



(20461) OPDIVO, Bristol-Myers Squibb SA

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2021

1 Zulassung Swissmedic

OPDIVO wurde von Swissmedic per 30. November 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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

Es folgten die Swissmedic-Zulassungen folgender Indikationen:

„Melanom

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

Melanom adjuvant

«OPDIVO ist als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Nierenzellkarzinom (RCC)

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinoms bei vorher unbehandelten erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.

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

Klassisches Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin Lymphoma, cHL)

OPDIVO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach autologer Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplant, ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN)

OPDIVO ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie indiziert.

Kolorektales Karzinom (CRC)

OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit fehlerhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin indiziert (siehe «Eigenschaften/Wirkungen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Urothelkarzinom (UC)

OPDIVO ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie indiziert.

Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GC/GEJ)

OPDIVO ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien indiziert.“

(vergütete Indikationen sind fett markiert, unter der Indikation RCC ist nur die mit *markierte Indikation vergütet)

OPDIVO wurde per 1. April 2016 mit der Indikation Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) befristet in die SL aufgenommen. Es folgten die befristeten SL-Aufnahmen der unten aufgeführten weiteren Indikationen, die alle Gegenstand dieses Neuaufnahmegesuchs nach Befristung sind:

Indikation	Aufnahmezeitpunkt	Befristung verlängert bis	Eingereichtes Gesuch	EAK-Termin des letzten Gesuchs
NSCLC (Hauptindikation) 2L	1. April 2016 (April 2018 verlängert)	31. August 2021	NA	1.T.2018
Melanom Monotherapie	1. Mai 2016 (April 2018 verlängert)	31. August 2021	NA	1.T.2018
Melanom Kombinationstherapie mit Ipilimumab	1. Juni 2016 (Juni 2018 verlängert)	31. August 2021	NA	1.T.2018
Nierenzellkarzinom (RCC) Monotherapie 2L	1. Januar 2017 (April 2018 verlängert)	31. August 2021	NA	1.T.2018
Plattenzellkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) 2L	1. April 2018	31. August 2021	NA	4.T.2017
Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) 4L	1. April 2018	31. August 2021	NA	4.T.2017
Melanom adjuvant	1. Januar 2019	31. August 2021	NA	5.T.2018
mCRC 2L	1. Januar 2020	31. August 2021	GAEL	2.T.2018

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März 2018 wurden weitere Langzeitdaten zur Indikation NSCLC veröffentlicht. Darunter die 3-, 4- und 5-Jahres OS-Raten der CheckMate-Studien 017 und 057.

Studie 1 – CheckMate 017

- CA209-017 Brahmer J. et al. N Engl J Med 2015, 373: 123-35 (CheckMate 017)

Studie 2 – CheckMate 057

- CA209-057 Borghaei H. et al. N Engl J Med 2015, 373: 1627-39 (CheckMate 057)

- Vokes EE et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. ESMO Annals of Oncology February 2018; 29: 959-965
- Antonia SJ et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. Lancet Oncology 2018;20(10): 1395-1408
- Gettinger S. et al. Five-Year outcomes from the randomized, phase 3 trials CheckMate 017/057: Nivolumab vs Docetaxel in previously treated NSCLC, presentation at the WCLC September 2019 and Poster at the FLASCO November 2019.

Design

Randomisierte, kontrollierte, offene, pivotale Phase 3- Studien.

CheckMate 017: Patienten mit squamous (SQ) NSCLC

CheckMate 057: Patienten mit non-squamous (NSQ) NSCLC

Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate (ORR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Lebensqualität und Sicherheit

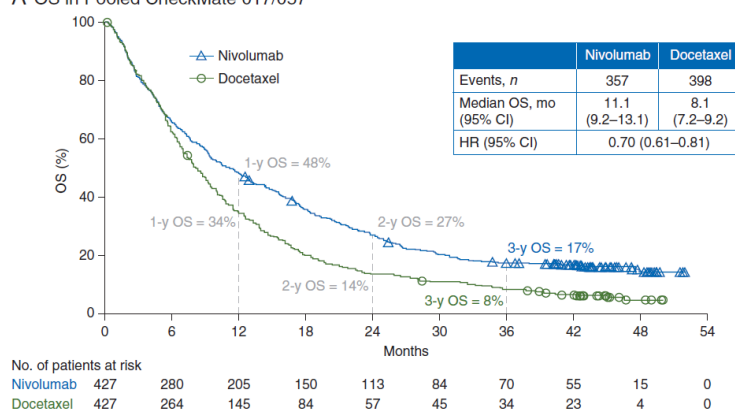
Resultate

Die **OS-Raten** sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

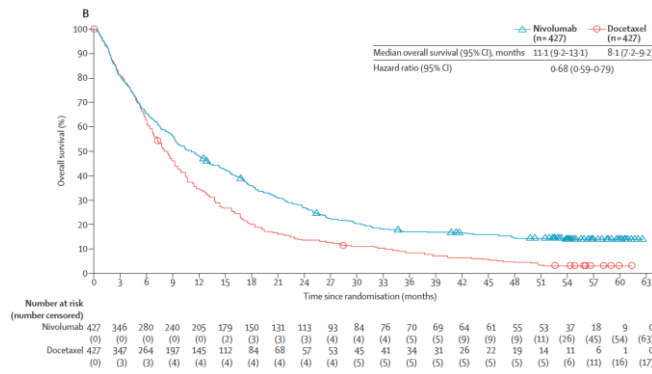
Zeitpunkt	OS-Rate Nivolumab [%]		OS-Rate Docetaxel [%]	
	CM 017 (SQ)	CM 057 (NSQ)	CM 017 (SQ)	CM 057 (NSQ)
1 Jahr	42	51	24	39
2 Jahre	23	29	8	16
3 Jahre (gepoolte Daten von CM 017 und 057)	17		8	
4 Jahre (gepoolte Daten von CM 003/017/057/063)	14		5	
5 Jahre (gepoolte Daten von CM 017 und 057)	13.4 (SQ: 12.3%, NSQ: 14.0%)		2.6 (SQ: 3.6%, NSQ: 2.1%)	

OS: 3-Jahres-Daten

A OS in Pooled CheckMate 017/057

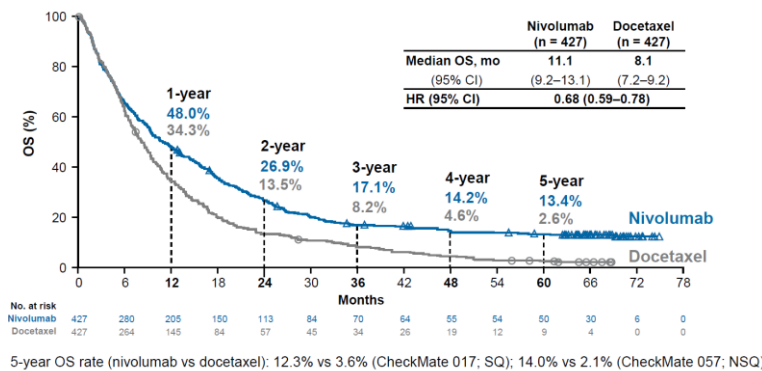


OS: 4-Jahres-Daten, pooled CheckMate 003/017/057/063



OS: 5-Jahres-Daten, pooled CheckMate 017/057:

5-Year Pooled OS: Nivolumab vs Docetaxel^a



Sekundäre Endpunkte

CheckMate 017: Mit Nivolumab wurde eine signifikant höhere objektive Ansprechrate (**ORR**) als mit Docetaxel erreicht (20% vs 9%; p=0.008). Das **PFS** war unter Nivolumab mit 3.5 Monaten im Vergleich zu 2.8 Monaten mit Docetaxel statistisch signifikant länger (HR 0.62 (95% KI 0.47-0.81; p<0.001). Nach 2 Jahren hatten 16% der mit Nivolumab behandelten Patienten ein PFS während unter Docetaxel bereits nach 2 Jahren keine Patienten in die Analyse des PFS eingeschlossen werden konnten. Nach 3 Jahren betrug die **PFS-Rate** 12% unter Nivolumab vs not calculable unter Docetaxel. Die **ORR** nach 3 Jahren betrug unter Nivolumab 26%.

CheckMate 057: Die **ORR** fiel unter Nivolumab mit 19% (95% KI 15-24) im Vergleich zu Docetaxel mit 12% (95% KI 9-17) statistisch signifikant (p=0.02) höher aus. Das mediane **PFS** betrug unter Nivolumab lediglich 2.3 Monate im Vergleich zu 4.2 Monaten unter Docetaxel. Nach einem Jahr fiel die **PFS-Rate** allerdings zugunsten von Nivolumab aus (19% vs. 8%). Nach 3 Jahren betrug die **PFS-Rate** 10% unter Nivolumab vs. <1% unter Docetaxel. Die **ORR** nach 3 Jahren betrug 23%.

Die 4-Jahres **PFS-Rate** der gepoolten Daten aus CheckMate: 003/017/057 und 063 betrug 8% (95% KI 6-11). Die **ORR** der gepoolten Daten aus CheckMate 017 und 057 war nach 5 Jahren 19.7% für Nivolumab und 11.2% für Docetaxel. Die 5-Jahres **PFS-Rate** der gepoolten Daten aus den zwei Studien betrug 8% für Nivolumab vs. 0% für Docetaxel.

Studie 3 – CheckMate 003

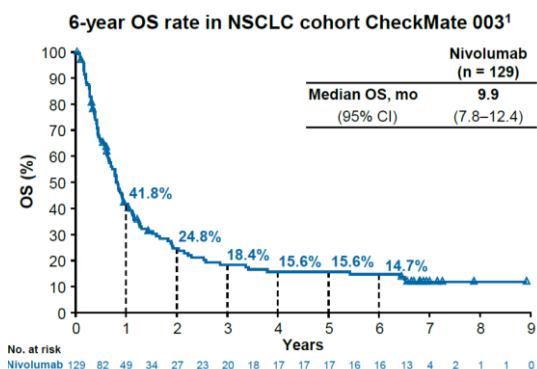
- CA209-003 Gettinger S. et al. J Clin Oncol 2015; Jun 20; 33 (18): 2004-12 (Check-Mate 003)
- Gettinger S. et al. Five-Year follow-up of Nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA206-003 Study. JCO 2018; 36 (17): 1675-84

Design

Phase 1-Dosis-Eskalations-Kohorten-Expansions-Studie

Resultate

CheckMate 003: Die OS-Rate betrug bei der Dosierung von 3mg/kg nach 1 Jahr 56% (95% KI 38-71), nach 2 Jahren 42% (95% KI 7.3-30.3) und nach 3 Jahren 27% (95% KI 12-43), das mediane OS betrug in dieser Gruppe nach drei Jahren 14.9 Monate. Nach 5 Jahren betrug das mediane OS über **alle** Dosierungen 9.9 Monate und die Überlebensrate 15.6% (1y OS-Rate: 41.8%, 2 y OS-Rate 24.8%, 3 y OS-Rate 18.4%). Nach 6 Jahren betrug die OS-Rate noch immer 14.7%. OPDIVO zeigt somit ab dem 3. Jahr die Tendenz eines Überlebensplateaus. Das OS war vergleichbar in SQ und NSQ Patienten.



Sicherheit / Verträglichkeit

Unter Nivolumab 3mg/kg traten am häufigsten folgende UAW auf: Müdigkeit (33%), Hautausschlag (19%), Pruritus (14%) und Übelkeit (13%). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis moderat (Grad 1 oder 2). Gepoolte (CM 003/017/057/063) Langzeitdaten zur Sicherheit von Nivolumab zeigten keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zur Interimsauswertung von 2015.

UAW gemäss Fachinformation (Stand Januar 2021)

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie bei unterschiedlichen Tumortypen (n = 2950) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥10%) Müdigkeit (28%), Hautausschlag (16%), Pruritus (13%), Diarrhö (12%) und Übelkeit (11%). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis moderat (Grad 1 oder 2).

Studie 4 – CheckMate 063

Studie zur Aktivität und Sicherheit von OPDIVO.

Design: Einarmige Phase II Studie mit 117 Patienten.

Intervention: 3 mg/kg KG jede 2. Woche.

Medizinische Leitlinien

Vorliegend sind nur die Änderungen der aufgeführten Leitlinien seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März 2018 erwähnt:

ESMO clinical practice guidelines

Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020

- ➔ Nivolumab ist neben Pembrolizumab und Atezolizumab die Therapie der Wahl bei Patienten mit fortgeschrittenem und vorbehandeltem, PD-1L-naivem NSCLC.

Second-line treatment of NSCLC without actionable oncogenic driver

[...] In the few years since benefit was shown with PD-1 blockade in lung cancers, three PD-1 or PD-L1 therapies have been approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) and the EMA in the second-line setting.

The three approved therapies in the immunotherapy-naive, second-line setting include nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. Each has been approved on the basis of phase III studies demonstrating improved OS in comparison with docetaxel. Results are summarised below. Overall, there are

no major differences in terms of efficacy or safety among these three therapies to inform a single optimal choice, and no comparative studies have been conducted. There are two key distinctions between the three approved therapies, which can affect choice and use:

1. PD-L1 expression: nivolumab and atezolizumab are approved in patients with previously treated, advanced NSCLC irrespective of PD-L1 expression, while pembrolizumab is approved only in patients with PD-L1 $\geq 1\%$.

2. Schedule of administration: atezolizumab and pembrolizumab are approved to be given once every three weeks, while nivolumab is given once every two weeks based on current EMA approval. Of note, the FDA has approved a 4-weekly schedule for nivolumab.

Overall, any of these three therapies represents reasonable standard therapy for most patients with advanced, previously treated, PD-L1-naive NSCLC. Treatment of patients with a history of autoimmune disease should be considered only with caution and after discussion of risks/benefits. Because of the risk of graft rejection, anti-PD-1/PD-L1 agents should be avoided in patients with solid organ transplantation. For reference, we summarise the key data from the relevant phase III studies here:

- [...] There is a general trend across each of the phase III studies in second-line (nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab versus docetaxel) for enriched efficacy of anti-PD-1/PD-L1 agents in patients with higher PD-L1 expression compared with those with no/less PD-L1 expression. However, unselected patients may still have improved survival and tolerability with anti-PD-1/PD-L1 agents compared with docetaxel [I, A]
- PD-L1 and PD-1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab) are the treatment of choice for most patients with advanced, previously treated, PD-L1-naive NSCLC, irrespective of PD-L1 expression [I, A]
- Nivolumab is recommended in both squamous [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] and non-squamous NSCLC [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] [...]

NCCN clinical Practice guideline in oncology NSCLC, Version 2.2021 – December 15, 2020

- ➔ Nivolumab wird als Zweitlinientherapie empfohlen

[...] If patients have not previously received a PD-1/PD-L1 inhibitor, the NCCN NSCLC Panel recommends single-agent nivolumab (category 1; preferred) as a subsequent therapy option for patients with metastatic nonsquamous or squamous NSCLC who have progressed on or after first-line chemotherapy based on clinical trial data and the FDA approvals. The NCCN NSCLC Panel recommends nivolumab, atezolizumab, or pembrolizumab as preferred subsequent therapy options (category 1 for all) based on improved overall survival rates, longer duration of response, and fewer adverse events when compared with cytotoxic chemotherapy. [...]

ASCO Guideline

Therapy for stage IV NSCLC November 2019

- ➔ Nivolumab wird als Zweitlinientherapie empfohlen

Second-line therapy

- For patients with high PD-L1 expression in the tumor, if no prior immunotherapy, clinicians should use single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab; if the tumor has low PD-L1 expression or the PD-L1 expression level is unknown, clinicians should use nivolumab, atezolizumab, or chemotherapy.

- Other checkpoint inhibitors, combinations of checkpoint inhibitors, and immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.

- For patients who received immune checkpoint inhibitors as first-line therapy, clinicians should offer standard chemotherapy. For patients with sensitizing EGFR mutation and progression following first-line EGFR targeted therapy, osimertinib is recommended if the tumor has T790M mutation; if the tumor lacks the T790M mutation, then chemotherapy is recommended.

- Patients with ROS1 gene rearrangement without prior crizotinib may be offered crizotinib, or if they had prior crizotinib may be offered chemotherapy.

- There are insufficient data to recommend for or against immunotherapy in the third-line setting.

- Concurrent palliative care is recommended starting at diagnosis.

Onkopedia Leitlinie

Griesinger et al. nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Oktober 2019.

[...] Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In einer randomisierten Studie zur Zweitlinientherapie führte Nivolumab bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,59; Median 3,2 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 0,7 Monate), zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Reduktion der Therapienebenwirkungen...

[...] Die gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab führen im Vergleich zu Docetaxel-Monotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, in der Mehrzahl der Studien nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Checkpoint-Inhibitoren niedriger als unter Docetaxel. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen...

Uptodate: Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy. December 2020

What's New

Following platinum-based chemotherapy (June 2020)

[...] Although our preferred approach is incorporation of immunotherapy into the initial treatment strategy for most patients, many patients will have been treated with frontline chemotherapy, given previous treatment paradigms. For such patients, we suggest either an anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) antibody in the second-line setting, rather than single-agent chemotherapy. Nivolumab or atezolizumab are appropriate options (regardless of tumor PD-L1 expression). If tumor PD-L1 has been identified on at least 1 percent of tumor cells (using the Dako 22C3 PD-L1 assay), pembrolizumab is also an option. A choice among these agents depends on provider familiarity and local practice patterns, given a lack of data directly comparing these agents.

Nivolumab — Nivolumab is US Food and Drug Administration (FDA) approved for the treatment of patients with advanced squamous NSCLC and nonsquamous NSCLC who experience progression of disease on or after standard platinum-based chemotherapy (regardless of tumor PD-L1 expression). Although studies below describe results of nivolumab used at a 3 mg/kg intravenous (IV) dose, the FDA-approved dose regimen is 240 mg IV every two weeks, which is similar to the 3 mg/kg IV dose based on population pharmacokinetics analyses and dose/exposure-response analyses [21]. An alternative dosing schedule of 480 mg intravenously every four weeks was also subsequently FDA approved. [...]

[...] For patients without a targetable driver alteration who have progressed on prior chemotherapy for advanced NSCLC and who have not yet been treated with immunotherapy, we suggest either an anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibody rather than single-agent chemotherapy (**Grade 2B**).

For patients who have progressed on platinum-doublet chemotherapy and will receive immunotherapy, nivolumab or atezolizumab are appropriate options (regardless of tumor PD-L1 expression). If tumor PD-L1 has been identified on at least 1 percent of tumor cells (using the Dako 22C3 PD-L1 assay), pembrolizumab is also an option. A choice among these agents depends on provider familiarity and local practice patterns, given a lack of data directly comparing these agents. [...]

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie sind neben OPDIVO zwei weitere Immun-Checkpoint Inhibitoren auf dem Markt: KEYTRUDA und TECENTRIQ. Die Wirksamkeit und Sicherheit beider Arzneimittel wurden analog zu OPDIVO in den Zulassungsstudien mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel verglichen. Direkte Vergleichsstudien der Immun-Checkpoint Inhibitoren gibt es nicht.

Das Langzeitüberleben und das Gesamtüberleben der drei Immun-Checkpoint Inhibitoren gegenüber Docetaxel sind in einer vergleichbaren Grössenordnung.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Langzeitdaten zur Wirksamkeit von OPDIVO als 2L Therapie bei NSCLC bestätigen die bereits bekannte, langanhaltende Wirksamkeit und die Sicherheit von OPDIVO.

Melanom

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März und April 2018 wurden weitere Langzeitdaten (3-, 4- und 5-Jahresdaten) aus den CheckMate-Studien 067 und 066 zur Indikation Melanom veröffentlicht.

Studie 1 – CheckMate 067

- Larkin J, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in untreated Melanoma. N. Engl J. Med 2015;373:23-24.
- Wolchok J.D. et al. Overall survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced Melanoma. N. Engl J. Med 2017 (377) 14: 1345-1356.
- Schadendorf D. et al. Health related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer. 2017 Sept; 82:80-91.
- Larkin J et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546.
- Hodi FS et al. Nivolumab/Ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1480-1492.
- Long GV et al. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. JAMA Oncol. 2017 Nov 1;3(11):1511-1519.
- Regan MR et al. Estimating Treatment-Free Survival Over Extended Follow-up in Patients With Advanced Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: 5-Year Follow-up of CheckMate 067. ASCO 2020; Abstract Number 10043.
- Taylor F et al., Quality of life (QoL) and symptom burden in patients (pts) with advanced melanoma during the treatment-free interval (TFI) after discontinuation of nivolumab (NIVO) or NIVO plus ipilimumab (IPI). Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 9568-9568.

Design

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, pivotale Phase-III Zulassungsstudie mit Superiority Design. Monotherapie verglichen mit Ipilimumab, Kombitherapie Nivolumab+Ipilimumab verglichen mit Ipilimumab.

Ko-primäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate (ORR), Veränderung der Tumorlast (tumor-burden change), Sicherheit

Resultate

Die minimale Follow-up-Zeit der CheckMate-Patienten betrug 60 Monate.

	NIVO+IPI	NIVO	IPI
Komplettes Ansprechen			
1 Jahr	12%	9%	2%
3 Jahre	19%	16%	5%
4 Jahre	21%	18%	5%
5 Jahre	22%	19%	6%

Mediane Ansprechdauer			
3 Jahre	not reached	not reached	19 Mte
4 Jahre	50.4 Mte (95% KI 44.0-nr)	not reached (95% KI 45.7-nr)	14.4 Mte (95% KI 8.3-nr)
5 Jahre	not reached	not reached (95% KI 50.4-nr)	14.4 Mte (95% KI 8.3-53.6)
ORR			
3 Jahre	58% p<0.001 vs. IPI	44% p<0.001 vs. IPI	19%
4 Jahre	58%	45%	19%
5 Jahre	58%	45%	19%
mPFS			
1 Jahr	11.5 Mte (p<0.001)	6.9 Mte (p<0.001)	2.9 Mte
3 Jahre	12 Mte HR vs. IPI 0.43; p<0.001	7 Mte HR vs. IPI 0.55; p<0.001	3 Mte
4 Jahre	11.5 Mte (95% KI 8.7-19.3)	6.9 Mte (95% KI 5.1-10.2)	2.9 Mte (95% KI 2.8-3.2)
5 Jahre	11.5 Mte (95% KI 8.7-19.3)	6.9 Mte (95% KI 5.1-10.2)	2.9 Mte (95% KI 2.8-3.2)
mOS			
1 Jahr	Nicht auswertbar	Nicht auswertbar	Nicht auswertbar
3 Jahre	not reached HR vs. IPI 0.55; p<0.001	38 Mte HR vs. IPI 0.65; p<0.001	20 Mte
4 Jahre	not reached (95% KI 38.2-not reached)	36.9 Mte (95% KI 28.2-nr)	19.9 Mte (95% KI 16.8-24.6)
5 Jahre	Not reached (95% KI 38.2-not reached)	36.9 Mte (95% KI 28.2- 58.7)	19.9 Mte (95% KI 16.8-24.6)
Überlebensrate			
1 Jahr	73%	74%	
3 Jahre	58%	52%	34%
4 Jahre	53%	46%	30%
5 Jahre	52%	44%	8%
Veränderung der Tumorlast			
1 Jahr	-51.9%	-34.5%	+5.9%

In allen vordefinierten Subgruppen (*BRAF* Status, PD-L1 Expression Level, LDH Level (Lactatdehydrogenase) und weitere) war die Kombinationstherapie Nivolumab/Ipilimumab einer Monotherapie mit Nivolumab und diese wiederum einer Monotherapie mit Ipilimumab bezüglich PFS und OS überlegen. Das Level an PD-L1 Expression alleine ist ein schlechter Biomarker für die OS-Vorhersage. Das OS in Patienten mit einer *BRAF*-Mutation war länger verglichen mit Patienten ohne *BRAF*-Mutation. Die 5-Jahres OS-Rate lag bei 60% vs. 48% mit Kombinationstherapie, 46% vs. 43% unter Nivolumab Monotherapie und bei 30% vs. 25% in der Ipilimumab-Gruppe.

12-Monat-Lebensqualität (Schadendorf et al.)

Die Lebensqualität konnte in allen drei Behandlungsgruppen aufrechterhalten bleiben. Mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D konnten nur wenige klinisch relevante Veränderungen beobachtet werden. Die Analyse der einzelnen Subgruppen zeigte ähnliche Resultate. Obwohl unter Nivolumab alleine oder

unter Nivolumab/ Ipilimumab mehr UAW vom Grad 3-4 beobachtet wurden gegenüber Ipilimumab Monotherapie (21% resp. 59% vs. 28%) schienen diese keinen bedeutsamen Effekt auf die Lebensqualität zu haben.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Auswertungen bezüglich UAW war in der Langzeitanalyse (5-Jahresanalyse) vergleichbar mit den vorhergehenden Daten zur Sicherheit. Grad 3 oder 4 therapiebedingte UAW traten bei 59%, 23% und 28% der Patienten in der Kombinationstherapiegruppe, der Nivolumab-Gruppe bzw. der Ipilimumab-Gruppe auf.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie (Fachinformation)

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg beim Melanom (n=448) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 10\%$) Hautausschlag (52%), Müdigkeit (46%), Diarrhö (43%), Pruritus (36%), Übelkeit (26%), Pyrexie (19%), verminderter Appetit (16%), Hypothyreose (16%), Kolitis (15%), Erbrechen (14%), Bauchschmerzen (13%), Arthralgie (13%), Kopfschmerzen (11%) und Atemnot (10%). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis moderat (Grad 1 oder 2).

Von den 313 Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg in der Studie CA209067 behandelt wurden, hatten 154 (49%) das erste Auftreten von Grade 3-4 unerwünschten Wirkungen während der anfänglichen Kombinationstherapie-Phase. Von den 147 Patienten dieser Gruppe, bei denen die Behandlung in der Monotherapie-Phase fortgesetzt wurde, hatten 47 (32%) mindestens eine Grade 3-4 unerwünschte Wirkung während der Monotherapie-Phase.

Studie 2 – Checkmate 066

- Robert C. et al N. Engl J. Med 2015,372:320-30 Posterpräsentation Atkinson V. et al. Society for Melanoma Research 2015.
- Long G. et al. Annals of Oncology 00:1-7,2016.
- Ascierto PA et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):187-194.

Design

Randomisierte, kontrollierte (gegen Dacarbazin), doppelblinde, pivotale Phase-III-Studie. Nur *BRAF*-WT-Patienten in der Studie.

Resultate

Primärer Endpunkt

OS: Die OS-Rate nach 3 Jahren war in der Nivolumab-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Dacarbazin-Gruppe (51.2% vs. 21.6%). Die mediane Gesamtüberlebenszeit von Nivolumab war länger (37.5 vs. 11.2 Monate mit Dacarbazin [$p < 0.001$]).

Sekundäre Endpunkte

PFS: Das mediane PFS betrug unter Nivolumab 5.1 Monate vs. 2.2 Monate unter Dacarbazin ($p < 0.001$), die PFS-Raten betragen 32.2% vs. 2.9%.

Ansprechraten:

- Die 3-Jahres-Ergebnisse zeigen eine **Erhöhung der ORR** unter Nivolumab (42.9%) und die Anzahl der Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (CR) erreichten, nahm im Vergleich zu früheren Analysen deutlich zu (7.6% nach 1 Jahr, vs. 11.0% nach 2 Jahren bzw. 19.0% nach 3 Jahren).
- Im Vergleich zu Dacarbazin gab es unter Nivolumab **signifikant mehr komplette (CR) bzw. partielle Remissionen (PR)** (Nivolumab: 19.0% bzw. 23.8% vs. Dacarbazin: 1.4% und 13.0%).

Ansprechdauer (DOR): Die Zeit bis zum Ansprechen war zwischen Nivolumab und Dacarbazin ähnlich. Die mediane Dauer des Ansprechens war bei Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin länger (NR vs. 6 Monate).

Die Überlegenheit von Nivolumab war in PD-L1 positiven und negativen Patienten nachweisbar.

Lebensqualität (HrQoL):

Patienten unter Nivolumab zeigten eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität sowohl im EQ-5D Utility-Index als auch im EQ-5D VAS-Score zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Patienten zeigten signifikant später eine Verschlechterung in verschiedenen EORTC QLQ-C30-Skalen und EQ-5D Utility-Index als unter Dacarbazin (Long et al., 2016).

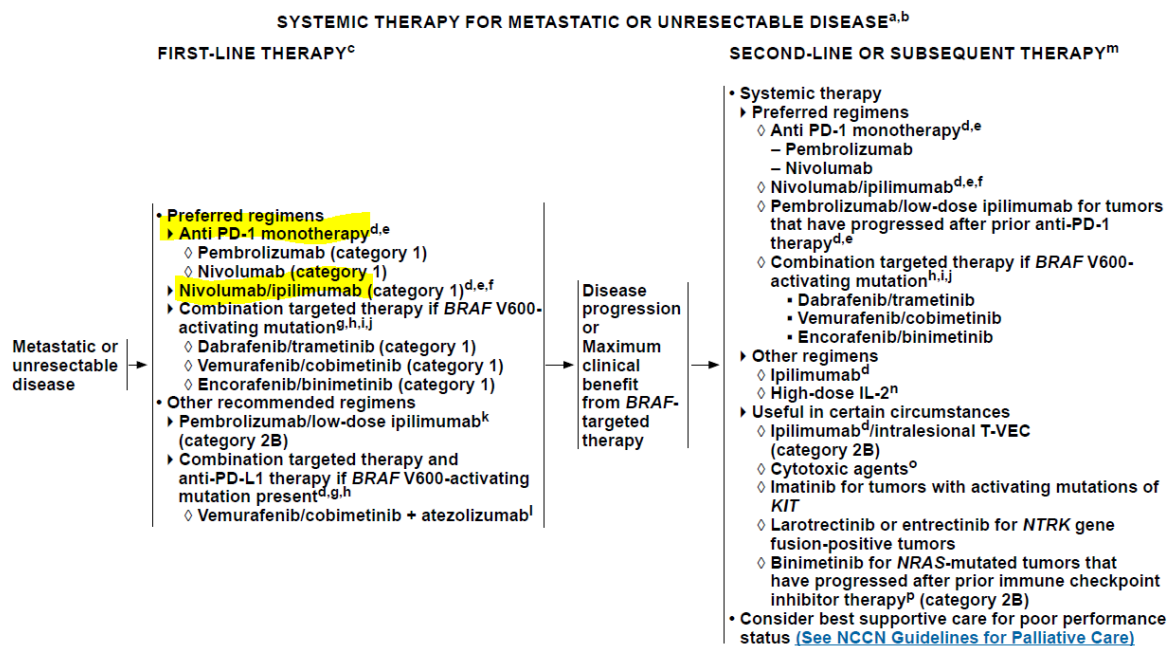
Medizinische Leitlinien

Vorliegend sind nur die Änderungen der aufgeführten Leitlinien seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März und April 2018 erwähnt.

Michielin O. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2019 (30): 1884-1901.

The current first-line standard of care treatments for unresectable stage III/IV are PD-1 blockade (nivolumab, pembrolizumab), PD-1 blockade (nivolumab) combined with CTLA-4 blockade (ipilimumab) and, in addition for BRAF V600-mutated melanoma [II, B], BRAF inhibition (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) combined with MEK inhibition (cobimetinib, trametinib, binimetinib) [60]. For unresectable stage IIIB/C, IVM1a (AJCC seventh edition [43]), talimogene laherparepvec (T-VEC) is also an option [I, B] (see 'In-transit disease' section above).

NCCN-Guideline: Melanoma: Cutaneous, Version 1.2021 – November 2020



- ➔ Nivolumab should be considered as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic disease.
- ➔ Selection between anti-PD-1 monotherapy and Nivolumab/Ipilimumab combination therapy should be informed by the consideration that although combination therapy may improve PFS relative to monotherapy, it is associated with a much higher risk of serious immunemediated toxicities compared to monotherapy.
- ➔ Combination therapy was associated with a much higher rate of discontinuation due to AEs.
- ➔ There are ongoing clinical trials evaluating even lower doses of ipilimumab in combinations in order to mitigate the toxicity

Seth R. et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO guidelines, Journal of Clinical Oncology 2020

- ➔ *In the unresectable/ metastatic setting, ipilimumab plus nivolumab, nivolumab alone, or pembrolizumab alone should be offered to patients with BRAF wild-type cutaneous melanoma, while those three regimens or combination BRAF/MEK inhibitor therapy with dabrafenib/trametinib, encorafenib/binimetinib, or vemurafenib/cobimetinib should be offered in BRAF-mutant disease.*

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020

7.6.4. Immuntherapie im Stadium IV

7.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD-1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen. Zudem sind PD-1-Antikörper in der Monotherapie Ipilimumab im Gesamtüberleben überlegen.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [523-527]	
	Konsensstärke: 96%	

Garbe C et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. European Journal of Cancer, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.015>

- ➔ *In stage IV patients, immunotherapy with checkpoint inhibitors shall be offered as first-line. The option include anti-PD-1 monotherapy and combination of anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 (level of recommendation strong, level of evidence: 1b).*
- ➔ *In distant metastasis, either resected or not, systemic treatment is indicated. For first-line treatment, particularly in BRAF wild-type patients, immunotherapy with PD-1 antibodies alone or in combination with CTLA-4 antibodies shall be considered.*
- ➔ *In particular scenarios for patients with stage IV melanoma and a BRAF-V600 E/K mutation, first-line therapy with BRAF/MEK inhibitors can be offered as an alternative to immunotherapy.*

Uptodate: Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibitors, September 2020.

- ➔ *Pembrolizumab and nivolumab, antibodies directed against programmed cell death receptor 1 (PD-1), have become the preferred approach to immunotherapy in patients with advanced melanoma. Ipilimumab, an antibody directed against the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) receptor on T lymphocytes, retains a role in combination with anti-PD-1 antibodies and in patients who have progressed on anti-PD-1 antibody therapy, but it is not typically used as a single agent given the development of agents that target PD-1.*
- ➔ *For patients **without** a BRAF V600 mutation, we recommend initial treatment with immunotherapy that includes a PD-1 inhibitor (nivolumab, pembrolizumab), rather than the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab alone, high-dose interleukin-2 (IL-2), or chemotherapy (**Grade 1A**).*
 - *For most patients, we suggest using combination immunotherapy with nivolumab plus ipilimumab rather than a PD-1 inhibitor as monotherapy (**Grade 2B**). This includes patients with more aggressive disease (eg, elevated lactate dehydrogenase [LDH], brain metastases, or symptomatic systemic metastases). We administer nivolumab (1 mg/kg) in combination with ipilimumab (3 mg/kg) every three weeks for four doses, followed by maintenance nivolumab (table 2).*
 - *Single-agent PD-1 inhibitor immunotherapy (nivolumab (table 2) or pembrolizumab (table 1)) is a suitable alternative, particularly where toxicity is a concern or for those who have less aggressive disease.*
- ➔ *For patients **with** a BRAF V600 mutation, data are evolving regarding the optimal initial treatment sequence using molecularly targeted therapy and immunotherapy. For most such patients, we suggest initial treatment with immunotherapy that includes a PD-1 inhibitor rather*

than targeted therapy (**Grade 2C**). Molecularly targeted therapy is, however, an acceptable alternative and is the preferred option for those ineligible for immunotherapy (eg, those who have autoimmune conditions or are on immunosuppression).

- For most patients, we suggest using combination immunotherapy with nivolumab plus ipilimumab, if available, rather than a PD-1 inhibitor as monotherapy (**Grade 2B**). This includes patients with more aggressive disease (eg, elevated LDH, brain metastases, or symptomatic systemic metastases).
- For patients with a BRAF V600 mutation and disease progression on PD-1 inhibitor-based treatment, we offer targeted therapy using a BRAF inhibitor/MEK inhibitor combination, rather than chemotherapy.

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms in 1L ist ein weiterer Immun-Checkpoint Inhibitor auf dem Markt: Pembrolizumab. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde analog zu OPDIVO in den Zulassungsstudien mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab verglichen. Direkte Vergleichsstudien der Immun-Checkpoint Inhibitoren gibt es nicht. Das Langzeitüberleben und das Gesamtüberleben der zwei Immun-Checkpoint Inhibitoren gegenüber Ipilimumab sind in einer vergleichbaren Grössenordnung.

Zusammenfassung Wirksamkeit

Die Langzeitdaten zur Wirksamkeit von OPDIVO als 1L Therapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Ipilimumab bestätigen die bereits bekannte, langanhaltende Wirksamkeit und die Sicherheit von OPDIVO.

Nierenzellkarzinom (RCC)

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Seit der letzten Beurteilung des BAG im März 2018 wurden weitere Langzeitdaten (4- und 5-Jahresdaten) aus der CheckMate-Studie 025 zur Indikation Nierenzellkarzinom veröffentlicht.

Studie 1 – CheckMate 025:

- Motzer R.J. et al. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373 (19):1803-13
- Cella D. et al. Lancet Oncol. 2016; 17 (7) 994-1003
- Sharma P. et al. International Kidney Cancer Symposium 2017
- Motzer R.J. et al. Long-term follow-up of Nivolumab vs Everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: the phase 3 CheckMate 025 trial. IKCS Symposium, 2019.
- Motzer R.J. et al. Final analysis of the CheckMate 025 Trial comparing Nivolumab vs Everolimus with > 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO Symposium, 2020.
- Motzer R.J. et al. Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: Updated Results With Long-Term Follow-Up of the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 025 Trial. Cancer, September 2020 (126): 4156-4167.

Design

Randomisierte, offene Phase III Head-to-Head Studie mit Nivolumab versus Everolimus. 821 antiangiogen vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem **klarzelligen** Nierenkarzinom (advanced clear cell RCC).

Resultate

Die minimale Follow-up-Zeit der CheckMate-Patienten betrug 64 Monate (Median 72 Monate).

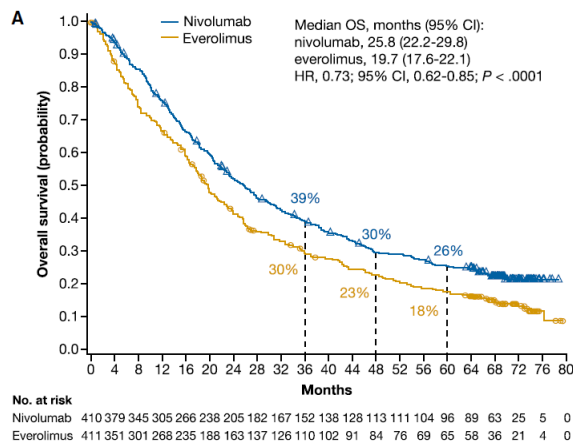
Primärer Endpunkt

OS

Die Interimsanalyse zeigte ein statistisch signifikant verlängertes mOS von 5.4 Monaten für Nivolumab auf (25.0 Mte. vs 19.6 Mte; $p=0.002$). Das mediane OS nach 3 Jahren betrug 26 Mte vs. 20 Mte; $p=0.0005$ (2 y OS-Rate 52% vs. 42%).

Die OS-Rate betrug nach 12 Monaten 76.0% gegenüber 66.7%. Das Mortalitätsrisiko wurde um 27% reduziert (HR 0.73; 98.5% KI 0.57-0.93; $p=0.002$).

→ Der OS- Benefit unter Nivolumab bestätigte sich auch nach 3, 4 und 5 Jahren mit OS- Überlebensraten von 39% vs. 30%, 30% vs. 23% und 26% vs. 18%.



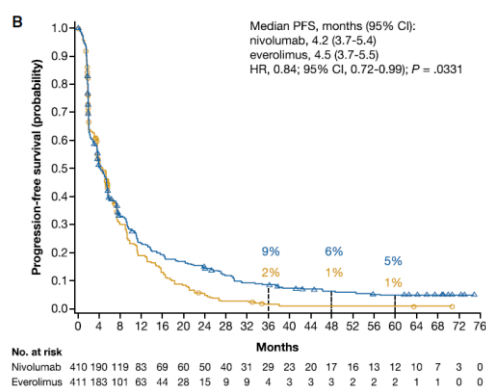
Sekundäre Endpunkte

Progressionsfreies Überleben

Das mPFS war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (4.6 Mte Nivolumab vs. 4.4 Mte unter Everolimus; $p=0.11$), im 3- und 5-Jahres Follow-up waren diese statistisch signifikant unterschiedlich mit einem PFS unter Nivolumab von 4.2 Mte vs. 4.5 Mte unter Everolimus (HR 0.85; $p=0.0371$).

Über 5 Jahre betrachtet zeigt OPDIVO ein um 16% statistisch signifikant geringeres Risiko einer Krankheitsprogression (HR: 0.84; 95% KI: 0.72, 0.99; $p = 0.033$)

Die PFS-Raten unter Nivolumab und Everolimus waren nach 3, 4 und 5 Jahren 9% (95% CI, 6%-12%), 6% (95% CI, 4%-9%) und 5% (95% CI, 3%-8%) bzw. 2% (95% CI, 1%-4%) 1% (95% CI, 0%-3%), und 1% (95% CI, 0%-3%).



Objektive Ansprechräte

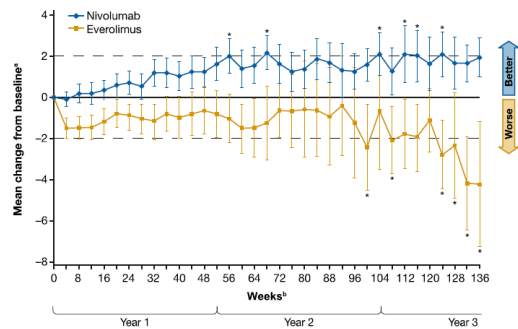
Die ORR unter Nivolumab war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse statistisch signifikant erhöht (25% vs. 5%; Odds Ratio 5.98; $p<0.001$). Nach 3 Jahren betrug die ORR 26% vs. 5% (Odds Ratio 6.19), nach 5 Jahren 22.9% (95% KI, 18.9%-27.3%) mit Nivolumab und 4.1% (95% KI, 2.4%-6.5%) mit Everolimus. Die Dauer des Ansprechens war mit 12.3 Mte vs. 12.0 Mte vergleichbar. Die Zeit bis zum Ansprechen wie auch die Dauer des Ansprechens waren auch nach 5 Jahren in beiden Gruppen vergleichbar (3.5 Mte Nivolumab vs. 3.7 Mte Everolimus respektive 12.0 Mte vs. 12.0 Mte). 4 Patienten unter Nivolumab hatten eine komplette Tumorverkleinerung versus 2 Patienten unter Everolimus.

22.0% (n=90) der mit Nivolumab behandelten Patienten und 3.6% (n=15) der mit Everolimus behandelten Patienten zeigten eine partielle Antwort. Die **mediane Dauer des Ansprechens** war zum Zeitpunkt der 5-Jahresanalyse 18.2 Monate (95% KI, 12.9-25.8 Monate) in der Nivolumab-Gruppe versus 14.0 Monate (95% KI, 8.3-19.2 Monate) in der Everolimus-Gruppe.

Für alle Patienten, die auf die Therapie ansprachen, betrug die **mediane Behandlungszeit** 23.6 Monate in der Nivolumab-Gruppe und 24.4 Monate in der Everolimus-Gruppe.

Lebensqualität

Die Behandlung mit Nivolumab zeigte eine schnelle und anhaltende Verbesserung der HRQOL (health-related quality of life) gegenüber dem Ausgangswert:



Studie 2 – Checkmate 003:

- McDermott D.F. et al. J Clin Oncol. 2015 Jun 20;33(18):2013-20
- McDermott D.F. et al. ASCO Annual Meeting 2016

Design und Resultate

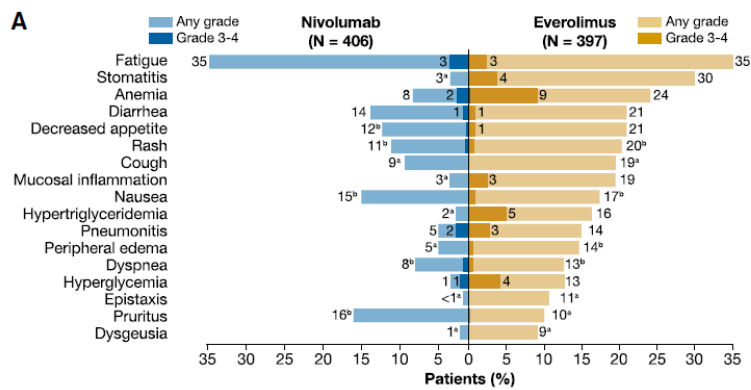
Phase 1 Dosis-Eskalations-Kohorten-Expansions-Studie mit 34 vorbehandelten Patienten. 71% der Patienten hatten bereits mind. 2 systemische Therapien. Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 1 Jahr 71%, nach 2 Jahren 48%, nach 3 Jahren 44%, nach 4 Jahren 38%. Das Langzeitüberleben über 5 Jahre erreichte ein mOS von 22.4 Monaten und eine OS-Rate von 34%.

Sicherheit/Verträglichkeit

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 Studiendauer von 2 Jahren Everolimus signifikant überlegen ($p < 0.001$).

Im Vergleich zu Everolimus war unter Nivolumab das Risiko für jegliche unerwünschten Ereignisse ($p = 0.0012$) wie auch für schwere Grad 3-4 Arzneimittel-bedingte Nebenwirkungen ($p < 0.0001$) sowie für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ($p=0.0056$) jeweils signifikant reduziert.

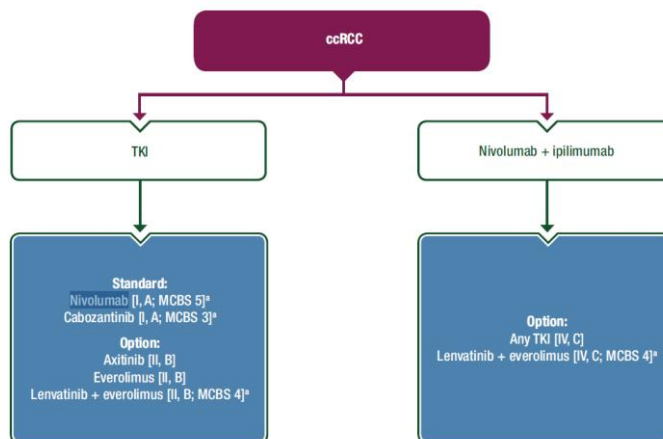
Das 5 Jahres Follow-up zeigte weiterhin eine verbesserte Verträglichkeit von Nivolumab. Die behandlungsbedingten UAW Grad 3-4 betragen 21.4% vs. 36.8% und führten in 9.6% der Fälle zum Therapieabbruch (vs. 12.6% unter Everolimus). Die häufigsten UAWs waren Müdigkeit (34.7%), Übelkeit (15.0%), Juckreiz (15.5%) und Durchfall (13.8%). Die meisten UAWs traten während der ersten 7 Monate der Behandlung auf.



Medizinische Leitlinien

Vorliegend sind nur die Änderungen der aufgeführten Leitlinien seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März 2018 erwähnt.

Escudier B. et al. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019 (30): 706-720



After first-line treatment with VEGF-targeted therapy:

- both axitinib and everolimus are active. Both drugs have shown significant improved PFS over sorafenib (axitinib) or placebo (everolimus) and
- based on recent phase III trials, sorafenib can also be used as an option.

However, second-line treatment has been dramatically modified by the report of two large trials showing improvement in OS with nivolumab and cabozantinib over everolimus. Both trials showed very significant improvement in OS and response rate, while PFS was improved only in the cabozantinib trial. In both trials, patients could be treated after either one or two TKIs.

- **if both nivolumab and cabozantinib are available, either drug is recommended;**

The optimal duration of treatment, especially for nivolumab, remains unclear, as well as the benefit of treatment beyond progression.

NCCN-Guidelines, Kidney Cancer, 2.2021, February 3 2021

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + pembrolizumab^b Cabozantinib + nivolumab^b Pazopanib Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab + nivolumab^b Axitinib + avelumab^b Cabozantinib (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> Active surveillance^c Axitinib (category 2B) High-dose IL-2^d
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) Cabozantinib + nivolumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> Pazopanib Sunitinib Axitinib + avelumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib (category 2B) High-dose IL-2^d Temsirolimus^e

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances
<ul style="list-style-type: none"> Cabozantinib (category 1) Nivolumab^b (category 1) Ipilimumab + nivolumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib (category 1) Lenvatinib + everolimus (category 1) Axitinib + pembrolizumab^b Everolimus Pazopanib Sunitinib Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab^f (category 2B) Sorafenib (category 2B) High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) Temsirolimus^e (category 2B)

- Anhand des OS-Vorteils von Nivolumab gegenüber Everolimus im 2L Setting, wird Nivolumab als 2L-Therapie nach anti-VEGF-Therapie gegenüber Everolimus bevorzugt.
- Das NCCN-Panel hat Nivolumab als **Kategorie 1 2L-Therapieoption** aufgenommen.

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Version 2.0 – August 2020

7.5.2. Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor

7.14.	Evidenzbasierte Empfehlung zum Hintergrundtext	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Nach Versagen einer alleinigen VEGF/R-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Cabozantinib oder Nivolumab bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence 1-	Literatur: [326-328]	
	Starker Konsens	

- ➔ Nach Versagen einer VEGF/R-basierten Therapie soll der weitere Einsatz mittels Nivolumab oder Cabozantinib erfolgen, da mit beiden Medikamenten ein Überlebensvorteil gegenüber der Behandlung mit Everolimus nachgewiesen werden konnte: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.

What's New

Long-term survival with nivolumab in refractory metastatic renal cell carcinoma (November 2020)

In patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) who have progressed on antiangiogenic therapy, subsequent immunotherapy with nivolumab is an established treatment option, but long-term survival outcomes have not been previously reported. In extended follow-up of a phase III trial (Checkmate 025), among approximately 800 patients with metastatic RCC and disease progression on at least one previous vascular endothelial growth factor (VEGFR) inhibitor, nivolumab improved both five-year overall (26 versus 18 percent) and progression-free (5 versus 1 percent) survival compared with everolimus. For patients with metastatic RCC refractory to VEGFR inhibitor therapy, we continue to offer nivolumab as an option for subsequent therapy.

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie ist OPDIVO der einzige zugelassene Immun-Checkpoint Inhibitor auf dem Markt. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in der Zulassungsstudie (CheckMate 025) mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus, einem m-Tor-Inhibitor, verglichen. CABOMETYX, ein Inhibitor mehrerer Rezeptortyrosinkinasen, ist ebenfalls nach vorangegangener antiangiogener Therapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gelistet und wurde ebenso bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit mit Everolimus verglichen. CABOMETYX zeigte im Vergleich zu Everolimus eine statistisch signifikante Verbesserung des OS (21.4 Monate gegenüber 16.5 Monate; HR: 0.66; p=0.0003) bei einer Ansprechrate von 17% im Vergleich zu 3% unter Everolimus. Direkte Vergleichsstudien von OPDIVO mit CABOMETYX gibt es nicht. Gemäss den aktuellen klinischen Leitlinien werden OPDIVO und CABOMETYX in der gleichen Therapielinie gleichwertig empfohlen.

Zusammenfassung Wirksamkeit

Die Langzeitdaten zur Wirksamkeit von OPDIVO als 2L Therapie bei RCC bestätigen die bereits bekannte, langanhaltende Wirksamkeit und die Sicherheit von OPDIVO.

Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN)

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März 2018 wurden Langzeitdaten aus der CheckMate-Studie 141 zur Indikation Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich veröffentlicht.

Studie 1 – CheckMate 141

- Ferris RL et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016; 375:1856-1867 November 10, 2016
- Ferris RL et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol 2018; 81: 45-51.
- Harrington K et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1104-15.

Design

Randomisierte offene Interventionsstudie, Phase III, (n=361).

Resultate

Die minimale Follow-up-Zeit der CheckMate-141-Patienten betrug 24.2 Monate

Primärer Endpunkt

OS

Das mediane OS war im Nivolumab-Arm 7.5 Monate verglichen mit 5,1 Monaten unter Standardtherapie (Methotrexat 40-60mg/m²/Woche oder Docetaxel 30-40mg/m²/Woche oder Cetuximab 400mg/m²1x dann 250mg/m²/Woche). Dieser Überlebensvorteil von 2.4 Monaten unter Nivolumab war signifikant (HR für die Mortalität 0.70; 95% KI 0.55–0.90; p=0.0048). Die OS-Rate nach 6, 12 18 und 24 Monaten betrug 56.5% vs.43.0%, 34.0% vs.19.7%, 21.5% vs. 8.3% und 16.9% vs 6% für Nivolumab vs. Standardtherapie. Die Expression von PD-L1 \geq 1% oder PD-L1 <1% wie auch ein positiver oder negativer p16-Status schienen keinen signifikanten Einfluss auf das OS zu haben.

Das mediane OS nach 2 Jahren betrug 7.7 Monate (95% KI: 5.7-8.8) im Nivolumab-Arm versus 5.1 Monate (95% KI: 4.0-6.2) unter Standardtherapie. Nach 2 Jahren hatten die Patienten im Nivolumab-Arm eine um 32% erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Standardtherapie, HR=0.68 (95% KI: 0.54-0.86). Patienten mit PD-L1 Expression \geq 1% hatten eine um 45% erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit und Patienten mit PD-L1 Expression <1% eine um 27% Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Standardtherapie.

Sekundäre Endpunkte

Progressionsfreies Überleben

Unter Nivolumab vergingen im Median 2.04 Monate, bis bei den Patienten eine Progression auftrat, unter der Standardtherapie 2.3 Monate. 19.7% der mit Nivolumab therapierten Patienten erreichten eine sechs Monate andauernde Progressionsfreiheit, unter Chemotherapie waren dies lediglich 9.9% der Patienten. Die PFS-Rate nach 12 Monaten betrug 11.1% vs. 2.5%. Im 2-Jahres Follow-up war das PFS mit einer Hazard-Ratio von 0.87 (95% KI: 0.68-1.11) ähnlich wie bei der früheren Analyse.

Objektive Ansprechrates

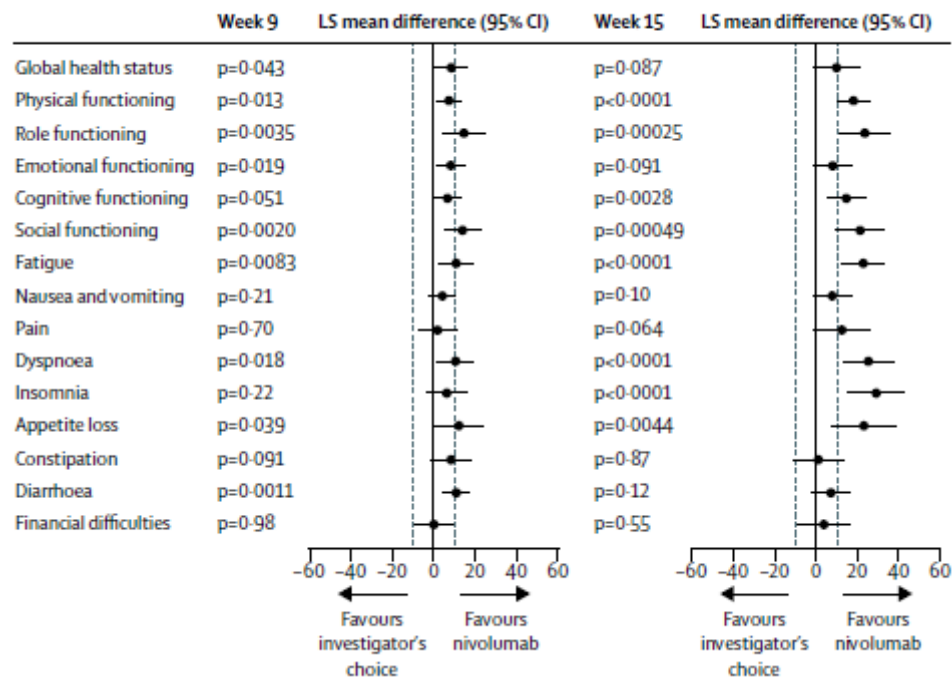
Die Ansprechrates unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien betrug unter Nivolumab 13,3% und unter Chemotherapie 5.8%, diese Ansprechrates war im 2-Jahres Follow-up unverändert. Bei 7 Patienten unter Nivolumab resp. 1 Patient unter Standardtherapie kam es zu einem kompletten Ansprechen. Die mediane Ansprechdauer betrug nach 2 Jahren weiterhin 9.7 Monate für Nivolumab und 4 Monate für Chemotherapie.

Lebensqualität

Patienteneinschätzungen wurden mittels dreier Fragebogen erhoben (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, 3-level Version des EQ-5D). Nach 15 Wochen wiesen Nivolumab behandelte Patienten stabile Resultate auf, während die Patienten aus dem Vergleichsarm Verschlechterungen von Funktion und Gesundheitszustand sowie eine Zunahme der Symptome aufwiesen.

Gesamtübersicht der Entwicklung der UAW unter Nivolumab vs. Standardtherapie:

B



Sicherheit/Verträglichkeit

Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 traten seltener unter Nivolumab auf (13.1% vs. 35.1%; $p<0.0001$). Die meisten Grad 3 oder 4 UAW traten im Verlauf der ersten 6 Monate der Behandlung auf und waren unter Nivolumab weiterhin seltener im Vergleich zur Standardtherapie:

0-6 Monate: 19.5% der Patienten

6-12 Monate: 2.5% der Patienten

Nach 12 Monaten: 1.7% der Patienten

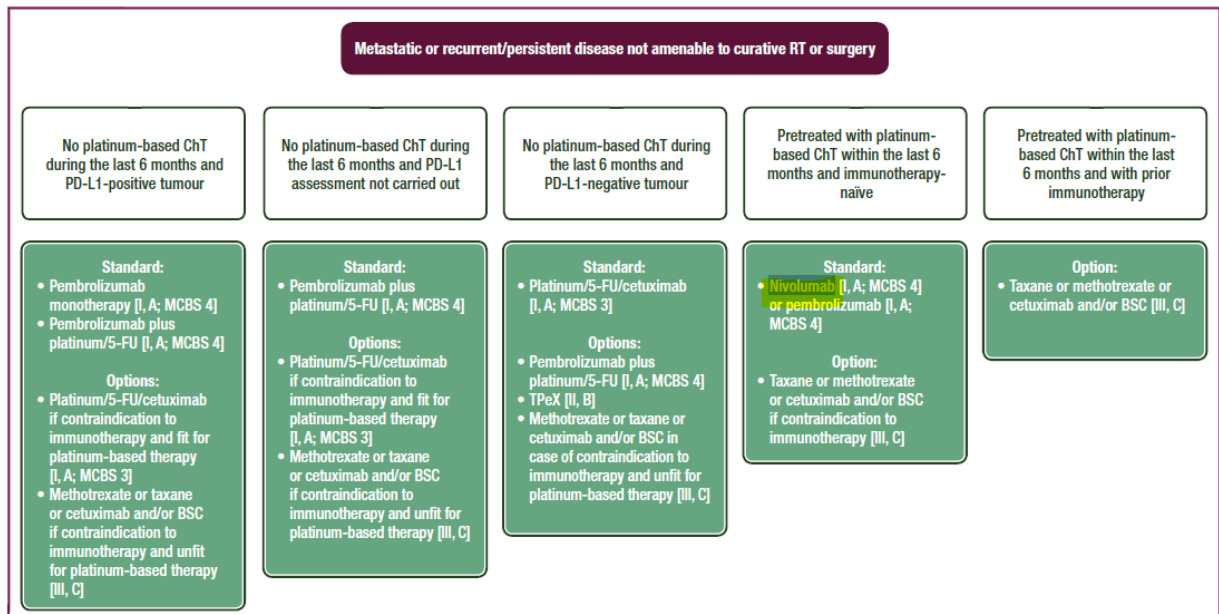
Die häufigsten UAW unter Nivolumab waren Müdigkeit, Übelkeit, Rash, Pruritus und verminderter Appetit. Unter Nivolumab starben 2 Patienten vs. 1 Patient unter Standardtherapie aufgrund therapiebedingten UAW.

Krankheitsprogression war die häufigste Todesursache.

Medizinische Leitlinien

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März 2018 in der Indikation SCCHN kam es zu Aktualisierungen in den folgenden Leitlinien:

ESMO guideline: Machiels JP et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS – ESMO – ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020. 31 (11): 1462-1475.



[...] For patients who progress within 6 months of platinum therapy, given either as palliative treatment or with multimodal curative treatment, nivolumab has been shown to improve OS compared with single-agent systemic treatment (cetuximab, docetaxel or methotrexate): 7.5 versus 5.1 months (CheckMate 141). In a very similar study design (KEYNOTE-040), pembrolizumab prolonged median OS compared with standard of care (8.4 versus 6.9 months), although the difference was not statistically significant. In the population with a PD-L1 TPS of $\geq 50\%$, median OS was 11.6 months with pembrolizumab and 6.6 months with standard of care.

Nivolumab is both FDA- and EMA-approved in this setting [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. Pembrolizumab is also approved by the FDA for the same indication and is approved by the EMA for patients whose tumours express PD-L1 with a TPS of $\geq 50\%$ [I, A].

[...] The efficacy of pembrolizumab or nivolumab is higher in patients with PD-L1-expressing tumours. PD-L1 staining (CPS) for recurrent/metastatic SCCHN is recommended since pembrolizumab is a first-line treatment option for patients with PD-L1-positive SCCHN [I, A].

NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers, Version 1.2021 – November 16, 2020

Systemic Therapy for nasopharyngeal cancers:

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)	
Preferred Regimens	
First-Line ^b	
• Cisplatin/gemcitabine (category 1) ^{13,14}	
Other Recommended Regimens	
First-Line ^b	Subsequent-Line
• Combination Therapy	• Immunotherapy
▶ Cisplatin/5-FU ^{15,16}	▶ Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B) ^{20,29}
▶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel ¹⁷ or paclitaxel ¹⁵	▶ Pembrolizumab if previously treated, PD-L1-positive, recurrent or metastatic disease (category 2B) ³⁰
▶ Carboplatin/cetuximab ¹⁸	
▶ Gemcitabine/carboplatin	
• Single Agents	
▶ Cisplatin ^{19,20}	
▶ Carboplatin ²¹	
▶ Paclitaxel ²²	
▶ Docetaxel ^{23,24}	
▶ 5-FU ²⁵	
▶ Methotrexate ^{16,25}	
▶ Gemcitabine ²⁶	
▶ Capecitabine ²⁷	
	See Evidence Blocks for recurrent, unresectable, or metastatic nasopharyngeal cancer on NASO-B (EB-2)
Useful in Certain Circumstances	
Subsequent-line	
• Pembrolizumab (for TMB-H tumors) ³¹	

Principles of systemic therapy for non-nasopharyngeal cancers:

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS

(Lip, Oral Cavity, Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, Occult Primary)

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).

Recurrent, Unresectable, or Metastatic (with no surgery or RT option)		
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-line^c</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU (category 1)^{c,29} Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥ 1) (category 1 if CPS ≥ 20)^{c,29} <p>Subsequent-Line (if not previously used)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab³⁰ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) Pembrolizumab³¹⁻³³ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) 	<p>Other Recommended Regimens (First- and Subsequent-Line)</p> <p>Combination regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU³⁴ (category 1) Cisplatin/cetuximab³⁵ Cisplatin or carboplatin/docetaxel³⁶ or paclitaxel³⁷ Cisplatin/5-FU^{37,38} Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab³⁹ Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab⁴⁰ Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel (category 2B)^{29,37} Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/docetaxel (category 2B)^{29,36} <p>Single Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin^{35,41} Carboplatin⁴² Paclitaxel⁴³ Docetaxel^{44,45} 5-FU⁴¹ Methotrexate^{38,46} Cetuximab⁴⁷ Capecitabine⁴⁸ Afatinib⁴⁹ (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B) 	<p>Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)</p> <ul style="list-style-type: none"> For select ethmoid/maxillary sinus cancers (small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide¹⁴ Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B) Pembrolizumab (for MSI-H tumors)⁵⁰

- ➔ Nivolumab prolongs survival in patients with recurrent or metastatic squamous cell H&N cancer that has progressed after platinum-based chemotherapy, relative to patients who receive standard single-agent systemic therapy.
- ➔ The panel recommends immunotherapy (nivolumab and pembrolizumab) as category 1 preferred options for patients with recurrent or metastatic HNSCC who have progressed on or following platinum-based chemotherapy **based on high-quality evidence**.

S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. Version 1.1 – November 2019

7.81.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Zweitlinientherapie sollte eine Therapie mit einem PD-1 Inhibitoren angeboten werden.
	Starker Konsens: 100 %

[...] Entscheidend für die Zulassung von **Nivolumab** war die von 16,6 % auf 36,0 % erhöhte 1 Jahres-Überlebensrate mit der Andeutung eines Plateaus sowie der signifikant verbesserten Gesamtüberleben (OS) Hazard Ratio (0,70, p=0,01).

S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Version 3.01 – Dezember 2019.

8.53.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2019
EK	Nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie soll eine Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor gemäß Zulassungsstatus durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

EK: Expertenkonsens

[...] In den 2-Jahres-Follow-Up-Daten zeigte sich, dass sowohl die HPV+ als auch HPV- von der Immuntherapie mit **Nivolumab** profitieren, ebenso die PD-L1+ (Tumor-Proportion-Score TPS >1%) als auch die negativen mit Trend zu den PD-L1+ [524]. Bei TPS > 50% (ca. 20 % der Patienten) ist dieser

Vorteil im Gesamtüberleben am größten (HR 0,32). Zudem spricht die deutlich niedrigere Rate an schweren Nebenwirkungen (13,1 vs 35,1 %), die nur unwesentlich erhöhte Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen und die verbesserte Lebensqualität und Symptomkontrolle unter laufender Therapie und danach für den Einsatz von Nivolumab als Zweitlinientherapie unter bzw. nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.

Uptodate: *Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer*, 27. Januar 2021

→ Nivolumab ist als Zweitlinientherapie empfohlen

Subsequent Therapy

Choice of therapy — *Many patients who receive systemic therapy for metastatic or recurrent head and neck cancer ultimately relapse. The choice of subsequent therapy is evolving. There is no agreed-upon standard of care, and experts differ in their preferred approach. Additionally, as immunotherapy regimens become standard in the first-line setting, optimal second-line regimens become less clear. As such, clinical trials are often appropriate.*

Options outside of a clinical trial include immunotherapy, cytotoxic chemotherapy, and targeted agents in various combinations. The choice of treatment regimen is influenced by prior treatment history, performance status and comorbidities, and the potential toxicities of a proposed regimen. Symptom-directed care also plays an important role in the management of these patients.

We suggest the following:

- *For patients with progression following initial treatment with systemic platinum-based chemotherapy (with or without cetuximab) **and who are eligible** for immunotherapy, we offer immunotherapy with a programmed death protein 1 (PD-1) antibody (pembrolizumab (table 2) or nivolumab (table 3)).*

PD-1 inhibitor immunotherapy — *Both **nivolumab** (table 3) and pembrolizumab (table 2) target programmed death protein 1 (PD-1) and have important clinical activity in patients with head and neck squamous cell carcinoma; both are approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for patients who have previously been treated with platinum-based chemotherapy for metastatic or recurrent squamous cell carcinoma the head and neck. The toxicity associated with these agents is similar to that observed with their use in other indications.*

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie ist ein weiterer Immun-Checkpoint Inhibitor auf dem Markt: Pembrolizumab. Pembrolizumab ist für Patienten zugelassen, deren Tumore PD-L1 mit einem TPS $\geq 50\%$ exprimieren. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab wurde analog zu OPDIVO in der Zulassungsstudie mit der Wirksamkeit und Sicherheit einer Standardchemotherapie verglichen. Direkte Vergleichsstudien der Immun-Checkpoint Inhibitoren gibt es nicht.

Zusammenfassung Wirksamkeit

Die 2-Jahresdaten zur Wirksamkeit von OPDIVO als 2L Therapie bei SCCHN bestätigen die bereits bekannte Wirksamkeit und die Sicherheit von OPDIVO.

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März 2018 wurden Langzeitdaten aus der CheckMate-Studie 205 zur Indikation relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma veröffentlicht.

Studie 1 – CheckMate 205

- Younes A. et al. Lancet Oncol 2016 ;17 :1283-94
- CheckMate 205 Timmerman J. et al. American Society of Hematology, Annual Meeting & Exposition oral presentation 2016.
- Armand P. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. Journal of Clinical Oncology 2018 (36); 14: 1428-1439.

Design

Offene, einarmige Multikohortenstudie Phase II.

Primärer Endpunkt: Objektives Gesamtansprechen (ORR)

Resultate

Primärer Endpunkt

Objektive Gesamtansprechrate (ORR)

Nach einem medianen Follow-up von 9 Monaten erreichten 66% der Patienten ein objektives Ansprechen, von denen 9% eine vollständige und 58% eine teilweise Remission erzielten. 23% erreichten eine Krankheitsstabilisierung. Nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten betrug das ORR 68%.

Nach einem medianen Follow-up von **18 Monaten**, machten 40% der Patienten mit der Therapie weiter. Das objektive Ansprechen lag insgesamt bei 69% (95% KI, 63%-75%) bzw. 65-73% je nach Kohorte. Von den Patienten mit einer ORR zeigten 16% eine vollständige Remission, 53% eine teilweise Remission, 19% hatten eine Stabilisierung der Krankheit und 9% eine Progression der Krankheit. Mehr als 95% der Patienten zeigten eine Reduktion der Tumorlast. Die ORR war innerhalb der verschiedenen Kohorten vergleichbar.

Table 2. Objective and Best Overall Response per IRC

Response	Protocol-Specified Analysis by Cohort			All patients (N = 243)
	BV Naïve: Cohort A (n = 63)	BV After Auto-HCT: Cohort B (n = 80)	BV Before and/or After Auto-HCT: Cohort C (n = 100)	
ORR, % (95% CI)	65 (52-77)	68 (56-78)	73 (63-81)	69 (63-75)
Best overall response				
Complete remission	18 (29)	10 (13)	12 (12)	40 (16)
Partial remission	23 (37)	44 (55)	61 (61)	128 (53)
Stable disease	15 (24)	17 (21)	15 (15)	47 (19)
Progressive disease	7 (11)	6 (8)	10 (10)	23 (9)
Unable to determine	0	3 (4)	2 (2)	5 (2)

Sekundäre Endpunkte

Dauer des Ansprechens

Die Zeit bis zum Ansprechen betrug 2.1 Monate. Die mediane Ansprechdauer nach einem Follow-up von 9 resp. 15 Monaten betrug 7.8 Monate resp. 13.1 Monate und nach 18 Monaten 16.6 Monate (95% KI, 13.2-20.3).

PFS

Die PFS-Rate betrug nach 6 Monaten 76.9%, nach 12 Monaten 54.6% und nach 18 Monaten 47.4%. Das mediane PFS lag nach 18 Monaten insgesamt bei 14.7 Monaten (95% KI, 11.3-18.5).

OS

Die OS-Rate betrug nach 6 Monaten 98.7%, nach 12 Monaten 94.9% und nach 18 Monaten 90.7%. Das mediane OS wurde nach 18 Monaten nicht erreicht.

Insgesamt 40% der Patienten setzten die Behandlung mit Nivolumab fort. In der zulassungsrelevanten Kohorte B hatten die Patienten im Median 32 Dosen Nivolumab erhalten.

Gesundheitszustand (EQ-5D, EORTC QLQ-C30)

Der Gesundheitszustand verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die häufigsten UAW bei der Analyse nach 18 Monaten waren: Müdigkeit (23%), Diarrhö (15%) und infusionsbedingte Reaktionen (14%).

Die häufigsten Grad 3-4 drug-related UAWs waren erhöhte Lipasewerte (5%), Neutropenie (3%) und erhöhte ALT (3%). 29 Patienten starben. Keiner der Todesursachen bezog sich auf die Therapie mit Nivolumab.

17 Patienten (7%) brachen die Behandlung wegen behandlungsbedingter UAWs ab; am häufigsten aufgrund von Pneumonitis (2%) und Autoimmun-Hepatitis (1%). Schwere UAWs traten bei 12% der Patienten auf; am häufigsten waren infusionsbedingte Reaktionen (2%), Pneumonitis (1%), Lungenentzündung (1%), Pleuraerguss (1%) und Pyrexie (1%).

