



(20505) NIVOLUMAB BMS, Bristol-Myers Squibb SA

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. Mai 2016

1 Zulassung Swissmedic

NIVOLUMAB BMS wurde von Swissmedic per 5. April 2016 mit folgender Indikation zugelassen: *NIVOLUMAB BMS ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

In der randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten, pivotalen Phase-III-Studie CHECKMATE 066 wurde die Überlegenheit von NIVOLUMAB BMS 3 mg/kg alle 2 Wochen (Q2W) gegenüber Dacarbazin (DTIC) 1000 mg/m² alle 3 Wochen (Q3W) bei 418 nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Stadium III / IV geprüft. Unter NIVOLUMAB BMS lag die geschätzte 1-Jahres Gesamtüberlebensrate bei 72.9% und bei 42.1 % unter DTIC ($p < 0.001$).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde für Nivolumab nach einem medianen Follow-up von 18.5 Monaten noch nicht erreicht und betrug 11.2 Monate unter DTIC.

Mit NIVOLUMAB BMS konnten mit 57.7 % auch höhere 2-Jahres-Gesamtüberlebensraten im Vergleich zu DTIC mit 26.7 % erreicht werden. Das mediane OS war unter Nivolumab auch nach 2 Jahren noch nicht erreicht. Die Studie wurde auf Empfehlung des unabhängigen Monitoring Komitees vorzeitig entblindet.

Nivolumab zeigte zudem eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu DTIC. Das mediane PFS betrug 5,4 Monate unter Nivolumab und 2,2 Monate unter DTIC. Die PFS-Raten für Nivolumab lagen nach 12 Monaten bei 44.3 % im Vergleich zu 7.7 % unter DTIC. Nach 2 Jahren lag das PFS unter Nivolumab noch bei 39.2 %.

In der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, pivotalen Phase-III-Studie CHECKMATE 067 mit Superiority Design bei 945 Patienten nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Stadium III / IV wurde die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab sowie eine Monotherapie mit Nivolumab gegen Ipilimumab verglichen. Folgende Dosierungsschemata kamen zur Anwendung:

- Kombinations-Studienarm: Nivolumab 1 mg/kg über 60 Minuten und Ipilimumab 3 mg/kg, i.v. verabreicht Q3W für die ersten 4 Dosen gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie Q2W.
- Nivolumab-Monotherapie-Studienarm: Nivolumab 3 mg/kg Q2W und ein Ipilimumab-entsprechendes Placebo.
- Vergleichs-Studienarm erhielten Ipilimumab 3 mg/kg i.v. Q3W für 4 Dosen und ein Nivolumab-entsprechendes Placebo.

Nach einem medianen Follow-up von rund 12 Monaten war das mediane OS noch nicht auswertbar. Mit Nivolumab allein oder in Kombination mit Ipilimumab konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zu Ipilimumab erreicht werden. Das mediane PFS betrug 11.5 Monate unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, 6,9 Monate unter Nivolumab Monotherapie und 2.9 Monate unter Ipilimumab. Die geschätzten PFS-Raten nach 9 Monaten betrugen jeweils 56 %, 45 % und 21 %. In der präspezifizierten Subgruppe von Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren fiel das PFS unter der Nivolumab Monotherapie und Kombinationstherapie ähnlich aus

Nivolumab allein oder in Kombination mit Ipilimumab zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der ORR im Vergleich zu Ipilimumab. Die ORR betrug 58 % unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, 44 % unter Nivolumab als Monotherapie, und 19 % unter Ipilimumab. Weiter wurde ein komplettes Ansprechen bei 11.5 % Patienten, 9 % Patienten, bzw. 2 % Patienten beobachtet.

Nivolumab zusammen mit Ipilimumab reduzierte die Tumorlast mit - 51.9 % im Median stärker als beide Monotherapien (Nivolumab: - 34.5 %; Ipilimumab: + 5.9 %).

In der retrospektiven Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten-Expansions-Studie **CA 209-003** bei 107 mehrheitlich stark vorbehandelten aber Ipilimumab-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurden 5 verschiedene Dosierungen von Nivolumab von 0.1 bis 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) i.v. Q2W geprüft. Das mediane OS betrug 16.8 Monate über alle Dosierungen und 20.3 Monate unter 3 mg/kg KG, der Dosierung, die für die Phase 3 Studien gewählt worden war. Unter dieser Dosierung wurden die besten Ergebnisse bezüglich ORR (41.2 %) und medianem PFS (9.7 Monate) beobachtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Sicherheit / Verträglichkeit

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie bei unterschiedlichen Tumortypen (n=1322) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥ 10 % der Patienten) Müdigkeit (33 %), Hautausschlag (19 %), Pruritus (14 %), Diarrhö (14 %) und Übelkeit (13 %). Meist waren sie von leichtem bis moderatem Schweregrad (Grad 1 oder 2).

