



(20461) OPDIVO, Bristol-Myers Squibb SA

Änderung der Limitationen in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2017

1 Zulassung Swissmedic

Für OPDIVO wurden von Swissmedic per 19. September 2016 **neu** folgende Indikationserweiterungen zugelassen:

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):

OPDIVO ist für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie indiziert.

Melanom:

OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Nierenzellkarzinom (RCC):

OPDIVO ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie indiziert.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – CheckMate 025: Motzer R.J. et al. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373 (19):1803-13 / Plimack E.R. et al. 15th International Kidney Cancer Symposium; November 4-5, 2016, Miami, FL, USA / Cella D. et al. Lancet Oncol. 2016; 17 (7) 994-1003

Die CheckMate 025 Head-to-Head Studie mit Nivolumab versus Everolimus zeigte ein statistisch signifikant verlängertes mOS von 5.4 Monaten für Nivolumab auf (HR 0.73; 98.5% KI 0.57-0.93; p=0.002). Das mOS betrug für Nivolumab 25.0 Monate (95% KI 21.8-nicht abschätzbar) und für Everolimus 19.6 Monate (95% KI 17.6-21.1). Die OS-Rate betrug nach 12 Monaten 76.0% (95% KI 71.5-79.9) gegenüber 66.7% (95% KI 61.8-71.0). Das Mortalitätsrisiko wurde um 27% reduziert (HR 0.73; 98.5% KI 0.57-0.93; p=0.002). Die in dieser Studie präsentierten OS Daten basieren auf einer Interimanalyse zum Zeitpunkt des Studien cut-off im Juni 2015. Nach dem cut-off wurden 67 Patienten unter Nivolumab und 28 Patienten unter Everolimus weiter behandelt. Im Zweijahresupdate zeigte Nivolumab ein mOS von 26.0 Monaten (95% KI 22.2-29.6) vs. Everolimus mit einem mOS von 19.7 (95% KI 17.6-22.3). Nivolumab verlängerte das mOS statistisch signifikant um 6.3 Monate bei einer HR von 0.73 (95% KI 0.61-0.88). Die OS Raten nach 2 Jahren lagen für Nivolumab bei 52% und bei 42% für Everolimus. Ein weiteres OS follow-up läuft.

Das mPFS war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (4.6 Monate unter Nivolumab; 95% KI 3.7-5.4 vs. 4.4 Monate unter Everolimus; 95% KI 3.7-5.5; p=0.11). Die objektive Ansprechrate unter Nivolumab war zwar statistisch signifikant erhöht (OR: 5.98; 95% KI: 3.68 bis 9.72; p<0.001), die Zeit bis

zum Ansprechen wie auch die Dauer des Ansprechens waren jedoch in beiden Gruppen vergleichbar (3.5 Monate unter Nivolumab vs. 3.7 Monate unter Everolimus respektive 12.0 Monate vs. 12.0 Monate). 4 Patienten unter Nivolumab hatten eine komplette Tumorverkleinerung versus 2 Patienten unter Everolimus. Es wurde hauptsächlich eine partielle Tumorverkleinerung erreicht.

Nivolumab zeigte in Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein gutes Verträglichkeitsprofil, und die Lebensqualität gemessen mittels FKSI-DRS Score verbesserte sich unter Nivolumab sowohl vs. Baseline als auch vs. Everolimus signifikant. Die Lebensqualität war während der ganzen Studiedauer von 2 Jahren Everolimus signifikant überlegen (durchschnittlicher Unterschied: 1.6; 95% KI: 1.4-1.9; $p < 0.001$).

Opdivo reduzierte das Risiko für jegliche unerwünschten Ereignisse ($p = 0.0012$) wie auch für schwere Grad 3-4 Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen ($p < 0.0001$) sowie für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p = 0.0056$) jeweils signifikant. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3.09 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe. Die häufigsten UAWs waren Müdigkeit, Übelkeit, Juckreiz, Durchfall und verminderter Appetit.

Die Wirksamkeit von Opdivo in den Melanom-Indikationen wurde anlässlich der Aufnahme von Nivolumab BMS in die SL überprüft und befristet als erfüllt erachtet. Eine weitere Überprüfung der Wirksamkeit in diesen Indikationen erfolgt nach Ablauf der Befristung.