Die häufigsten immunvermittelten UAWs waren Hypothyreose/ Schilddrüsenentzündung (12%) und Hautausschlag (9%, darunter 4 Patienten mit Grad 3-UAWs).

Tabelle 3 zeigt die Zusammenstellung der UAW bei der Auswertung nach 18 Monaten:

Adverse Event	All-Cause Adverse Events (n = 243)		Drug-Related Adverse Events (n = 243)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Diarrhea	86 (35)	2 (< 1)	37 (15)	2 (< 1)
Fatigue	85 (35)	3 (1)	56 (23)	2 (< 1)
Cough	83 (34)	0	15 (6)	0
Pyrexia	72 (30)	1 (< 1)	22 (9)	0
Upper respiratory tract infection	53 (22)	2 (< 1)	7 (3)	0
Nausea	52 (21)	0	25 (10)	0
Vomiting	48 (20)	2 (< 1)	21 (9)	1 (< 1)
Nasopharyngitis	48 (20)	0	2 (< 1)	0
Pruritus	47 (19)	0	25 (10)	0
Rash	46 (19)	3 (1)	29 (12)	2 (< 1)
Headache	46 (19)	1 (< 1)	16 (7)	0
Arthralgia	44 (18)	1 (< 1)	20 (8)	0
Abdominal pain	35 (14)	2 (< 1)	18 (7)	2 (< 1)
Constipation	35 (14)	1 (< 1)	11 (5)	0
Infusion-related reaction	35 (14)	1 (< 1)	34 (14)	1 (< 1)
Dyspnea	34 (14)	3 (1)	10 (4)	1 (< 1)
Anemia	32 (13)	6 (2)	8 (3)	1 (< 1)
Back pain	30 (12)	1 (< 1)	6 (2)	0
Oropharyngeal pain	29 (12)	0	5 (2)	0
Pneumonia	27 (11)	6 (2)	5 (2)	3 (1)
Nasal congestion	27 (11)	0	2 (< 1)	0
Myalgia	26 (11)	0	12 (5)	0
Lipase increased	22 (9)	14 (6)	17 (7)	11 (5)
Neutropenia	20 (8)	9 (4)	15 (6)	8 (3)
ALT increased	19 (8)	8 (3)	18 (7)	8 (3)
AST increased	18 (7)	6 (2)	17 (7)	5 (2)
Blood alkaline phosphatase increased	14 (6)	4 (2)	6 (2)	1 (< 1)
Amylase increased	13 (5)	5 (2)	11 (5)	5 (2)
Lymphocyte count decreased	10 (4)	5 (2)	3 (1)	2 (< 1)
Malignant neoplasm progression	5 (2)*	4 (2)	0	0

NOTE. Data presented as No. (%). Adverse events in this table are events reported in $\geq 10\%$ of patients and grade 3 or 4 events reported in $\geq 2\%$ of patients, occurring between first dose and 30 days after the last dose of nivolumab.
*Includes one grade 5 event. Three patients were reported as having grade 5 adverse events (multiple organ dysfunction and peripheral T-cell lymphoma in one patient, malignant neoplasm progression in one patient, and cardiac arrest in one patient); all were considered unrelated to treatment.

Medizinische Leitlinien

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im März 2018 in der Indikation cHL kam es zu Aktualisierungen in den folgenden Leitlinien:

ESMO Guidelines: Eichenauer D.A. et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (2018).

[...] Antibodies targeting the programmed cell death protein 1 (PD-1) represent another novel treatment option for patients with multiple relapses. Early-phase studies evaluating anti-PD-1 antibodies have shown high response rates and durable remissions in a relevant proportion of patients with disease recurrence after HDCT followed by ASCT and brentuximab vedotin therapy [III, B] [35, 36]. On the basis of these results, the anti-PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab were approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of such patients.

NCCN-Guidelines Version 2.2021: Hodgkin Lymphoma

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE

Relapsed/Refractory Disease		
	Second-Line Options ^b (in alphabetical order)	Subsequent Options ^{b,c} (in alphabetical order)
CHL	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin¹ • Brentuximab vedotin + bendamustine² • Brentuximab vedotin + nivolumab² • DHAP (dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine)^{4,5} • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin)^{6,7,8} • Gemcitabine/bendamustine/vinorelbine⁹ • GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin)¹⁰ • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)^{5,11} • IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)¹² • Pembrolizumab^{25,26} (for patients not candidates for transplant) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine¹³ • Bendamustine + carboplatin + etoposide¹⁴ • C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) • Everolimus¹⁵ • GCD (gemcitabine, carboplatin, dexamethasone)^{16,17} • GEMOX (gemcitabine, oxaliplatin)¹⁸ • Lenalidomide¹⁹ • MINE (etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone)²⁰ • Mini-BEAM (carmustine, cytarabine, etoposide, melphalan)^{21,22} • Nivolumab^{23,24} (see indications below) • Pembrolizumab^{25,26} (see indications below)
NLPHL ^c	<ul style="list-style-type: none"> • R (rituximab) + DHAP^{4,5} • R + ESHAP^{6,7,8} • R + ICE^{5,11} • R + IGEV¹² • R-Bendamustine²⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • If not previously used: <ul style="list-style-type: none"> ▶ R-CHOP²⁸ ▶ R-ABVD²⁹ ▶ R-CVP³⁰

→ **Nivolumab and pembrolizumab are included as subsequent therapy options for cHL patients who have relapsed or progressed following HDT/ASCR and posttransplant brentuximab vedotin, or after 3 or more lines of systemic therapy including autologous HSCT.**

S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 3.0 – Oktober 2020

→ Die Behandlung mit Nivolumab wird bei Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin empfohlen.

9.17.	<p>Patienten mit Progress oder Rezidiv nach Reinduktions- (Salvage)therapie und Brentuximab vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.</p> <p>*CAVE: Nivolumab ist nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) zugelassen. Pembrolizumab ist in dieser Situation nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt, zugelassen.</p>	B	[82, 83]
9.28.	<p>Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.</p> <p>*CAVE: Pembrolizumab und Nivolumab sind zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV angezeigt</p>	B	[83, 94]

Onkopedia Leitlinien: Hodgkin Lymphom, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (2018)

[...] 2017 wurden die PD-1 Inhibitoren **Nivolumab** und Pembrolizumab für die Rezidivtherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms nach Therapie mit Brentuximab Vedotin zugelassen. Die zulassungsrelevanten Daten aus Phase II Studien zeigten ein gutes Ansprechen mit Response Raten von 60-75%. Die Rate der kompletten Remissionen lag je nach Vortherapie bei 9-23% [33, 34].

Insgesamt scheinen die behandelten Patienten recht lange von der Therapie zu profitieren, so dass bisher keine maximale Therapiedauer festgelegt wurde. Therapiezeiträume von bis zu drei Jahren sind beschrieben worden. Unter welchen Bedingungen eine PD-1 Therapie sicher abgesetzt werden kann, wird derzeit geprüft. In einigen Fällen konnte bei einem Progress unter PD-1 Inhibitoren und fortgesetzter Therapie auch ein erneutes Ansprechen beobachtet werden. Weitere Informationen sind unter Arzneimittelbewertung zusammengefasst.

Stellungnahme DGHO: Die frühe Nutzenbewertung beruht auf Daten einer offen, nicht-randomisierten Phase-II-Studie. Nivolumab führt zu Remissionsraten von 65–90% mit einer progressionsfreien Überlebenszeit von über einem Jahr und einer 1-Jahres-Überlebensrate >90%. Nivolumab verbessert die klinische Symptomatik und die allgemeine Lebensqualität. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist

niedriger als unter Therapieoptionen wie allogener Stammzelltransplantation, Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder Brentuximab Vedotin.

Uptodate, Treatment of relapsed or refractory cHL. Stand 18. Dezember 2020

PD-1 blockade

Efficacy — Programmed death 1 (PD-1) ligands, PD-L1 and PD-L2, are overexpressed by Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) cells in classic HL (cHL), leading to evasion of immune surveillance. **Small prospective studies have reported high response rates with PD-1 inhibitors (eg, nivolumab, pembrolizumab), but further study is required to characterize the durability of treatment.**

[...] Support for anti-PD-1 monoclonal antibody therapy in this setting comes from several prospective trials of heavily pretreated patients:

- A multicenter phase II trial of nivolumab reported OR and CR rates of 69 and 16 percent, respectively, among 243 patients with r/r HL, of whom 180 had previously received BV and autologous HCT [51]. Median duration of response and median PFS were 17 and 15 months, respectively.
- A phase II study of nivolumab in 80 adults with r/r HL after autologous HCT and/or BV reported a 66 percent OR rate (9 percent CR), with a median duration of response of 7.8 months [52].
- The phase II KEYNOTE-087 study reported that pembrolizumab (200 mg every three weeks) was effective for BV-naïve patients and for those treated with BV before or after HCT [53]. The study reported 72 percent OR, including 28 percent CR, in 210 heavily pretreated patients with r/r HL. For two-thirds of patients who achieved CR, at least one year of treatment was required. Responses were durable, with 14 month median PFS; two-year PFS was >60 percent among patients who achieved CR. Grade ≥ 3 treatment-related toxicity was reported in 11 percent, and none led to death; compared with an earlier report of this study, no unexpected toxicity was noted with more than two years of follow-up [54].

Wirksamkeit im Vergleich mit anderen Arzneimitteln

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach autologer Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplant, ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin ist in der Schweiz neben OPDIVO auch Pembrolizumab zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit beider Arzneimittel wurden in Phase II Zulassungsstudien untersucht. Direkte Vergleichsstudien der Immun-Checkpoint Inhibitoren gibt es nicht. Die Daten aus den jeweiligen Zulassungsstudien bezüglich ORR-Rate und Rate der kompletten Remission sind in der gleichen Grössenordnung.

Zusammenfassung Wirksamkeit

Die Langzeitdaten aus dem 18-Monats-Follow-up zur Wirksamkeit von OPDIVO bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach autologer Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplant, ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin bestätigen die Daten zur Wirksamkeit und die Sicherheit von OPDIVO aus früheren Analysen.

Die Gruppe der Patienten mit rezidiviertem HL nach Hochdosistherapie und Therapie mit BV ist sehr klein. Deshalb hat die ZI keine weiteren Studien zur Wirksamkeit in dieser Indikation geplant.

Monotherapie Melanom adjuvant

Seit der letzten Beurteilung des BAG im Dezember 2018 wurden Langzeitdaten aus der CheckMate-Studie 238 zur Indikation Melanom adjuvant veröffentlicht.

Studie 1 – CheckMate 238 – (CA209238):

- Weber J. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377 (19): 1824-1835
- Präsentation beim 2018 ASCO Annual Meeting: Weber J. et al. Adjuvant therapy with Nivolumab versus Ipilimumab after complete resection of stage III/IV Melanoma: Updated results from a phase 3 trial.

- Präsentation beim 2019 ESMO Annual Meeting. Weber et al. Adjuvant Nivolumab Versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 3-Year Efficacy and Biomarker Results from the Phase 3 CheckMate 238 Trial.
- Ascierto et al. (2020), Lancet Oncology. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multi-centre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial.

Design

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, im Vergleich zu Ipilimumab.

Resultate

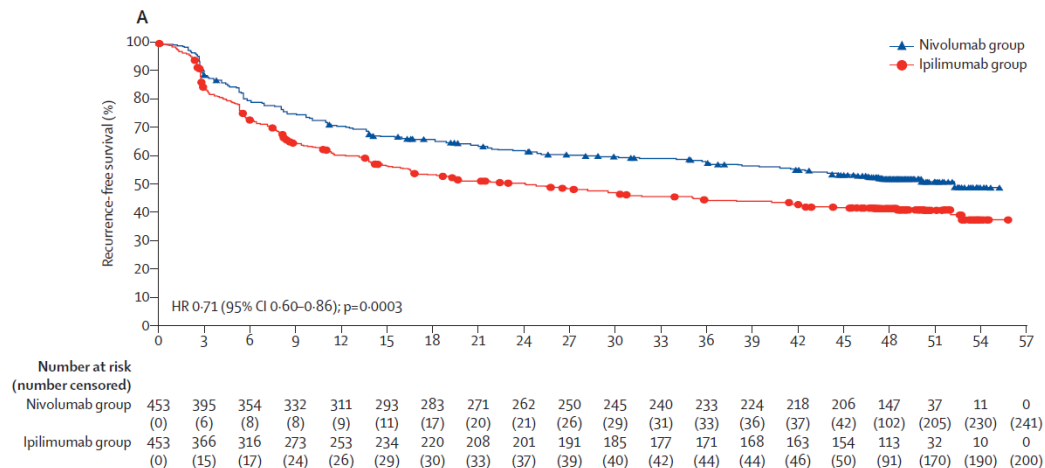
Das mediane Follow-up betrug 51.1 Monate im Nivolumab-Arm und 50.9 Monate im Ipilimumab-Arm.

Primärer Endpunkt

Rezidivfreies Überleben

Medianes RFS	Nivolumab	Ipilimumab	HR
18 Monate	NR	NR	
24 Monate	30.8 (95% KI 30.8-NR)	24.1 (95% KI 16.6-NR)	HR 0.66; 95% KI 0.54-0.81; p < 0.0001
36 Monate	NR (38.7-NR)	24.9 (16.6-35.1)	HR 0.68 (0.56-0.82)
48 Monate	52.4 (42.5-NR)	24.1 (16.6-35.1)	
RFS-Rate			
18 Monate	66.4% (95% KI 61.8-70.6)	52.7% (95% KI 47.8-57.4)	
24 Monate	63%	50%	
36 Monate	58%	45%	
48 Monate	51.7% (95% KI 46.8-56.3)	41.2% (95% KI 36.4-45.9)	HR 0.71 (0.6-0.86), p = 0.0003

Die Wahrscheinlichkeit des RFS war nach 4 Jahren im Nivolumab-Arm 29% höher als im Ipilimumab-Arm.



In beiden Behandlungsgruppen wurden als häufigste Ursache für ein Rezidiv Fernmetastasen verzeichnet (97 von 171 Recurrence events unter Nivolumab, 128 von 216 Recurrence events unter Ipilimumab).

Auch beim 4-Jahres Follow-up war das RFS innerhalb der meisten Subgruppen in der Nivolumab-Gruppe besser als in der Ipilimumab-Gruppe (siehe Tabelle):

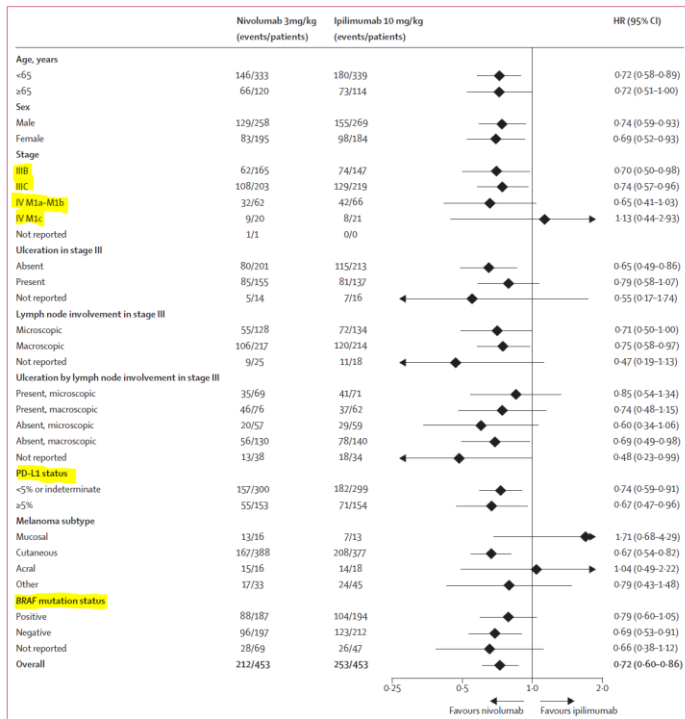
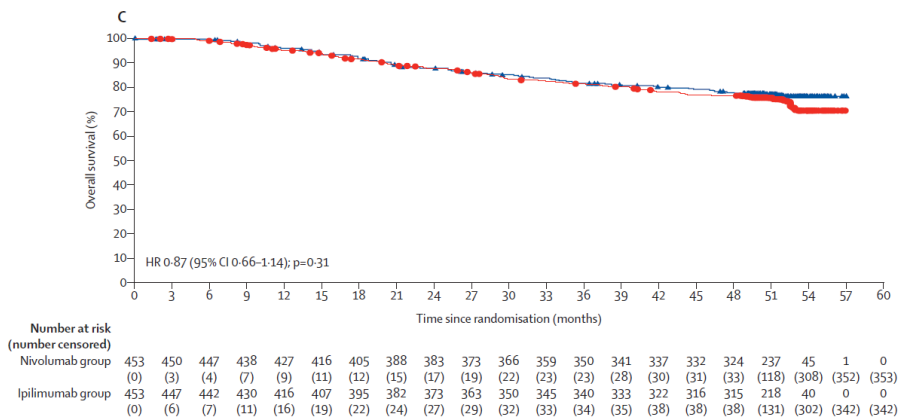


Figure 3: Recurrence-free survival in patient subgroups at 48 months. Results are expressed as unstratified HRs for the risk of recurrence or death in the nivolumab group compared with the ipilimumab group with 95% CIs. HR—hazard ratio.

Sekundäre Endpunkte

Overall survival (OS)

Nach 4 Jahren war das mediane OS in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Die OS-Rate nach 4 Jahren betrug 77.9% (95% KI 73.7-81.5) im Nivolumab-Arm und 76.6% (95% KI 72.2-80.39) im Ipilimumab-Arm. Diese Rate ist im Vergleich zum 5-Jahres-Gesamtüberleben in der EORTC 18071-Studie im Ipilimumab-Arm mit 65.4% rund 12% höher. Dies könnte damit erklärt werden, dass in der CheckMate 238 viele Patienten eine systemische Folgetherapie, davon 34% im Ipilimumab-Arm und 23% im Nivolumab-Arm eine Folge-Immuntherapie erhielten. Somit könnte eine Folgeimmuntherapie im Ipilimumab-Arm einem Cross-Over gleichkommen. Dies könnte erklären, weshalb kein klarer Unterschied im OS zu sehen ist.



Explorativer Endpunkt

Fernmetastasenfreies Überleben in Patienten mit Stadium III-Melanom

Nach 2 Jahren hatten 71% unter Nivolumab und 64% unter IPI ein DMFS (HR 0.76 95% KI 0.59-0.98; p=0.034). Das mediane DMFS nach 3 bzw. 4 Jahren wurde in der Nivolumab-Gruppe nicht erreicht NR bzw. NR (52.4-NR) und lag in der Ipilimumab-Gruppe bei NR (41.8-NR) bzw. 52.9 (42.4-NR), die HR betrug 0.78 (0.62-0.99) nach 3 Jahren und 0.79 (0.63-0.99) nach 4 Jahren. 59.2% (53.7-64.2%) in der Nivolumab-Gruppe und 53.3% (47.7-58.5) zeigten nach 4 Jahren immer noch ein DMFS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualitätswerte blieben in beiden Behandlungsarmen im Bereich der Baseline ohne klinisch bedeutsame Veränderungen.

Sicherheit und Verträglichkeit

- UAW Grad 3 oder 4 wurden bei 14.4% unter Nivolumab und 45.9% unter IPI beobachtet.
- Therapieunterbrüche aufgrund von UAW wurden bei 9.7% unter Nivolumab und 42.6% unter IPI beobachtet.
- Es traten 0 behandlungsbedingte Todesfälle unter Nivolumab vs. 2 unter IPI auf. Nach 4 Jahren wurden keine weiteren behandlungsbedingte Todesfälle berichtet.
- Die UAW des Schweregrades 3 oder 4 waren erhöhte ALT-Werte (1.1%), Hautausschlag (1.1%), Diarrhö (1.5%), während unter IPI Durchfall (9.5%), Colitis (7.5%), erhöhte ALT-Werte (5.7%) und Hautrötung (3.1%) die häufigsten schweren UAW darstellten.

Spät aufgetretene Grad 3-4 behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkungen wurden im Ipilimumab-Arm häufiger berichtet als im OPDIVO-Arm, traten aber vergleichsweise selten auf: 3 Patienten (1%) im OPDIVO-Arm und 7 Patienten (2%) im Ipilimumab-Arm.

Medizinische Leitlinien

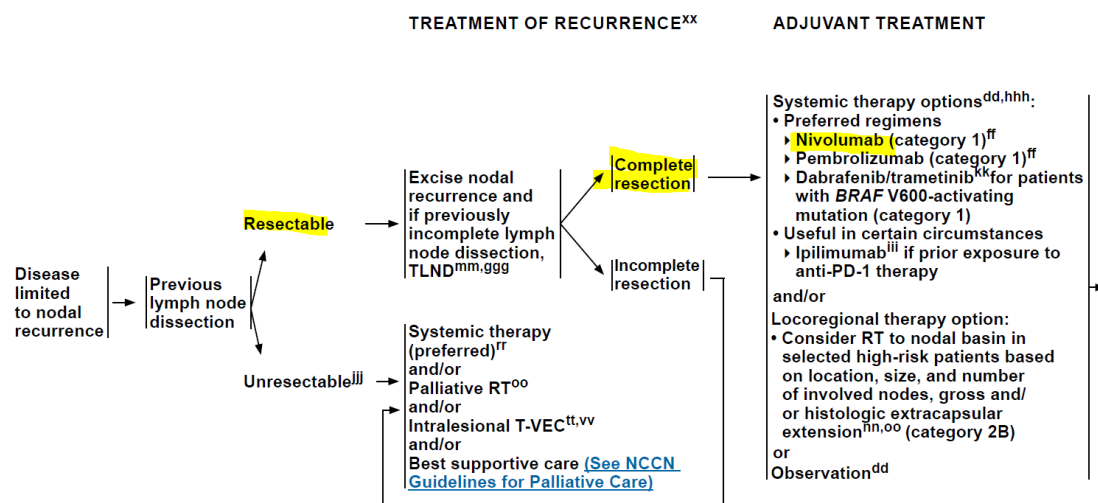
Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im Dezember 2018 in der Indikation Melanom adjuvant kam es zu Aktualisierungen in den folgenden Leitlinien:

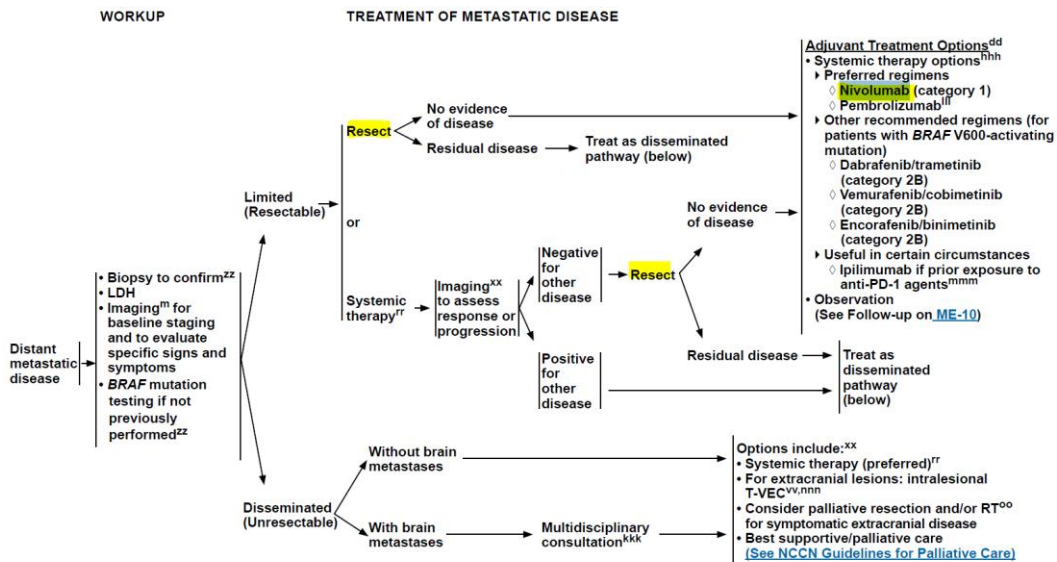
Michielin O et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Annals of Oncology 2019 (30):1884-1901

Nivolumab	Adult patients with complete resection of stage IIIb/C or IV melanoma	Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238) [56] Phase III NCT02388906	Ipilimumab 10 mg/kg RFS at 1 year: 60.8%	RFS gain at 1 year: 9.7%	RFS HR: 0.66 (0.53–0.81)	Fewer treatment-related grade 3 or 4 adverse events 14.4% versus 45.9%	A (Form 1)
------------------	---	--	---	--------------------------	--------------------------	---	------------

➔ *The data currently available establish both PD-1 blockade and dabrafenib/trametinib as recommended adjuvant treatments options for stage IIIA (SN >1 mm), B and C for BRAF-mutated melanoma.*

NCCN clinical practice Guideline, Version 1.2021 – November 25, 2020





➔ Nivolumab wird für Patienten mit Grad III-IV und Grad III-IV nach Rezidiv als adjuvante postoperative Therapie empfohlen.

Seth R et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guidelines: Journal of Clinical Oncology 2020

➔ *In the adjuvant setting, nivolumab or pembrolizumab should be offered to patients with resected stage IIIA/B/C/D BRAF wild-type cutaneous melanoma, while either of those two agents or the combination of dabrafenib and trametinib should be offered in BRAF-mutant disease.*

S3- Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Version 3.3 – Juli 2020)

6.4.2. Adjuvante Therapie im Stadium III/IV (NED)

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [407, 408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [409]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium IV (NED) soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

Beide randomisierten Studien mit den anti-PD-1 Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab haben einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben gegenüber Ipilimumab bzw. Placebo zeigen können. Die Risikoreduktion belief sich auf 35 % für Nivolumab vs. Ipilimumab bzw. 43 % für Pembrolizumab vs. Placebo. In der mit Nivolumab versus Ipilimumab durchgeführten randomisierten Studie konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung des fernmetastasierungsreien Überlebens gezeigt werden (HR 0.73 95% CI, 0.55-0.95]. Der Anteil der BRAF mutierten Patienten betrug jeweils ca. 40 %

in den Studien. Ein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit für BRAF mutierte oder BRAF wildtyp Patienten konnte in den Subgruppenanalysen nicht gezeigt werden.

Trotz der potentiellen Gefahr lebensbedrohlicher und dauerhafter Nebenwirkungen spricht der Benefit mit der genannten Risikoreduktion für die Anwendung der Therapie.

Die Autoren gehen bei einer Risikoreduktion um 43 % für Pembrolizumab (vs. Placebo) und 35% für Nivolumab (vs. Ipilimumab) hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens von einer solch großen Effektstärke aus, dass auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu erwarten ist. Die Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles liegt nach Meinung der Autoren deutlich bei den positiven Effekten der Medikation. Deshalb wurde eine starke Empfehlung zur Konsentierung vorgeschlagen.

Garbe C et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. European Journal of Cancer.

- ➔ *Adjuvant therapies in stage III/IV patients are primarily anti-PD-1, independent of mutational status, or dabrafenib plus trametinib for BRAF-mutant patients.*

Uptodate, Adjuvant and neoadjuvant therapy for cutaneous melanoma. December 2020

Checkpoint inhibition immunotherapy has represented an important advance in the treatment of patients with metastatic melanoma. These results led to the evaluation of these agents in the adjuvant setting for patients at high risk for recurrence following initial surgery.

- *Nivolumab, which targets programmed cell death protein 1 (PD-1), is the preferred agent for checkpoint inhibitor immunotherapy, based upon significant improvement in recurrence-free survival (RFS) and decreased toxicity compared with ipilimumab in a large phase III trial.*

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Der direkte Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab ist in der Zulassungsstudie (CheckMate 238) abgebildet. Anders als in den USA liegt von Swissmedic keine Zulassung für Ipilimumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms vor. Die Wirksamkeit von Ipilimumab wurde vs. Placebo in der EORTC 18071-Studie untersucht. Diese Phase II Studie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Ipilimumab behandelte Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben, das fernmetastasierensfreie Intervall und das progressionsfreie Intervall. Der kürzlich publizierte indirekte Vergleich für die Teilpopulationen der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/IIIC über den Brückenkomparator Ipilimumab, basierend auf den 36-Monatsdaten von CheckMate 238, zeigt für OPDIVO im Vergleich zu Placebo eine klinisch relevante Reduktion des Risikos für Rezidiv oder Tod um 47% (HR 0.53, 95% KI 0.44, 0.78) und für Fernmetastasen oder Tod um 41% (HR 0.59, 95% KI 0.44, 0.78) (Hemstock et al., 2020).

Zusammenfassung Wirksamkeit

Die Langzeitdaten zur Wirksamkeit von OPDIVO als adjuvante Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen bestätigen die bereits bekannte, langanhaltende Wirksamkeit und die Sicherheit von OPDIVO.

Metastasierendes Kolorektales Karzinom (mCRC)

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Seit der letzten Beurteilung des BAG im Dezember 2019 wurden keine weiteren Daten zur CheckMate-Studie 142 zur Indikation metastasierendes Kolorektales Karzinom veröffentlicht. Neue Langzeitdaten (18 Monate) zum Gesamtüberleben wurden am Symposium of Gastrointestinal Cancers 2018 in Form einer Präsentation gezeigt.

Studie 1 – CheckMate 142

- Overman et al. Lancet Oncol 2017; 18: 1182-91;
- Overman et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate 142: Presentation 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium (21 month follow-up)

Design

Nicht vergleichende, Open-Label Mehrkohorten-Phase 2 Studie.

Resultate

Ansprechrate (ORR): Nach einem minimalen Follow-up von etwa 15.7 Monaten erzielten 33.8% (KI 95%: 22-44) der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen, von denen 9.5% ein komplettes Ansprechen (CR), und 24.3% ein Teilansprechen (PR) erzielten. Nach einem medianen Follow-Up von 21 Monaten erzielten 25 (34%) ein Ansprechen. Davon zeigten 7 (9%) ein komplettes Ansprechen (CR) und 18 (24%) ein Teilansprechen (PR).

PFS: Das mediane PFS betrug 6.6 Monate (KI 95%: 3.0; NE) respektive 4.2 Monate nach einem minimalen Follow-up von 15.6 Monaten und einem medianen Follow-up von 21 Monaten. Das mPFS hatte sich von ursprünglich 14.3 Monaten auf 6.6 Monate verringert. Der Unterschied dürfte damit begründet sein, dass die erste Auswertung durch den Prüfarzt erfolgte, währendem die letzte Auswertung auf einem zentralen Review (BICR) basiert.

OS: Die Überlebensraten nach 6, 12 bzw. 18 Monaten betragen 83.3% (KI 95%: 72.4; 90.1), 72.0% (KI 95%: 60.0; 80.9) und 67% (KI 95%: 54.9, 76.9). Von den 25 Patienten mit bestätigtem Ansprechen gemäss BICR Beurteilung zeigten 20 (80%) zum Zeitpunkt der Analyse ein anhaltendes Ansprechen. Bestätigtes Ansprechen wurde unabhängig vom BRAF- und KRAS-Mutationsstatus und dem tumoralen PD-L1 Expressionslevel beobachtet. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht.

Insgesamt waren 73% der Patienten nach einem Jahr noch am Leben. Nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten zeigten 62% eine Krankheitskontrolle.

Zukünftige Daten

Weitere Daten zur Indikation mCRC werden aus der Phase IIIb-Studie CheckMate 8HW erwartet. Studienstart war im Juli 2019. Die Zulassungsinhaberin hat noch keine Daten zu dieser Studie eingereicht.

Sicherheit und Verträglichkeit

Mit dem 21-Monate Follow-up wurden keine neuen Sicherheitsaspekte berichtet. Die Sicherheitsdaten waren zwischen den Subgruppen konsistent.

Gesamtbeurteilung Swissmedic

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Nivolumab 3 mg/kg bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit dMMR oder MSI-H (n=74) mit jenem konsistent, welches bei unterschiedlichen Tumortypen für die Nivolumab Monotherapie beschrieben wurde.

Medizinische Leitlinien

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im Dezember 2019 in der Indikation metastasiertes Kolonkarzinom kam es zu Aktualisierungen in den folgenden Leitlinien:

Die **ESMO-Guidelines** wurden seit 2016 nicht mehr aktualisiert und Nivolumab wird entsprechend nicht erwähnt.

NCCN-Guidelines

Seit der letzten Beurteilung des BAG gibt es keine Änderungen der Empfehlungen in den NCCN-Guidelines. Die OPDIVO-Monotherapie wird weiterhin als 2L-Therapie in der Indikation dMMR/MSI-H mCRC empfohlen.

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 2.1 Januar 2019

Seit der letzten Beurteilung des BAG gibt es keine Änderungen der Empfehlungen in der S3-Leitlinie. Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung war OPDIVO bei der Behandlung für mCRC nicht zugelassen.

Uptodate, Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Approach to later lines of systemic therapy. Stand Januar 2021

Microsatellite unstable/deficient mismatch repair tumors — For patients who have high microsatellite instability (MSI-H)/deficient mismatch repair (dMMR) tumors who did not receive an immune checkpoint inhibitor for initial first-line therapy, we suggest immune checkpoint inhibitor immunotherapy rather than another form of systemic therapy. Two options are available:

- **Monotherapy with an immune checkpoint inhibitor that targets the programmed cell death 1 (PD-1) receptor, ie, either nivolumab or pembrolizumab, is one option.** In clinical trials, objective response rates (ORRs) with these two PD-1 inhibitors are 30 to 50 percent, and some responses are durable. Both drugs have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for this indication in the United States, and the choice of one agent over the other is empiric. Patients who experience disease progression on either of these drugs should not be offered the other.
- Another option is the combination of nivolumab plus ipilimumab, a monoclonal antibody directed against a different immune checkpoint, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4). Although there are no randomized trials directly comparing dual therapy with monotherapy with either **nivolumab** or pembrolizumab alone, indirect comparisons from the CheckMate 142 trial suggest that combined immunotherapy provides improved efficacy over anti-PD-1 monotherapy and has a favorable risk:benefit ratio. The combination has received FDA approval in the United States for patients with MSI-H or dMMR mCRC that has progressed despite other treatments. It is currently not known in which patients with MSI-H mCRC to use combined nivolumab plus ipilimumab, or whether this combination is active in patients who relapse or progress on single-agent checkpoint inhibitor immunotherapy.

Approximately 3.5 to 6.5 percent of stage IV CRCs have dMMR enzymes. The characteristic genetic signature of dMMR tumors is a high number of DNA replication errors (RER+) and MSI-H. Tumors that lack the mismatch repair (MMR) mechanism harbor many more mutations (ie, they are hypermutated) than do tumors of the same type without such MMR defects, and the mutations are also of greater immunogenicity.

[...] Benefit for **nivolumab**, a second anti-PD-1 monoclonal antibody, was shown in a second trial, CheckMate 142, in which patients with refractory dMMR (n = 59) or pMMR (n = 23) mCRC received nivolumab (a fully human anti-PD-L1 monoclonal antibody) with or without ipilimumab, a monoclonal antibody directed against CTLA-4. In a preliminary report presented at the 2016 annual ASCO meeting, immunotherapy benefited those with dMMR tumors (13 confirmed partial responses; median PFS 5.3 months). By contrast, there were no objective responses among those with pMMR tumors, and the median PFS was 1.4 months.

In a later analysis of 74 patients with dMMR mCRC treated with **nivolumab** alone (3 mg/kg every two weeks), at a median follow-up of 12 months, 23 had an objective response (31 percent), and the median duration of response had not been reached. Eight had responses lasting 12 months or longer. Responses were observed regardless of tumor PD-L1 expression level, or BRAF or KRAS mutation status. The most common grade 3 or 4 drug-related adverse events were increased levels of lipase and amylase.

Largely based upon these data, in August 2017, the FDA extended the approval of nivolumab to MSI-H or dMMR mCRC that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

Patients who experience disease progression on either of these drugs should not be offered the other.

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es gibt keine direkten Vergleichsdaten.

Die CheckMate142-Studie ist eine offene, nicht kontrollierte Phase-II Studie. Für Pembrolizumab gibt es die KEYNOTE 164-Studie, die ebenfalls eine offene, nicht kontrollierte Phase-II Studie ist. Die bisherigen Therapien (AVASTIN + FOLFIRI, AVASTIN + CAPEOX, AVASTIN + FOLFOX, ZALTRAP + FOLFIRI, CYRAMZA + FOLFIRI) wurden in der Zweitlinientherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mit dMMR/ MSI-H) nicht spezifisch untersucht.

Zusammenfassung Wirksamkeit

Zur Monotherapie OPDIVO in der Indikation mCRC (mit dMMR/MSI-H) liegen nur unkontrollierte Phase-II-Studiendaten vor. Es gibt keine direkten Vergleiche zu anderen 2L Therapien. Bei der Indikation mCRC (mit dMMR/MSI-H) handelt es sich um eine Indikation mit sehr kleinen Patientenzahlen

(Orphan Indikation), deshalb wurde diese Indikation bisher seitens BAG befristet in die SL aufgenommen. Weitere Daten in dieser Indikation wird gemäss der Zulassungsinhaberin die Studie CheckMate 8HW zeigen. Zur Studie CheckMate 8HW wird vermutlich erst im Oktober 2024 ein Abschlussbericht vorliegen (erst in 3.5 Jahren).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosierung von OPDIVO während der **Monotherapie** ist 240 mg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen. Die empfohlene Dosierung von OPDIVO während der **Kombinationsphase** ist 1 mg/kg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten in Kombination mit YERVOY 3 mg/kg verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, gefolgt von einer Monotherapie-Phase mit OPDIVO.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis es zu einer Progression der Krankheit kommt oder bis inakzeptable Toxizitätserscheinungen auftreten.

OPDIVO steht in Packungen zu 40 mg, 100 mg und 240 mg zur Verfügung. Mit der Zulassung der gewichtsunabhängigen Einheitsdosierung von 240 mg alle 2 Wochen im Jahr 2018 hat sich die Handhabung vereinfacht. Pro Patient wird ein einzelnes Vial pro Verabreichung benötigt. Es entsteht so bei der Monotherapie mit OPDIVO kein Medikamentenverwurf.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

FDA, zugelassen für:

- *patients with **metastatic non-small cell lung cancer** and progression on or after platinum-based chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving OPDIVO.*
- *patients with **unresectable or metastatic melanoma**, as a single agent or in combination with ipilimumab.*
Monotherapie und Kombinationstherapie: This indication is approved under accelerated approval based on progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.
- ➔ *There were responses in patients with and without BRAF V600 mutation-positive melanoma.*
- *patients with **advanced renal cell carcinoma** who have received prior antiangiogenic therapy.*
- *patients with **recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck** with disease progression on or after a platinum-based therapy.*
- *adult patients with **classical Hodgkin lymphoma** that has relapsed or progressed after a :
 - o autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and brentuximab vedotin
 - o 3 or more lines of systemic therapy that includes autologous HSCT.*
- *patients with **melanoma** with lymph node involvement or metastatic disease who have undergone complete resection, **in the adjuvant setting**. → CHECKMATE-238 demonstrated a statistically significant improvement in RFS for patients randomized to the OPDIVO arm compared with the ipilimumab 10 mg/kg arm.*
- *adult and pediatric (12 years and older) patients with **microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer** that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, as a single agent or in combination with ipilimumab. → This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials [see Clinical Studies (14.5)].*

EMA zugelassen für:

- Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of locally **advanced or metastatic non-small cell lung cancer** after prior chemotherapy in adults.
- Opdivo as monotherapy is indicated for adjuvant treatment of adults with **melanoma** with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.
- Opdivo as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (**unresectable or metastatic**) **melanoma** in adults.
Relative to nivolumab monotherapy, an increase in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for the combination of nivolumab with ipilimumab is established only in patients with low tumour PD-L1 expression.
- Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of **advanced renal cell carcinoma** after prior therapy in adults.
- Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with **relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma** after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin.
- Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of **recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck** in adults progressing on or after platinum-based therapy.

The European Medicines Agency considered that Opdivo has been shown to benefit patients with certain advanced cancers (melanoma, NSCLC, renal cell carcinoma, SCCHN or oesophageal cancer) by either increasing how long patients live or the time they live without their disease getting worse.

Opdivo is also effective in preventing melanoma from coming back in patients who have had surgery. In studies of urothelial cancer where other treatments had failed, patients responded to treatment with Opdivo. Studies of classical Hodgkin lymphoma involved only a small number of patients. However, high response rates were seen in these patients, in whom other treatments had failed and who had few other treatment options.

Side effects from Opdivo were considered manageable with appropriate measures and were outweighed by the benefits. The Agency therefore decided that Opdivo's benefits are greater than its risks and recommended that it can be authorised for use in the EU.

Beurteilung ausländischer Institute

NSCLC

Deutschland (G-BA): Beschluss vom 04. Februar 2016

Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Nutzen.

Seit der letzten Verfügung hat der G-BA seine Beurteilung bezüglich Nivolumab Monotherapie in der Indikation NSCLC nicht angepasst.

Grossbritannien (NICE): Publish date: 21 October 2020

*[...] Nivolumab is recommended as an option for treating locally advanced or metastatic **squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC)** in adults after chemotherapy, only if:*

- *it is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier if their disease progresses and*
- *they have not had a PD-1 or PD-L1 inhibitor before.*

It is recommended only if the company provides nivolumab according to the commercial arrangement.

[...] Nivolumab meets NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life.

The cost-effectiveness estimates for nivolumab compared with docetaxel are likely to be within what NICE considers to be an acceptable use of NHS resources. Therefore, it is now recommended in the NHS after chemotherapy for people who have not had a PD-1 or PD-L1 inhibitor before, if it is stopped at 2 years.

*[...] Nivolumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating locally advanced or metastatic **non-squamous non-small-cell lung cancer** in adults after chemotherapy, only if:*

- *their tumours are PD-L1 positive and*

- *nivolumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier in the event of disease progression, and*
- *the conditions in the managed access agreement are followed.*

Frankreich (HAS): Seit der SL Aufnahme per April 2016 gab es keine neue Beurteilung (Avis du 03 février 2016) bzw. hat das Erscheinen der Langzeitdaten zur Indikation NSCLC nicht zu einer Änderung der Beurteilung geführt.

Melanoma

Deutschland (G-BA): Beschluss vom 20. Dezember 2018 Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nivolumab oder Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab: Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Seit der letzten Verfügung hat der G-BA seine Beurteilung bezüglich Nivolumab Monotherapie in der Indikation fortgeschrittenes (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom nicht angepasst.

Grossbritannien (NICE): NICE hat seine Empfehlungen in der Indikation Melanom Mono- und Kombinationstherapie seit der letzten Beurteilung durch des BAG nicht geändert.

Frankreich (HAS): Stand 19. Juli 2018

- ➔ *Le service médical rendu par l'association OPDIVO plus ipilimumab est important uniquement en 1ere ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.*
- ➔ *Le service médical rendu par l'association OPDIVO plus ipilimumab est insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale.*

OPDIVO Monotherapie, Stand 17. Juli 2016

- ➔ *le service médical rendu par OPDIVO 10 mg/ml est important en « monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ».*

Nierenzellkarzinom (RCC)

Deutschland (G-BA): seit der letzten Beurteilung durch das BAG für die Indikation RCC hat der G-BA seine Beurteilung nicht angepasst.

Grossbritannien (NICE): seit der letzten Beurteilung durch das BAG für die Indikation RCC hat NICE seine Empfehlungen nicht angepasst.

Frankreich (HAS): Stand 19. Juli 2018

Compte tenu de:

- *la démonstration de la supériorité du nivolumab sur l'évérolimus en termes de survie globale dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires,*
- *malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier le gain en qualité de vie,*

OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF.

Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN)

Deutschland (G-BA): 17. November 2017

Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierter Therapie

- Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer frühen Progression während oder nach einer Platinbasierten Therapie liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

- Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Grossbritannien (NICE): Publish date: 22 November 2017

[...] Nivolumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating squamous cell carcinoma of the head and neck in adults whose disease has progressed on platinum-based chemotherapy, only if:

- the disease has progressed within 6 months of having chemotherapy
- nivolumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier in the event of disease progression and
- the conditions in the managed access agreement are followed.

This recommendation is not intended to affect treatment with nivolumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

[...] Nivolumab meets NICE's criteria to be considered a life-extending end-of-life treatment. However, it cannot be recommended for routine use because the most likely cost-effectiveness estimate would fall between £45,000 and £73,600 per quality-adjusted life year gained.

Nivolumab has the potential to be cost effective, but more evidence is needed to address the clinical uncertainties. It can therefore be recommended for use within the Cancer Drugs Fund while further data are collected as part of a managed access agreement. Collecting further data from people having nivolumab should address the uncertainties about its benefits for longer-term survival and for tumours expressing less than 1% PD-L1 protein.

Frankreich (HAS): Keine Bewertung zur Indikation "Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich."

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

Deutschland (G-BA): Da die Beurteilung des G-BA zum Zusatznutzen der OPDIVO-Therapie bei cHL vom 17. Juni 2017 ist, konnte der Zusatznutzen noch nicht bewertet werden:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Grossbritannien (NICE): Publish date: 26 July 2017

Recommendations

Nivolumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma in adults after autologous stem cell transplant and treatment with brentuximab vedotin, when the company provides nivolumab according to the commercial arrangement.

Committee discussion

In conclusion, the committee acknowledged that nivolumab was clinically effective, but noted that the available evidence was highly uncertain because the data were immature and from single-arm studies. The committee noted that the company's indirect comparison with standard of care had compared pooled outcomes from the nivolumab trials with outcomes from the Cheah et al. study. The committee considered that Cheah et al. may not fully reflect UK current practice, but it acknowledged that the published evidence for comparator treatments used in the UK was limited. When considering the new evidence received from the company in response to consultation, it acknowledged that Cheah et al. was currently the best available evidence for standard of care and considered it appropriate for decision-making. The committee concluded that there was a large degree of uncertainty in the clinical evidence.

Frankreich (HAS): 5. Juli 2019

Le service médical rendu par OPDIVO reste important dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Compte tenu:

- des données d'efficacité très limitées issues d'une phase II non comparative, multicohortes, en cours, montrant un pourcentage de réponse objective proche de 70% ;
- du nombre de cas de réactions aiguës du greffon contre l'hôte, et de la mortalité liée à la transplantation, plus élevé qu'attendu chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par nivolumab ;
- du besoin médical important ;

la Commission considère qu'OPDIVO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. La stratégie de prise en charge de ces patients repose sur les différentes chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie ainsi que l'allogreffe (selon l'éligibilité).

Melanom adjuvant

Im Vergleich zum Stand im Dezember 2018 (Verfügung Melanom adjuvant) ist diese Indikation nun durch die EMA zugelassen. Entsprechend finden sich neu auch Beurteilungen durch ausländische Institutionen:

Deutschland (G-BA): Beschluss vom 21.02.2019

[...] Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab: „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Für Nivolumab zeigt sich in der Vermeidung von Rezidiven ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Unsicherheiten verbleiben, da auf Basis des indirekten Vergleichs eine umfassende Bewertung der unerwünschten Ereignisse nicht möglich ist. Weiterhin liegen keine Daten zum Gesamtüberleben und keine verwertbaren Daten zu patientenberichteten Endpunkten vor. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

[...] **Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.**

Grossbritannien (NICE): Publish date: 23 January 2019

- ➔ Nivolumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for the adjuvant treatment of completely resected melanoma in adults with lymph node involvement or metastatic disease. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed.
- ➔ This recommendation is not intended to affect treatment with nivolumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Why the committee made these recommendations

There are currently no adjuvant immunotherapies recommended by NICE for routine use in people who have melanoma with lymph node involvement or metastatic disease, who have had complete resection.

Clinical evidence from CheckMate 238, an ongoing randomised trial, shows that nivolumab improves recurrence-free survival compared with ipilimumab. There are currently no trials comparing nivolumab with routine surveillance, which is the standard of care in the NHS. An indirect treatment comparison using ipilimumab as a common comparator showed that nivolumab is likely to improve recurrence-free survival compared with routine surveillance. However, there is currently no reliable clinical evidence to show that it improves overall survival. This means that the clinical and cost effectiveness of adjuvant nivolumab is uncertain.

Nivolumab has the potential to be cost effective, but more evidence is needed to address the clinical uncertainties. Longer follow-up data from CheckMate 238 on how long people live and how long people live without their disease coming back would help to address these uncertainties. Therefore, adjuvant nivolumab is recommended for use in the Cancer Drugs Fund for people who have melanoma with lymph node involvement or metastatic disease.

Frankreich (HAS) 5. September 2019

- la démonstration de la supériorité de nivolumab par rapport à un traitement actif (ipilimumab disposant d'une AMM, en adjuvant, aux Etats Unis) sur la réduction du risque de récurrence (HR= 0,65 ; IC97,56% [0,51 ; 0,83]),
- de l'immaturation des données de survie globale pour conclure sur un avantage de nivolumab par rapport à ipilimumab sur ce critère de jugement,
- de la moindre survenue d'événements indésirables graves avec nivolumab, dans un contexte où ipilimumab est connu pour un profil de toxicité moins favorable,
- du besoin médical important compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron),

la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.

mCRC

Die EMA hat die OPDIVO-Monotherapie in der Zweitlinientherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mit dMMR/ MSI-H) nicht zugelassen. Es liegen somit keine HTA-Berichte ausländischer Institute wie G-BA, NICE, SMC und HAS vor. Auch in Kanada und Australien gibt es keine Beurteilungen zu dieser Indikation.

Medizinischer Bedarf

NSCLC

Nivolumab zeigt einen therapeutischen Mehrwert für vorbehandelte SQ und NSQ NSCLC-Patienten und ist im Vergleich zu Docetaxel besser verträglich. Die aktuellen internationalen Behandlungsleitlinien bestätigen den Mehrwert der PD-1-Checkpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des NSCLC.

Melanom (1L Monotherapie und Kombinationstherapie mit YERVOY)

Vor Einführung der Immunonkologika und den zielgerichteten Therapien hatten Patienten im fortgeschrittenen Stadium III/IV Melanom eine sehr schlechte Prognose und etwa 75% der Patienten verstarben innerhalb eines Jahres. Bei der zielgerichteten Therapie mit BRAF-Inhibitoren kommt es bei vielen Patienten nach wenigen Monaten zur Resistenz. Die Kombination der BRAF-Inhibitoren mit MEK-Inhibitoren kann die Resistenzbildung hinauszögern.

Monotherapie

Nivolumab ist Ipilimumab bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in der 1L-Therapie des fortgeschrittenen Melanoms überlegen. Die aktuellen internationalen Behandlungsleitlinien empfehlen Nivolumab als 1L-Therapie in dieser Indikation.

Kombinationstherapie mit Ipilimumab

Die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab zeigt als 1L-Therapie in der Indikation fortgeschrittenes Melanom eine Überlebensrate nach 5 Jahren von 52%. 74% der überlebenden Patienten waren

zum Zeitpunkt des Follow-Up therapiefrei. Die aktuellen internationalen Behandlungsleitlinien empfehlen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ebenfalls als 1L- Therapie in dieser Indikation. Die Nivolumab -Monotherapie zeigt im Vergleich zur Kombinationstherapie ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Kombinationstherapie ist der Nivolumab-Monotherapie bezüglich Wirksamkeit überlegen, wird jedoch nur bei Patienten mit einer guten Fitness empfohlen.

RCC

Neben den TKI und mTOR-Inhibitoren steht mit Nivolumab ein weiteres Arzneimittel zur Verfügung, dass das Überleben der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom verbessern kann. So haben auch Patienten mit einem Progress, die eine «High-Medical-Need-Patientengruppe» darstellen, nach einer Erstlinientherapie weitere Therapieoptionen. Nivolumab zeigt gegenüber dem m-TOR Inhibitor Everolimus, einen Mehrnutzen. Nivolumab wird gleichwertig wie Cabozantinib in den aktuellen klinischen Leitlinien als Standardtherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie empfohlen.

Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN)

Nivolumab stellt bei SCCHN-Patienten mit einem Rezidiv oder einer metastasierten Erkrankung nach einer Platin-basierten Vortherapie zusammen mit Pembrolizumab die einzige Therapieoption dar, die diesen Patienten ein statistisch signifikant verlängertes OS bei gleichzeitig statistisch signifikant verbesserter Lebensqualität und Sicherheit ermöglicht.

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

20% der Hodgkin-Lymphom Patienten haben einen Rückfall nach der first-line Behandlung mit Chemotherapie kombiniert mit Radiotherapie. Rund die Hälfte davon kann in der second-line mit hochdosierter Chemotherapie und nachfolgender ASCT geheilt werden. Die andere Hälfte, die nicht auf die Zweitlinientherapie reagiert hat, profitiert möglicherweise von der Therapie mit Brentuximab Vedotin. Diejenigen, die unter Brentuximab Vedotin eine Krankheitsprogression haben, haben eine schlechte Prognose. Die Hälfte ist nach 2 Jahren verstorben. Mit der Zulassung von Pembrolizumab und Nivolumab in der oben genannten Indikation steht nun für diese Patientengruppe eine 4L Therapieoption zur Verfügung, welche gemäss aktuellen klinischen Leitlinien empfohlen wird. Für junge Patienten besteht noch als letzte Möglichkeit eine allogene Blutstammzelltransplantation.

Melanom adjuvant

Die Mehrheit der Patienten mit Stadium III-Melanom kann komplett reseziert werden, während nur 20% der Patienten mit Stadium IV-Melanom komplett reseziert werden können. Trotz Resektion besteht ein grosses Risiko eines Rezidivs. 50-80% der Patienten mit Stadium III/IV-Melanom erleiden innerhalb von 5 Jahren nach kompletter Resektion ein Rezidiv. Zurzeit sind in der Schweiz Pembrolizumab und Nivolumab in der Indikation Melanom adjuvant zugelassen. Bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ist auch die Kombination von Tafinlar mit Trametinib zugelassen. Gemäss G-BA zeigt sich *für Nivolumab in der Vermeidung von Rezidiven ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.* In den aktuellen klinischen Leitlinien haben sich PD-1 Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab aufgrund des therapeutischen Nutzens für erwachsene Patienten bei Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion als Behandlungsstandard etabliert.

mCRC

Burden of Disease

BMS geht davon aus, dass in der Schweiz jährlich etwa 88-110 mCRC-Patienten von dieser schweren Form des mCRC mit einem DNA Mismatch-Repair (dMMR) betroffen sind. mCRC dMMR/MSI-H Patienten haben unter bestehenden Therapieoptionen schlechte Prognosen. Sie sind eine Very-High-Unterm-Medical-Need-Patientenpopulation.

