

Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab, Neubewertung nach Fristablauf)

1. Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 11.01.2017 B4

2. Beschluss vom: 7. Dezember 2017
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017
BAnz AT 04.01.2018 B6

3. Beschluss vom: 20. Dezember 2018
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018
BAnz AT 18.01.2019 B4

Gültig bis: unbefristet

Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 9. Oktober 2017):

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

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) 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

2) 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

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

Studie CA209-067: Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab^a

Studie CA209-038: (Studienteil 3 und 4): Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab^a

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
<i>Studie CA209-067</i>					
48-Monats-DS	213	42,15 [27,60; n. b.] 107 (50,2)	216	33,28 [23,43; n. b.] 121 (56,0)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,353
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [15,90; n. b.] 5 (38,5)	7	22,67 [2,53; n. b.] 3 (42,9)	0,71 [0,17; 2,98]; 0,639
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. 0 (0)	7	n. e. [2,17; n. b.] 3 (42,9)	n. b.
<i>Gesamt</i>					
					0,86 [0,67; 1,11]; k. A.
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS (ergänzend dargestellt)	213	39,06 [27,60; n.e.] 104 (48,8)	216	34,37 [23,46; n.e.] 115 (53,2)	0,90 [0,69; 1,18] 0,442
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS ^b	213	11,17 [8,34; 20,04] 122 (57,3)	216	7,89 [4,21; 14,29] 132 (61,1)	0,86 [0,67; 1,10] 0,243
<i>Studie CA209-038</i>					

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz
Es liegen keine Ergebnisse vor.					
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30):					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
Fatigue	213	25,7 [18,3; n. b.] 85 (39,9)	216	23,8 [11,2; 36,7] 101 (46,8)	1,02 [0,77; 1,37]; 0,880
Übelkeit und Erbrechen	213	44,2 [44,2; n. b.] 34 (16,0)	216	n. e. 33 (15,3)	1,15 [0,71; 1,86]; 0,561
Schmerz	213	39,5 [27,1; n. b.] 68 (31,9)	216	38,7 [35,6; n. e.] 64 (29,6)	1,30 [0,92; 1,83]; 0,137
Dyspnoe	213	40,4 [38,3; n. b.] 51 (23,9)	216	n. e. 40 (18,5)	1,44 [0,95; 2,18]; 0,084
Schlaflosigkeit	213	n. e. [40,6; n. b.] 40 (18,8)	216	n. e. 46 (21,3)	1,04 [0,68; 1,58]; 0,872
Appetitminderung	213	44,2 [40,6; n. b.] 45 (21,1)	216	n. e. 47 (21,8)	1,06 [0,70; 1,60]; 0,780
Obstipation	213	n. e. 34 (16,0)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 21 (9,7)	1,82 [1,06; 3,14]; 0,031
Diarrhö	213	n. e. 27 (12,7)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 20 (9,3)	1,54 [0,86; 2,75]; 0,144
<i>Studie CA209-038</i>					
nicht erhoben					
Gesundheitszustand:					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte) ^b	213	35,9 [22,6; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [30,6; n. b.] 79 (36,6)	1,20 [0,88; 1,65]; 0,254
EQ-5D VAS (MID 10 Punkte) ^b	213	35,9 [27,1; 45,3] 76 (35,7)	216	41,4 [31,3; n. b.] 79 (36,6)	1,21 [0,87; 1,68]; 0,254
<i>Studie CA209-038</i>					
nicht erhoben					

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30):					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
Globaler Gesundheits-status	213	40,6 [29,2; n. b.] 72 (33,8)	216	38,7 [36,7; n. b.] 71 (32,9)	1,26 [0,91; 1,76]; 0,165
Körperliche Funktion	213	44,2 [28,1; n. b.] 70 (32,9)	216	n. e. [37,8; n. b.] 66 (30,6)	1,26 [0,90; 1,77]; 0,178
Rollenfunktion	213	36,6 [17,5; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [28,0; n. b.] 83 (38,4)	1,15 [0,84; 1,56]; 0,380
Emotionale Funktion	213	44,2 [44,2; n. b.] 38 (17,8)	216	n. e. 32 (14,8)	1,43 [0,89; 2,31]; 0,141
Kognitive Funktion	213	42,8 [33,6; n. b.] 63 (29,6)	216	n. e. 50 (23,1)	1,48 [1,02; 2,15]; 0,039
Soziale Funktion	213	40,6 [25,4; n. e.] 71 (33,3)	216	n. e. [39,0; n. b.] 60 (27,8)	1,38 [0,98; 1,95]; 0,065
<i>Studie CA209-038</i>					
nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	0,23 [0,16; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,26; 0,46] 212 (98,6)	-
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	0,46 [0,13; 0,72] 13 (100)	7	0,49 [0,03; 0,95] 7 (100)	-
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	0,26 [0,07; 0,26] 3 (100)	7	0,07 [0,03; 0,49] 7 (100)	-
SUE					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	2,10 [1,74; 2,60] 159 (75,0)	215	21,52 [16,76; 36,83] 93 (43,3)	2,88 [2,22; 3,75]; < 0,001 19,42 Monate

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	1,91 [0,79; n. b.] 9 (69,2)	7	n. e. 0 (0)	n. b.
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	2,04 [0,26; n. b.] 2 (66,7)	7	14,26 [0,23; n. b.] 3 (42,9)	2,73 [0,38; 19,74]; 0,299
<i>Gesamt</i>					2,95 [2,28; 3,81]; k. A.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	2,00 [1,64; 2,53] 169 (79,7)	215	10,61 [7,43; 17,94] 125 (58,1)	2,32 [1,83; 2,94]; < 0,001 8,61 Monate
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	2,10 [0,76; 7,89] 10 (76,9)	7	n. e. [2,30; n. b.] 2 (28,6)	3,70 [0,81; 16,93]; 0,071
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	1,81 [0,26; 5,06] 3 (100)	7	14,32 [0,23; 28,29] 5 (71,4)	4,20 [0,69; 25,46]; 0,090
<i>Gesamt</i>					2,37 [1,88; 2,99]; k. A.
Therapieabbruch wegen UE					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	15,05 [7,06; 34,53] 97 (45,8)	215	n. e. 31 (14,4)	4,17 [2,78; 6,27]; < 0,001
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [1,84; n. b.] 6 (46,2)	7	n. e. [16,10; n. b.] 1 (14,3)	3,58 [0,43; 30,01]; 0,209
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. [5,06; n. b.] 1 (33,3)	7	n. e. [2,83; n. b.] 1 (14,3)	1,49 [0,09; 23,94]; 0,777
<i>Gesamt</i>					4,12 [2,78; 6,10]; k. A.

Endpunkt SOC (ggf. PT)	Interventionsgruppe Ipilimumab + Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Nebenwirkungen zur Studie CA209-067, 36-Monats-DS				
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 - 4) die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Ermüdung)	212	26 (12,3)	215	12 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Kolitis)	212	46 (21,7)	215	31 (14,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	212	16 (7,5)	215	4 (1,9)
Untersuchungen (z.B. Lipase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht)	212	70 (33,0)	215	24 (11,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	212	20 (9,4)	215	11 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	212	25 (11,8)	215	7 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	212	13 (6,1)	215	14 (6,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	212	23 (10,8)	215	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	212	13 (6,1)	215	10 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	212	15 (7,1)	215	4 (1,9)
Gefäßerkrankungen	212	11 (5,2)	215	9 (4,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (z.B. Progression eines malignen Neoplasmas)	212	9 (4,2)	215	29 (13,5)
Verweise:				
a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A18-40), sofern nicht anders indiziert				
b: Daten aus: Dossier Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Melanom) Modul 4E vom 14. Juni 2018				
Verwendete Abkürzungen:				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus				

2) 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

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

ca. 230 – 690 Patienten

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

ca. 270 – 810 Patienten

2) Vorbehandelte Patienten

ca. 2 000 – 3 000 Patienten

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: 7. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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.

Eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib plus Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib	87 844,12 €
gesamt	180 952,49 €
Trametinib plus Dabrafenib	
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
gesamt	142 563,65 €

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 plus Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab ¹	62 543,12 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Gesamt	136 540,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation 1 b)	
Nivolumab (14-Tage-Zyklus oder 28-Tage-Zyklus)	76 179,48 €
Pembrolizumab	103 757,46 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab plus Ipilimumab					
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
					Gesamt: 1 278 € - 1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Nivolumab (28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer	71 €	1	13	923 €

¹ Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung (die Kosten sind identisch für den 14- und 28-Tage-Zyklus).

	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

2) Vorbehandelte Patienten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
Cobimetinib plus Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib	87 844,12 €
gesamt	180 952,49 €
Trametinib plus Dabrafenib	
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
gesamt	142 563,65 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Nivolumab	98 823,92 €
Pembrolizumab	134 450,96 €
Lomustin ²	926,42 bis 1 158,02 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

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 plus Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
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 €