



## **(20461) OPDIVO, Bristol-Myers Squibb SA**

1 Durchstechflasche à 40 mg Nivolumab  
1 Durchstechflasche à 100 mg Nivolumab

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. April 2016**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

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

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

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie Nr. 1: CA209-003**

**Gettinger JC et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2015 Jun 20;33(18):2004-12.**

In der Phase 1-Dosis-Eskalations-Kohorten-Expansions-Studie erhielten 129 stark vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem plattenepitheliale oder nicht-plattenepitheliale nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (SQ oder NSQ NSCLC) OPDIVO 1, 3 oder 10 mg pro kg Körpergewicht, i.v. alle 2 Wochen. Mit OPDIVO 3 mg/kg (n=37) wurde das höchste mediane Gesamtüberleben (OS) von 14.9 Monaten (95 % KI 7.3-30.3) und die höchsten Langzeitüberlebensraten erreicht.

Die Überlebensraten betragen 56 % (95% KI 38-71) nach einem Jahr und 27 % (95 % KI 12-43) nach 3 Jahren. Die Ansprechraten bei Patienten mit SQ oder NSQ NSCLC fielen ähnlich aus.

Die Resultate der Studie CA209-003 bilden die Grundlage für die zugelassene Dosierungsempfehlung von OPDIVO.

##### **Studie Nr. 2: CA209-017**

**Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:123-35.**

In der randomisierten, kontrollierten, offenen, pivotalen Phase 3-Studie erhielten 272 vorbehandelte Patienten mit SQ NSCLC OPDIVO 3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen oder Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen. Mit OPDIVO wurde im Vergleich zu Docetaxel eine Verbesserung des OS mit einer Hazard Ratio von 0.59 (95 % KI: 0.44-0.79; p <0,001) erreicht. Das mediane OS betrug 9.2 Monate (95 % KI: 7.3-13.3) für OPDIVO vs. 6.0 Monate (95 % KI: 5.1-7.3) für Docetaxel. Bezüglich der sekundären Endpunkte wurde mit OPDIVO eine signifikant höhere, bestätigte, objektive Ansprechraten (ORR) als mit Docetaxel erreicht (20 % vs. 9 %, p=0.008). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug unter Docetaxel 8.4 Monate und wurde unter OPDIVO in der beobachteten Zeitspanne noch nicht erreicht. Weiter fiel das progressionsfreie Überleben (PFS) unter OPDIVO mit 3.5 Monaten im Vergleich zu 2.8 Monaten unter Docetaxel statistisch signifikant länger aus (Hazard Ratio von 0.62 (95 % KI: 0.47-0.81; p <0.001). Die Krankheitssymptomatik als Parameter für Lebensqualität, gemessen mit dem Patient-

reported Outcome-LCSS, verbesserte sich unter OPDIVO sowohl vs. Docetaxel als auch vs. Baseline signifikant ( $p < 0.05$ ). Bezüglich Lebensqualitätsindex EQ5-D wurden ähnliche Resultate erzielt.

### **Studie 3: CA209-057**

#### **Borghaei et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.**

In der randomisierten, kontrollierten, offenen, pivotalen Phase 3-Studie mit Nivolumab vs. Docetaxel bei 582 vorbehandelten Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSQ NSCLC wurde OPDIVO 3 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen verglichen. Das mediane OS unter OPDIVO betrug 12.2 Monate im Vergleich zu 9.4 Monaten unter Docetaxel und erwies sich als statistisch signifikant überlegen (Hazard Ratio 0,73 (96 % KI: 0.59-0.89; p-Wert = 0,002). Der Zugewinn an Überlebenszeit unter OPDIVO war langanhaltend.

Die ORR fiel unter OPDIVO mit 19 % (95 % KI: 15-24) im Vergleich zu Docetaxel mit 12 % (95% KI: 9-17) höher aus ( $p=0.02$ ). Die mediane DOR betrug 17.2 Monate unter OPDIVO vs. 5.6 Monate unter Docetaxel.

Das mediane PFS betrug unter OPDIVO 2.3 Monate im Vergleich zu 4.2 Monaten unter Docetaxel. Nach einem Jahr fiel die PFS-Rate allerdings zugunsten von OPDIVO aus (19 % vs. 8 %). Die Hazard Ratio für Progression oder Tod betrug 0.92 (95 % KI, 0.77–1.11);  $p=0.39$ ).