Therapieplatz der OPDIVO-Monotherapie

In den aktuellen klinischen Leitlinien und in der klinischen Praxis (siehe Expertenmeinungen unten) hat sich Nivolumab aufgrund des therapeutischen Nutzens für Patienten mit mCRC und dMMR/MSI-H als Behandlungsstandard in der zweiten Linie etabliert.

Expertenmeinungen

Die ZulassungsinhaberIn reicht Expertenfragen ein, die an sechs Experten gerichtet und von diesen beantwortet wurden.

Auf die Frage, wie sich der Therapiestandard in der zweiten Linie nach Chemotherapie durch die neuen verfügbaren Immuntherapien verändert hat, antworten die Experten einheitlich, dass der aktuelle Therapiestandard nach 1L Chemotherapie in der Praxis die Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors (Nivolumab oder Pembrolizumab) sei.

Auf die Frage, ob in der dMMR/MSI-H mCRC-Patientenpopulation in der 2L nach vorangegangener Chemotherapie weiterhin noch Chemotherapien (in Kombination mit VEGF-/EGF-Inhibitoren) eingesetzt werden, antworten die Experten wiederum einheitlich, dass eine Zweitlinienchemotherapie in dieser Patientenpopulation absolut unüblich sei. Die Immuntherapie zeige in Gesamtschau verfügbarer Daten klar überlegene Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit. Eine Zweitlinienchemotherapie würde nur in Erwägung gezogen, wenn spezifische Kontraindikationen gegen die Immuntherapie bestehen (Autoimmunerkrankungen, Organtransplantationen etc.).

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für die Indikationen Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) 2L, Melanom Monotherapie und Kombinationstherapie mit Yervoy 1L, Nierenzellkarzinom (RCC) 2L, Plattenepithelkarzinom im Kopf- Hals-Bereich (SCCHN) 2L, klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) 4L und Melanom adjuvant als erfüllt.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für die Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom als befristet erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV in der **Hauptindikation NSCLC** für OPDIVO 1 Vial zu 240 mg/24ml:

	mg in Packung	FAP [Fr.]	Dosierungsvorgabe	Dosis in mg	Zyklusdauer	Kosten/Monat (30.42 Tg) [Fr.]
OPDIVO Monotherapie 240mg/24ml	240	3'134.43	240mg alle 2 Wochen	240	14	6'809.922321
KEYTRUDA 100 mg	200	4'534.58	200mg/d alle 3 Wochen	200	21	6'567.94
TECENTRIQ 1200 mg	1200	4'593.52	1200mg alle 3 Wochen	1200	21	6'653.31
TQV-Niveau						6'610.63
TQV-Preis		3'042.70				

Die TQV-Preise für die weiteren Dosierungen von OPDIVO wurden linear berechnet ausgehend von einer Durchschnittsdosierung von 3 mg/kg KG und einem Durchschnittsgewicht von 72 kg ($72 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 216 \text{ mg}$) für die Fixdosierung:

TQV-Preis OPDIVO 40 mg: CHF 563.46

TQV-Preis OPDIVO 100 mg: CHF 1'408.66

TQV-Preis OPDIVO 240 mg: CHF 3'042.70

- aufgrund des TQV in den Nebenindikationen, die auch den wirtschaftlichen Preisen von OPDIVO in diesen Indikationen entsprechen (für die Berechnung siehe Anhang (6)).

Tabelle 1

	TQV-Niveau für OPDIVO [Fr.] / Vial 240 mg/24 ml
Melanom Monotherapie 1L	3'023.05
Melanom Kombinationstherapie mit Yervoy 1L	-
Nierenzellkarzinom (RCC) 2L	Für diese Indikation besteht ein vertrauliches Preismodell
Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich 2L	3'099.40 (Preis Hauptindikation)
Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) 4L	3'023.05
Melanom adjuvant	3'023.05
Metastasiertes Kolorektales Karzinom	2'382.16

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 02. Juli 2021 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.
Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.09/Euro; Fr. 1.23 /GBP; Fr. 0.1459 /DKK; Fr. 0.1062/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittliche Preise:

	APV (FAP)
Inf Konz 40mg/4ml	Fr. 520.99
Inf Konz 100mg/10ml	Fr. 1'309.63
Inf Konz 240mg/24ml	Fr. 3'156.10

- APV und TQV werden in der Hauptindikation je hälftig gewichtet, in den zur SL-Aufnahme beantragten Nebenindikationen ist der TQV massgebend und entspricht dem wirtschaftlichen Preis in der jeweiligen Nebenindikation (vgl. Tabelle 1). Liegt der wirtschaftliche Preis (TQV) der Nebenindikation unter dem FAP der Hauptindikation, kommt es zu einer Rückvergütung der Differenz des wirtschaftlichen FAP der Hauptindikation und des TQV der Nebenindikation (siehe Limitierungstext), zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz 40mg/4ml	Fr. 542.23	Fr. 638.90
Inf Konz 100mg/10ml	Fr. 1'355.58	Fr. 1'548.25
Inf Konz 240mg/24ml	Fr. 3'099.40	Fr. 3'422.90

- mit Limitierungen für die jeweiligen Indikationen:

„Limitatio für die 40/100 mg-Vials

In den unten angegebenen Indikationen können Patienten bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Die Behandlungen bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Weitere Indikationen sind der Limitatio des OPDIVO 240 mg-Vials zu entnehmen. Diese beinhalten die OPDIVO-Monotherapie in den Indikationen Melanom adjuvant, Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Nierenzellkarzinom (RCC), Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN), klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL), kolorektales Karzinom (CRC) mit dMMR/MSI-H, sowie die Monotherapiephase der Kombination mit YERVOY im Melanom.

Melanom

Befristete Limitation bis 31.08.2024

*In **Kombination mit YERVOY** für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in der Kombinationstherapiephase: YERVOY in einer*

Dosierung von maximal 3 mg/kg Körpergewicht kombiniert mit OPDIVO in einer Dosierung von maximal 1 mg/kg alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen. Dafür vorgesehen sind die OPDIVO 100 mg- und 40 mg-Vials.

In einer an die Kombinationsphase anschließenden Monotherapie ist OPDIVO in einer Dosierung von maximal 240 mg alle zwei Wochen zu verabreichen (siehe Limitatio 240 mg).

Für die Behandlung des Melanoms in Kombination mit YERVOY vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 17.04% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für das Melanom verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO bzw. YERVOY zurück.

Wurde die Kombinationsphase mit OPDIVO und YERVOY vor dem 01.09.2021 abgeschlossen und wird die Therapie in der Monotherapiephase mit OPDIVO fortgesetzt, kann entsprechend der bis zum 31.08.2021 gültigen Limitierung keine Rückvergütung auf die Monotherapiephase verlangt werden. Wurde die Kombinationsphase mit OPDIVO und YERVOY vor dem 01.09.2021 begonnen und werden ab dem 01.09.2021 weitere Kombinationszyklen verabreicht, gilt pro nachweislich ab dem 01.09.2021 für das Melanom verabreichter Packung resp. verabreichtem mg OPDIVO bzw. YERVOY die oben genannte, ab 01.09.2021 gültige, Limitierung.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.03

Die Zulassungsinhaberin Bristol-Myers Squibb SA erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, einen indikationsspezifischen Prozentsatz des Fabrikabgabepreises (sofern angegeben; vgl. oben) zurück. Die Rückzahlung erfolgt auf die erste Aufforderung für jede bezogene Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO (40 mg, 100 mg oder 240 mg). Es gelten die zum Verabreichungszeitpunkt aktuellen Preise und Prozentsätze. Der Krankenversicherer muss der Zulassungsinhaberin im Rahmen der Rückerstattungsforderung den Indikationscode (vgl. oben) angeben. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Limitatio für das 240 mg-Vial:

In den unten angegebenen Indikationen können Patienten sofern nicht anders festgelegt bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Die Dosierung beträgt maximal 240 mg alle zwei Wochen sofern nicht anders festgelegt.

Die Behandlungen bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Weitere OPDIVO-Indikationen sind den Limitationen der OPDIVO 40 mg- und 100 mg-Vials zu entnehmen. Diese beinhalten die Kombinationstherapiephase mit YERVOY im Melanom.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Befristete Limitation bis 31.08.2024

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

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.01

Melanom

Befristete Limitation bis 31.08.2024

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

Für die Behandlung des Melanoms vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 2.46% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für das Melanom verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO zurück.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.02

*In **Kombination mit YERVOY** für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen: In einer an die Kombinationsphase anschliessenden Monotherapie ist OPDIVO in einer Dosierung von maximal 240 mg alle zwei Wochen zu verabreichen. Für Informationen zur Kombinationsphase wird auf die Limitation der 40 mg- /100 mg-Vials verwiesen.*

Für die Behandlung des Melanoms in Kombination mit YERVOY vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 17.04% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für das Melanom verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO bzw. YERVOY zurück.

Wurde die Kombinationsphase mit OPDIVO und YERVOY vor dem 01.09.2021 abgeschlossen und wird die Therapie in der Monotherapiephase mit OPDIVO fortgesetzt, kann entsprechend der bis zum 31.08.2021 gültigen Limitierung keine Rückvergütung auf die Monotherapiephase verlangt werden. Wurde die Kombinationsphase mit OPDIVO und YERVOY vor dem 01.09.2021 begonnen und werden ab dem 01.09.2021 weitere Kombinationszyklen verabreicht, gilt pro nachweislich ab dem 01.09.2021 für das Melanom verabreichter Packung resp. verabreichtem mg OPDIVO bzw. YERVOY die oben genannte, ab 01.09.2021 gültige, Limitierung. Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.03

Melanom adjuvant

Befristete Limitation bis 31.08.2024

Als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit regionaler Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen (Stadium IIIB, IIIC oder IV nach AJCC 7th edition) nach vollständiger Resektion bei Patienten ohne vorangegangene systemische Therapie zur Behandlung des Melanoms. Die adjuvante Therapie mit Nivolumab soll innerhalb von 15 Wochen nach Resektion gestartet werden.

Die Patienten können bis zu maximal 12 Monaten oder bis zu einem vorher auftretenden Rezidiv der Erkrankung behandelt werden.

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 2.46% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für das adjuvante Melanom verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO zurück.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.07

Nierenzellkarzinom (RCC)

Befristete Limitation bis 31.08.2024

Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie.

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, 29.68% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für RCC verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO zurück.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.04

Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN)

Befristete Limitation bis 31.08.2024

Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.05

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

Befristete Limitation bis 31.08.2024

Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach autologer Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplant, ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Für die Behandlung des cHL vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 2.46% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für das cHL verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO zurück.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.06

Kolorektales Karzinom (CRC) mit dMMR/ MSI-H

Befristete Limitation bis 31.08.2024

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit fehlerhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin. Die fehlerhafte DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) müssen mit einem validierten Test nachgewiesen werden.

Für die Behandlung des CRC mit dMMR/MSI-H vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 23.14% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für das CRC mit dMMR/MSI-H verabreichter Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO zurück.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20461.08

Die Zulassungsinhaberin Bristol-Myers Squibb SA erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, einen indikationsspezifischen Prozentsatz des Fabrikabgabepreises (sofern angegeben; vgl. oben) zurück. Die Rückzahlung erfolgt auf die erste Aufforderung für jede bezogene Packung resp. pro verabreichtem mg OPDIVO (40 mg, 100 mg oder 240 mg). Es gelten die zum Verabreichungszeitpunkt aktuellen Preise und Prozentsätze. Der Krankenversicherer muss der Zulassungsinhaberin im Rahmen der Rückerstattungsforderung den Indikationscode (vgl. oben) angeben. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“,

- mit folgenden Auflagen:

Die befristete Aufnahme bis 31. August 2024 wird mit der Auflage verbunden dem BAG ein reguläres Neuaufnahmegesuch und allfällige neue Daten bis spätestens Ende November 2023 zur Behandlung am 2. Termin EAK 2024 einzureichen. Im Rahmen des Neuaufnahmegesuchs wird das BAG erneut alle Aufnahmekriterien überprüfen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2024.

6. Anhang

6.1 Therapeutischer Quervergleich (TQV) in der Indikation Melanom Monotherapie für OPDIVO 1 Vial 240 mg/24 ml.

	mg in Packung	FAP neu	Dosierungsvorgabe	Dosis in mg	Zyklusdauer	Kosten/ Monat (30.42 Tg)
Monotherapie OPDIVO						
OPDIVO 240mg/24ml Monotherapie	240	3'099.40	240mg alle 2 Wochen	240	14	6'733.81
KEYTRUDA 100 mg	200	4'534.58	200mg/d alle 3 Wochen	200	21	6'567.94
TQV-Niveau						6'567.94
TQV-Preis		3'023.05				

Für die Behandlung des Melanoms vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 2.46% des Fabrikabgabepreises (= CHF 76.25) pro nachweislich für das Melanom verabreichter Packung OPDIVO zurück.

6.2 Therapeutischer Quervergleich (TQV) in der Indikation Melanom Kombinationstherapie OPDIVO mit YERVOY:

	Durchschnittliche Behandlungsdauer gemäss Checkmate 067 [Anzahl Zyklen]	mg in Packung	FAP neu [Fr.]	Dosierungsvorgabe	Dosis in mg/ Zyklus	Packungen/ Zyklus	Anzahl Packungen/ Kur	Therapiekosten
Kombination OPDIVO + YERVOY								
YERVOY 50mg/10ml Kombinationsphase	3.20	50.00	4'166.12	3mg/ kg KGW alle 3 Wochen für 4 Zyklen	16	1	3.2	13'331.58
YERVOY 200mg/10ml Kombinationsphase	3.20	200.00	16'664.45	3mg/ kg KGW alle 3 Wochen für 4 Zyklen	200	1	3.2	53'326.24
OPDIVO 40mg/ 4ml Kombinationsphase	3.20	40.00	542.23	1mg/kg KGW alle 3 Wochen	72	2	6.4	3'470.27
OPDIVO 240mg/24ml Monotherapie	20.00	240.00	3'099.40	240mg alle 2 Wochen	240	1	20	61'988.00
Total								132'116.10
KEYTRUDA 100 mg	23.73	100	4'534.58	200 mg alle 3 Wochen	200		23.733333	107'620.70
OPDIVO 240 mg	35.6	240	3'134.43	240mg alle 2 Wochen	240		35.6	111'585.71
TQV-Niveau								109'603.20

Für die Behandlung des Melanoms in Kombination mit YERVOY vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 17.04% des Fabrikabgabepreises pro nachweislich für das Melanom verabreichter Packung OPDIVO bzw. YERVOY zurück. Differenz total Therapiekosten: Fr. 22512.89.

6.4 In der Indikation Plattenepithelkarzinom 2L gibt es keinen Therapeutischen Quervergleich. Der wirtschaftliche Preis von OPDIVO in dieser Indikation entspricht dem APV. OPDIVO ist somit zum Preis der Hauptindikation in der Indikation SCCHN wirtschaftlich.

6.5 Therapeutischer Quervergleich (TQV) in der Indikation Klassisches Hodgkin-Lymphom Monotherapie OPDIVO 4L:

	mg in Packung	FAP neu [Fr.]	Dosierungsvor-gabe	Dosis in mg	Zyklus-dauer	Kosten/ Monat (30.42 Tg) [Fr.]
Monotherapie OPDIVO						
OPDIVO 240mg/24ml Monotherapie	240	3'099.40	240mg alle 2 Wo-chen	240	14	6'733.81
KEYTRUDA 100 mg	200	4'534.58	200mg/d alle 3 Wo-chen	200	21	6'567.94
TQV-Niveau						6'567.94
TQV-Preis		3'023.05				

Für die Behandlung des Klassischen Hodgkin-Lymphom vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 2.46% des Fabrikabgabepreises (= CHF 76.25) pro nachweislich für das Klassischen Hodgkin-Lymphom verabreichter Packung OPDIVO zurück.

6.6 Therapeutischer Quervergleich (TQV) in der Indikation Melanom adjuvant Monotherapie OPDIVO:

	mg in Packung	FAP neu [Fr.]	Dosierungsvorgabe	Dosis in mg	Zyklusdauer	Kosten/ Monat (30.42 Tg) [Fr.]
Monotherapie OPDIVO						
OPDIVO 240mg/24ml Monotherapie	240	3099.40	240mg alle 2 Wochen	240	14	6733.81
KEYTRUDA 100 mg	200	4534.58	200mg/d alle 3 Wochen	200	21	6567.94
TQV-Niveau						6567.94
TQV-Preis		3023.05				

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 2.46% des Fabrikabgabepreises (= CHF 76.25) pro nachweislich für das Melanom verabreichter Packung OPDIVO zurück.

6.7 Therapeutischer Quervergleich (TQV) in der Indikation metastasiertes Kolorektales Karzinom 2L:

	mg in Packung	FAP neu [Fr.]	Dosierungsvorgabe	Dosis in mg	Zyklusdauer	Kosten/ Monat (30.42 Tg) [Fr.]
Monotherapie OPDIVO						
OPDIVO 240mg/24ml Monotherapie	240	3'099.40	240mg alle 2 Wochen	240	14	6'733.81
KEYTRUDA 100 mg	200	3'573.24	200mg/d alle 3 Wochen	200	21	5'175.53
TQV-Niveau						5'175.53
TQV-Preis		2'382.16				

*wirtschaftlicher Preis Keytruda in der Indikation mCRC (Preismodel)

Für die Behandlung des metastasierten Kolorektalen Karzinoms vergütet Bristol-Myers Squibb SA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 23.14% des Fabrikabgabepreises (= CHF 717.20) pro nachweislich für das metastasierte kolorektales Karzinom verabreichter Packung OPDIVO zurück.