

Nivolumab

Beschluss vom: 7. Januar 2016 / 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 7. Januar 2016 / 15. Dezember 2016
BAnz AT 04.02.2016 B5 / BAnz AT 11.01.2017 B3

gültig bis: unbefristet

Zugelassenes Anwendungsgebiet:¹

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dacarbazin oder Ipilimumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3) Vorbehandelte Patienten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Gemäß Zulassung vom 19.06.2015

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Studie CA209-066: Nivolumab vs. Dacarbazin²

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt: 24.06.2014</i>	210	N. A. [N. A.; N. A.] 50 (23,8)	208	10,84 [9,33; 12,09] 96 (46,2)	HR: 0,42 [0,30; 0,60] p < 0,001 AD: N.A.
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt:^b 15.07.2015</i>	210	N. A. [23,13; N. A.] 80 (38,1)	208	11,17 [9,56; 12,98] 139 (66,8)	HR: 0,43 [0,33; 0,57] p < 0,001 AD: N.A.
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^c	210	5,06 [3,48; 10,81]	208	2,17 [2,10; 2,40]	HR: 0,43 [0,34; 0,56] p < 0,001 AD: +2,89 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d	keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^f	keine verwertbaren Daten ^e				

(Fortsetzung)

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-27)

Endpunkt Analyse	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	0,43 [0,30; 0,49] 191 (92,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	0,43 [0,30; 0,49] 193 (93,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	N.A. [N.A.; N.A.] 57 (27,7)	205	11,96 [8,28; N.A.] 66 (32,2)	HR: 0,64 [0,44; 0,92] p = 0,015 AD: N.A.
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	N.A. [11,27; N.A.] 73 (35,4)	205	11,96 [7,33; N.A.] 80 (39,0)	HR: 0,72 [0,52; 0,99] p = 0,042 AD: N.A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	N.A. [11,27; N.A.] 73 (35,4)	205	7,16 [5,55; N.A.] 82 (40,0)	HR: 0,63 [0,45; 0,87] p = 0,005 AD: N.A.
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	13,57 [8,34; N.A.] 84 (40,8)	205	7,33 [5,45; N.A.] 93 (45,4)	HR: 0,70 [0,52; 0,94] p = 0,018 AD: +6,24 Monate
Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,i}	206	N.A. [N.A.; N.A.] 11 (5,3)	205	N.A. [N.A.; N.A.] 20 (9,8)	HR: 0,43 [0,20; 0,91] p = 0,023 AD: N.A.
<p>a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>b: Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)</p> <p>c: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>d: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>e: zu wenige Probanden sind in die Analyse eingegangen</p> <p>f: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>g: Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>h: Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers</p>					

i: Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

j: Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

3) Vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

ca. 230 – 690

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

ca. 270 – 810

3) Vorbehandelte Patienten:

ca. 2 000 – 3 000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	93 108,37 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Ipilimumab	73 997,52 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €

3) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	180 952,49 €
Dabrafenib	91 067,99 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Lomustin ³	926,42 bis 1 158,02 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Pembrolizumab	144 056,64 €
Trametinib	105 061,60 €
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	196 129,59 €
Vemurafenib	93 108,37 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €

(Fortsetzung)

³ Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €