



(20461) OPDIVO, Bristol-Myers Squibb SA

Änderung der Limitation per 1. Januar 2019

1 Zulassung Swissmedic

OPDIVO wurde von Swissmedic per 16. August 2018 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

„OPDIVO ist als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

CheckMate 238 (CA209238): Weber J. et al. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.

ASCO 2018: Weber J et al. Updated Results from a Phase 3 Trial (CheckMate 238).

CheckMate 238 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit Stadium-IIIB, Stadium-IIIC oder Stadium IV Melanom nach AJCC 7th Edition mit Metastasen in regionalen Lymphknoten oder Fernmetastasen, welches komplett reseziert wurde (n=905). Die Stratifizierung erfolgte nach Krankheitsstadium und PD-L1 Tumorexpression ($\geq 5\%$ vs. $\leq 5\%$). Verabreicht wurde Opdivo (Nivolumab) 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen (n=453) oder Ipilimumab (IPI) 10 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen während 4 Zyklen (n=453) und danach alle 12 Wochen, jeweils mit korrespondierenden, aufeinander abgestimmten Placebo-Formulierungen. Behandelt wurde bis zu einem Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler UAW.

Nach einem minimalen Follow-Up von 24 Monaten zeichnete sich Nivolumab im primären Endpunkt durch ein statistisch signifikant verlängertes medianes rezidivfreies Überleben (RFS) von 30.8 Monaten (95% KI 30.8-NR) gegenüber IPI mit 24.1 Monaten (95% KI: 16.6-NR) (HR 0.66; 95% KI 0.54-0.81; $p < 0.0001$) aus. Die RFS-Rate betrug unter Nivolumab 63% vs. 50% unter IPI. Der RFS-Vorteil zeigte sich in allen Subgruppen (u.a. PD-L1 Expression, BRAF Status und Krankheitsstadium). Die Lebensqualitätswerte blieben in beiden Behandlungsarmen im Bereich der Baseline ohne klinisch bedeutsame Veränderungen. Als explorativer sekundärer Endpunkt wurde das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) in Patienten mit Stadium III-Melanom untersucht. Es erreichten 71% der Patienten unter Nivolumab und 64% unter IPI ein DMFS (HR 0.76 95% KI 0.59-0.98; $p=0.034$). Daten zum Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) liegen noch keine vor. Eine erste Zwischenanalyse wird nach einem minimalen Follow-Up von 3 Jahren erwartet.

Sicherheit/ Verträglichkeit

In der Zulassungsstudie wurden bei 14.4% der Patienten unter Nivolumab und bei 45.9% unter IPI Grad 3/ 4 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) beobachtet. Die häufigsten UAW des Schweregrades 3 oder 4 unter Nivolumab waren erhöhte ALT-Werte (1.1%), Hautausschlag (1.1%) und Diarrhö (1.5%), während unter IPI Diarrhö (9.5%), Colitis (7.5%), erhöhte ALT (5.7%) und AST-Werte (4.2%) sowie Hautausschlag (3.1%) die häufigsten schweren UAW darstellten. Therapieabbrüche auf Grund

unerwünschter Ereignisse traten bei 9.7% unter Nivolumab und 42.6% unter IPI auf. Es traten keine behandlungsbedingten Todesfälle unter Nivolumab vs. 2 unter IPI auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Dosierung von OPDIVO ist 240 mg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen. Die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO als adjuvante Monotherapie beim Melanom nach vollständiger Resektion beträgt 12 Monate.

Medizinischer Bedarf

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 werden in der Schweiz bei rezidivgefährdeten Melanompatienten entweder keine Therapie oder trotz fehlender Swissmedic-Zulassung oder SL-Listung über Art. 71a KVV Interferon-Präparate eingesetzt. Für diese Patienten besteht ein Bedarf nach adjuvanten Therapien, welche eine rezidivierende Erkrankung verhindern.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit zusätzlicher Limitierung:
Melanom adjuvant
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 Dosierung beträgt maximal 240mg alle zwei Wochen. Dafür vorgesehen ist das OPDIVO 240mg-Vial. Die Patienten können bis zu maximal 12 Monaten oder bis zu einem vorher auftretenden Rezidiv der Erkrankung behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
- Aufgrund des Preisvergleichs in der Hauptindikation NSCLC 2L mit Keytruda Inf Konz 100 mg/4ml (FAP Fr. 2`322.76) und Tecentriq Inf Konz 1200 mg/20ml (FAP Fr. 4`969.25) auf Basis von Monatskosten zu Fr. 6`963.08
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (Opdivo 240 mg/ 24ml Fr. 3`333.39), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168

- Zu folgenden Preisen:

	FAP	PP
Opdivo 40mg/ 4ml	580.45	682.75
Opdivo 100mg/ 10ml	1'451.14	1'653.05
Opdivo 240mg/ 24ml	3'134.43	3'458.80

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31.3.2021