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Melanom (n=448) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥ 10 %) Hautausschlag (51 %), Müdigkeit (43 %), Diarrhö (42 %), Pruritus (35 %), Übelkeit (25 %), Pyrexie (19 %), verminderter Appetit (15 %), Hypothyreose (15 %), Erbrechen (14 %), Kolitis (14 %), Bauchschmerzen (13 %), Arthralgie (11 %), Kopfschmerzen (11 %).

In CHECKMATE 066 traten unerwünschte Wirkungen vom Grad 3-4 unter Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin seltener auf (11.7% vs. 17.6%).

In CHECKMATE 067 erlitten 55.0 % Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden und 16.3 % der Patienten unter Nivolumab-Monotherapie unerwünschte Wirkungen vom Grad 3-4 im Vergleich zu 27.3 % der Patienten unter Ipilimumab. 36.4 % der Patienten brach die Kombinationsbehandlung aufgrund von schweren toxischen Effekten ab. Behandlungsbedingte Todesfälle wurden jedoch nicht rapportiert.

Wichtige immunvermittelte Nebenwirkungen, die gelegentlich bis häufig beschrieben werden, sind Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Endokrinopathien, Typ 1 Diabetes Mellitus, Uveitis, Myositis, Pankreatitis und schwere Hautreaktionen. Unter der Kombinationstherapie traten diese Nebenwirkungen mindestens doppelt so häufig auf. Eine engmaschige Überwachung der Patienten auf immunvermittelte Nebenwirkungen ist angezeigt.

Dosisstärken / Packungsgrößen / Dosierung

Die empfohlene Dosierung von NIVOLUMAB BMS beträgt 3 mg/kg intravenös verabreicht über 60 Minuten alle 2 Wochen. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr toleriert wird.

Die erforderliche Dosis kann direkt infundiert werden. Alternativ kann NIVOLUMAB BMS mit NaCl (0,9 %) oder Glukoselösung (5 %) zur Injektion auf eine Konzentration von nicht weniger als 1 mg/ml verdünnt werden.

NIVOLUMAB BMS steht in Packungen zu 40 mg und 100 mg zur Verfügung. Einem durchschnittlichen Schweizer Patienten mit einem Körpergewicht von 71 kg werden 213 mg NIVOLUMAB BMS pro Anwendung verabreicht. Dies wird mit 1 Packung zu 100 mg und 3 Packungen zu 40 mg abgedeckt (= 220 mg).

Medizinischer Bedarf

Trotz medizinischer Fortschritte bleibt die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem (metastasierendem oder nicht-resezierbarem) Melanom in der Schweiz eine grosse Herausforderung. Bestehende Therapieformen, wie der CTLA-4 Hemmer Ipilimumab oder die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Da-

brafenib, als Monotherapie oder in Kombination mit MEK-Inhibitoren, sind der klassischen Chemotherapie überlegen, bezüglich Ansprechraten, Wirkdauer, Verträglichkeit besteht jedoch beträchtliches Verbesserungspotential. BRAF-/MEK-Inhibitoren können nur bei rund 40 % Melanom-Patienten mit mutiertem BRAF V600 Gen eingesetzt werden.

In der aktuellen klinischen Leitlinie (Clinical Practice Guidelines in Oncology, v2.2016) des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Behandlung von Melanompatienten wird Nivolumab für die Erst- und Zweitlinienbehandlung empfohlen. Bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom mit einem Bedarf nach frühem Ansprechen wird BRAF-Inhibitoren mit oder ohne MEK-Inhibitoren in der Regel der Vorzug gegeben.

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 einer Limitierung:
*Als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.
Die maximal vergütete 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.
Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Yervoy und Keytruda.
- Mit einem Innovationszuschlag von 10 % in der Erstlinientherapie im Vergleich zu Yervoy.
- Befristet bis am 30. April 2018.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche, 40 mg / 4 ml	Fr. 635.92	Fr. 746.45
1 Durchstechflasche, 100 mg / 10 ml	Fr. 1'589.80	Fr. 1'805.10