OPDIVO verbesserte die Krankheitssymptomatik als Parameter für Lebensqualität gemessen mit dem Patient-reported Outcome-LCSS (lung cancer symptom scale) sowohl vs. Docetaxel als auch vs. Baseline.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit von OPDIVO ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit:**

In den Studien wurden unter Nivolumab 3 mg/kg am häufigsten Müdigkeit (33 %), Hautausschlag (19 %), Pruritus (14 %), Diarrhö (14 %) und Übelkeit (13 %) beobachtet. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis moderat (Grad 1 oder 2).

Die Behandlung mit Nivolumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Nierenfunktionsstörungen, Endokrinopathien, Hautausschlag und Infusionsreaktionen assoziiert. Patienten sollten diesbezüglich engmaschig überwacht werden.

Die meisten unerwünschten Nebenwirkungen, einschliesslich schwerwiegende Fälle, bildeten sich nach Initiierung geeigneter medizinischer Therapie oder nach Absetzen von Nivolumab zurück.

Selten wurden unter Nivolumab Fälle von Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, einschliesslich letaler Verläufe, beobachtet.

Im direkten Vergleich zu Docetaxel traten unter OPDIVO in beiden Phase 3-Studien weniger medikamentenbezogene Grad 3 oder Grad 4 Nebenwirkungen auf. Unter OPDIVO wurde ein medikamentenbezogener Todesfall berichtet, unter der Vergleichstherapie dagegen deren vier. Studienabbrüche traten unter OPDIVO seltener auf.

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:**

Die empfohlene Dosierung von OPDIVO beträgt 3 mg/kg intravenös verabreicht über 60 Minuten alle 2 Wochen. 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 und 100 mg zur Verfügung. Einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 71 kg werden 213 mg OPDIVO pro Anwendung verabreicht. Dies wird mit 1 Packung zu 100 mg und 3 Packungen zu 40 mg abgedeckt (= 220 mg).

### **Medizinischer Bedarf:**

NSCLC werden häufig erst in einem späten, inoperablen Tumorstadium entdeckt. Für vorbehandelte SQ NSCLC Patienten stehen in der Schweiz bisher einzig Docetaxel (Taxotere und Generika) als Therapiestandard und Erlotinib (Tarceva) zur Verfügung. Docetaxel ist eine klassische Chemotherapie mit hoher hämatologischer Toxizität und ohne Einfluss auf das Langzeitüberleben. Für Erlotinib konnte in klinischen Studien gegenüber Docetaxel lediglich non-inferiore Wirksamkeit gezeigt werden.

Zur Therapie von vorbehandelten NSQ NSCLC Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Rearrangement (NSQ NSCLC WT-Patienten), die ca. 75 % der NSCLC Patienten ausmachen, stehen in der Schweiz Docetaxel, Erlotinib und Pemetrexed (Alimta) zur Auswahl. Erlotinib und Pemetrexed zeigten in klinischen Studien lediglich eine non-inferiore Wirksamkeit im Vergleich zu Docetaxel.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

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

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*"Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie.  
Die maximale Dosierung beträgt 3mg/kg alle 2 Wochen intravenös.  
Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.  
Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes."*
- aufgrund des Preisvergleiches mit Docetaxel (Taxotere, zu Preisen vor Patentablauf), Erlotinib (Tarceva) und Pemetrexed (Alimta) auf der Grundlage der medianen Kurkosten von Fr. 19'767.89 unter der Annahme einer medianen Anzahl Dosen von OPDIVO von 6.5 in den pivotalen Phase III Studien,
- mit einem Innovationszuschlag von 15 % auf dem durchschnittlichen Preisniveau des therapeutischen Quervergleichs,
- aufgrund des Auslandpreisvergleichs unter Berücksichtigung der FAP aus Dänemark, Deutschland, Holland, Grossbritannien, Österreich, Schweden und Finnland,
- zu folgenden Preisen:

<b>OPDIVO</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
Durchstechflasche 40mg	Fr. 635.92	Fr. 746.45
Durchstechflasche 100mg	Fr. 1589.80	Fr. 1805.10

## **5 Befristung**

Die Aufnahme erfolgt befristet bis am 31. März 2018.