Nutzenbewertung

Das BAG beurteilt den Mehrnutzen im Vergleich zum Standard of Care Everolimus in der Indikation Nierenzellkarzinom wie folgt: grosser Mehrnutzen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Opdivo zeichnet sich durch eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Arzneimittel-bedingte Nebenwirkungen von 32% aus ($p < 0.0001$). Das Risiko für Grad 3-4 Arzneimittel-bedingte Nebenwirkungen wurde um 65% reduziert ($p < 0.0001$). Zusätzlich war unter Opdivo eine 57% Risikoreduktion für Arzneimittel-bedingte Studienabbrüche zu verzeichnen. Im Gegensatz zur Everolimus-Behandlung mit 2 Arzneimittel-bedingten Todesfällen, traten unter Opdivo keine Arzneimittel-bedingten Todesfälle auf.

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen bei mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zu Everolimus: Asthenie (56% vs. 57%), Husten (34% vs. 38%), Übelkeit (28% vs. 29%), Hautausschlag (28% vs. 36%), Dyspnoe (27% vs. 31%), Diarrhö (25% vs. 32%), Obstipation (23% vs. 18%), Appetitlosigkeit (23% vs. 30%), Rückenschmerzen (21% vs. 16%), Gelenkschmerzen (20% vs. 14%). Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 47% der mit Nivolumab behandelten Patienten auf – dabei waren akute Nierenschäden, Pleuraerguss, Lungenentzündung, Diarrhö und Hyperkalzämie am häufigsten.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

1 Vial à 100 mg ; 1 Vial à 40 mg. Dosierung 3 mg/ kg Körpergewicht über 60 Minuten alle 2 Wochen.

Medizinischer Bedarf

Bis vor wenigen Jahren waren die Immuntherapie mit Interferon-alpha und Interleukin-2 Standardtherapien. Mittlerweile stehen TKI und mTOR-Inhibitoren zur Verfügung, die das Überleben der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom verbessern können. Diese neuen Substanzen können in unterschiedlicher Sequenz eingesetzt werden, so dass heutzutage auch Patienten mit einem Progress nach einer Erstlinientherapie noch weitere Therapieoptionen haben. Neue Therapieansätze, welche zu einer Lebensverlängerung führen, sind jedoch weiterhin gefragt.

Die Zweckmässigkeit von Opdivo in den Melanom-Indikationen wurde anlässlich der Aufnahme von Nivolumab BMS in die SL überprüft und befristet als erfüllt erachtet. Eine weitere Überprüfung der Zweckmässigkeit in diesen Indikationen erfolgt nach Ablauf der Befristung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit Limitierung:

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie.

Die maximale Dosierung beträgt 3mg/kg alle 2 Wochen intravenös.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Melanom

*Als **Monotherapie** bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.*

Die maximale Dosierung beträgt 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen.

*In **Kombination mit YERVOY** für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen wie folgt:*

Kombinationstherapiephase: YERVOY in einer Dosierung von maximal 3mg/kg Körpergewicht kombiniert mit OPDIVO in einer Dosierung von maximal 1mg/kg alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen.

Für die Kombinationstherapiephase vergütet die Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jeden Patienten, dem Krankenversicherer Fr. 2'875.70 pro nachweislich verabreichtem Kombinationszyklus. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Verabreichung erfolgen. In einer an die Kombinationsphase anschliessenden Monotherapie ist OPDIVO in einer Dosierung von maximal 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen zu verabreichen.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Nierenzellkarzinom (RCC)

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie.

Die maximale Dosierung beträgt 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen.

Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 20.71% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für RCC verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Verabreichung erfolgen. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

- Aufgrund des therapeutischen Quervergleichs:
Indikation Nierenzellkarzinom: als Vergleichspräparate werden INLYTA (Axitinib) und AFINITOR (Everolimus) herangezogen auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Mit einem Innovationszuschlag von 15% auf die Everolimus-Kurkosten.
- Aufgrund des therapeutischen Quervergleichs und des Auslandpreisvergleichs
Indikation Melanom: Anders als bei der Aufnahme von NIVOLUMAB BMS in die SL errechnet sich der wirtschaftliche Preis für die Melanom Monotherapie Indikation aus dem Preisvergleich mit KEYTRUDA, als Medikament derselben Arzneimittelklasse, auf Monatskosten-Basis und dem Auslandpreisvergleich
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
OPDIVO vial 100 mg	Fr. 1'551.22	Fr. 1'762.80
OPDIVO vial 40 mg	Fr. 620.49	Fr. 728.70

5 Die Änderung der Limitationen ist befristet bis zum 31. März 2018.