vergleich von Nivolumab / Relatlimab vs Nivolumab. Aufgenommen in die Studie wurden Pat. mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem Melanom im Alter ab 12 Jahren. Die erste Publikation der Daten erfolgte im Jahr 2023.

Die EMA Zulassung ist beschränkt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression <1%. Der Altersmedian dieser Subgruppe lag bei 63 Jahren. Mehr als die Hälfte der Pat. wurde in Europa rekrutiert. 8,5% der Pat. hat eine systemische Vortherapie erhalten.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Melanom. Sie war einer der sekundären Endpunkte von RELATIVITY. Die Gesamtüberlebenszeit wurde bei den Pat. der Zulassungspopulation signifikant verlängert (HR 0,75; Median +12,9 Monate). Nach 72 Monaten lag die Überlebensrate unter Nivolumab/Relatlimab bei 44,3%, im Nivolumab-Arm bei 31,8%.

Angesichts der Verfügbarkeit weiterer, zugelassener Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom ist die Folgetherapie bei Progress oder nach Therapieabbruch relevant. Diese können Einfluss auf die Gesamtmortalität haben. Insgesamt waren die Raten systemischer Folgetherapien mit 47,6 bzw. 45,8% in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt von RELATIVITY. Sie wurde statistisch signifikant verlängert (HR 0,67; Median 3,5 Monate).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D-VAS und FACT-M. In FACT-M zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des FACT-M-Gesamtscores.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 in der zulassungsrelevanten Population lag im Nivolumab / Relatlimab-Arm bei 50,8% und im Kontrollarm bei 48,3%. Eine Übersicht aller behandlungsbedingten Nebenwirkungen ("treatment-related AEs") aus RELATIVITY-047 findet sich in der Primärpublikation, siehe Tabelle 3 [5].

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [5]

Table 4. Summary of AEs.*

	Nivolumab + Relatlimab (n=355)		Nivolumab (n=359)	
AEs	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
Any AE	352 (99.2)	154 (43.4)	344 (95.8)	126 (35.1)
Any serious AE	131 (36.9)	101 (28.5)	115 (32.0)	75 (20.9)
TRAE	297 (83.7)	75 (21.1)	260 (72.4)	40 (11.1)
Serious TRAE	55 (15.5)	38 (10.7)	30 (8.4)	19 (5.3)
TRAEs leading to discontinuation of treatment	54 (15.2)	32 (9.0)	26 (7.2)	13 (3.6)
Treatment-related deaths†	4 (1.1)	0	2 (0.6)	0
TRAE in ≥10% of patients				
Pruritus	87 (24.5)	0	59 (16.4)	2 (0.6)
Fatigue	83 (23.4)	5 (1.4)	47 (13.1)	1 (0.3)
Rash	59 (16.6)	3 (0.8)	48 (13.4)	2 (0.6)
Hypothyroidism	55 (15.5)	0	46 (12.8)	0
Arthralgia	53 (14.9)	3 (0.8)	29 (8.1)	1 (0.3)
Diarrhea	53 (14.9)	4 (1.1)	36 (10.0)	2 (0.6)
Vitiligo	45 (12.7)	0	42 (11.7)	0
IMAE‡				
Hypothyroidism/thyroiditis	66 (18.6)	0	53 (14.8)	0
Rash	39 (11.0)	3 (0.8)	28 (7.8)	5 (1.4)
Diarrhea/colitis	25 (7.0)	5 (1.4)	12 (3.3)	5 (1.4)
Hyperthyroidism	23 (6.5)	0	25 (7.0)	0
Hepatitis	21 (5.9)	15 (4.2)	11 (3.1)	6 (1.7)
Adrenal insufficiency	19 (5.4)	6 (1.7)	4 (1.1)	0
Pneumonitis	14 (3.9)	2 (0.6)	7 (1.9)	2 (0.6)
Hypophysitis	10 (2.8)	2 (0.6)	4 (1.1)	1 (0.3)
Nephritis and renal dysfunction	7 (2.0)	4 (1.1)	5 (1.4)	4 (1.1)
Hypersensitivity	5 (1.4)	0	5 (1.4)	0

* Values are presented as no. (%). Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy. Other grade 3/4 treatment-related adverse events (TRAEs) that were associated with any-grade TRAEs occurring in less than 10% of patients not shown. AE denotes adverse event; and IMAE, immune-mediated adverse event.

† Treatment-related deaths: nivolumab + relatlimab (n=4): hemophagocytic lymphohistiocytosis, acute edema of the lung, pneumonitis, and multiorgan failure; nivolumab (n=2): sepsis and myocarditis and worsening pneumonia.

‡ Includes AEs of any grade occurring in 1% or more of patients considered by investigators to be potentially immune-mediated that met the following criteria: occurred within 100 days of the last dose, regardless of causality; treated with immune-modulating medication with no clear alternate etiology; or had an immune-mediated component. Comprehensive case definitions for IMAEs are presented in Table S4.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Nivolumab / Relatlimab bei 24,1 vs 18,9% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht schlägt eine Subpopulation für Jugendliche ab 12 Jahren vor. Die Zahl der Pat. in dieser Subpopulation ist sehr niedrig. Es gibt darüber hinaus keine Evidenz, dass z. B. Pat. im Alter von 17 Jaharen und Pat. im Alter von 18 Jahren ein anderes Ansprechen auf die Therapie oder eine andere Prognose haben. In die Zulassungsstudie waren keine Pat. <20 Jahre eingeschlossen.

Die separate Bewertung von Jugendlichen ist nicht sinnvoll.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab / Relatlimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab / Relatlimab: 4

6. Kombination

Nivolumab / Relatlimab wird als Fixkombination eingesetzt.

7. Diskussion

Die Verbesserung der Prognose von Pat. fortgeschrittenem Melanom gehört zu den Erfolgsgeschichten moderner Onkologie. Eine zentrale Rolle spielen die Imuncheckpoint-Inhibitoren. Die Verbesserung der Prognose zeigt sich hier nicht zu in einer Verbesserung der medianen Überlebenszeit, sondern in der Nachhaltigkeit mit einer hohen Rate langfristig progressionfrei überlebender Pat. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

<u>Endpunkte</u>

Progressionsfreies Überleben war der primäre Endpunkte von RELATIVITY-047. Darauf war auch die Studie gepowert. Es stellte sich dann heraus, dass die berechnete Patientenzahl nicht ausreichte, um für die Gesamtpopulationen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zu berechnen. Das obere Konfidenzintervall lag bei 0,99. Dieser ‚Geburtsfehler' hatte leider Einfluss auf die Zulassung. Sie wurde beschränkt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression <1%.

<u>Indikation der Zulassung</u>

Die Zulassung wurde jetzt auf Pat. mit einer Expression von PD-L1 <1% beschränkt. Diese Grenze ist problematisch. PD-L1 ist kein binärer Marker. Gerade RELATIVITY-047 zeigt, dass auch Pat. mit niedriger PD-L1 Expression von der Therapie mit PD-1-Inhibitoren profitieren können.

<u>Vergleichstherapie</u>

Nivolumab war der Kontrollarm von RELATIVITY-047. Hier zeigte sich bei den PD-L1-negativen Pat. ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Nivolumab / Relatlimab. In dieser Indikation ist auch die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab zugelassen.

RELATIVITY-047 ermöglicht keinen direkten Vergleich von Relatlimab und Ipilimumab als Partner von Nivolumab. Im indirekten Vergleich zeigte sich eine Gleichwertigkeit bezüglich der Effektivität, aber mit deutlich weniger Nebenwirkungen bei Relatlimab [8]. Dieser Unterschied ist patientenrelevant, insbesondere angesichts der erforderlichen Langzeittherapie bei vielen Pat.

Die Therapie in der Erstlinienbehandlung von Pat.mit fortgeschrittenem Melanom und PD-L1-Expression <1% wird durch die Kombination von Nivolumab mit Relatlimab um eine hochwirksame Option erweitert. Besonders relevant ist die relativ gute Verträglichkeit.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). RKI – Krebs in Deutschland – 2021–2023
2. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020. Aktuell in Überarbeitung
3. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 36:10-30, 2025. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.006
4. Melanoma, cutaneous: NCCN Guidelines, Version 2.2026. cutaneous_melanoma.pdf
5. Long GV, Hodi FS, Lipson EJ et al.: NEJM Evid 2: Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. NEJM Evid April, 2023. DOI: 10.1056/EVIDoa2200239
6. Tawbi HA, Hodi FS, Schadendorf D et al.: Three-Year Overall Survival With Nivolumab Plus Relatlimab in Advanced Melanoma From RELATIVITY-047. ASCO Open Access, Dec. 2024: Three-Year Overall Survival With Nivolumab Plus Relatlimab in Advanced Melanoma From RELATIVITY-047 | Journal of Clinical Oncology
7. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
8. Long GV, Lipson EJ, Hodi FS et al.: First-Line Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma: An Indirect Treatment Comparison Using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 Trial Data. J Clin Oncol 42:3926-3934, 2024. DOI: 10.1200/JCO.24.01125