

Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf (Melanom, adjuvante Therapie))

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 03.11.2021 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 2018):

OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|---|
| Mortalität | n.b. | Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten |
| Morbidität | ↑ | Vorteil bei Rezidiven und rezidivfreiem Überleben |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n.b. | Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten |
| Nebenwirkungen | ↓ | Nachteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE |

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Adjustierter indirekter Vergleich

Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten über den Brückenkomparator Ipilimumab

Studie CA209-238: Nivolumab vs. Ipilimumab; doppelblinde RCT

Studie CA184-029: Ipilimumab vs. Placebo²; doppelblinde RCT

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-39) und dem Addendum (A21-39) sofern nicht anders indiziert.

² Die in der Studie CA184-029 durchgeführte Nachsorgestrategie wird als hinreichende Annäherung an die Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Mortalität

| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|------------------------|---|-----------------------------------|---|--|
| | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020) | | | | | |
| | 368 | n. e. 85 (23,1) | 367 | n. e. 89 (24,3) | 0,93 [0,69; 1,25] 0,634 |
| Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016) | | | | | |
| | 378 | 59,14 [48,39; n. e.] 189 (50,0) | 377 | n. e. [79,41; n. e.] 144 (38,2) | 1,39 [1,12; 1,72] 0,003 |
| Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo | | | | | _c |

Morbidität

| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Rezidive | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020) | | | | | |
| Rezidivrate | 368 | 166 (45,1) | 367 | 205 (55,9) | 0,81 [0,70; 0,93] k. A. |
| Lokales Rezidiv | 368 | 32 (8,7) | 367 | 42 (11,4) | - |
| Regionales Rezidiv | 368 | 33 (9,0) | 367 | 39 (10,6) | - |

(Fortsetzung)

| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|------------------------|--|-----------------------------------|--|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Fernmetastase | 368 | 97 (26,4) | 367 | 111 (30,2) | - |
| Tod | 368 | 3 (0,8) | 367 | 11 (3,0) | - |
| Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016) | | | | | |
| Rezidivrate | 378 | 274 (72,5) | 377 | 227 (60,2) | 1,20 [1,09; 1,33] k. A. |
| Lokales Rezidiv | 378 | 10 (2,6) | 377 | 13 (3,4) | - |
| in-transit Metastasen | 378 | 28 (7,4) | 377 | 23 (6,1) | - |
| Regionales Rezidiv | 378 | 57 (15,1) | 377 | 39 (10,3) | - |
| Fernmetastase | 378 | 170 (45,0) | 377 | 136 (36,1) | - |
| Tod | 378 | 9 (2,4) | 377 | 16 (4,2) | - |
| Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo | | | | | 0,67 [0,56; 0,80] < 0,001 |
| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020) | | | | | |
| Rezidivfreies Überleben | 368 | 52,37 [43,96; n. e.] | 367 | 26,87 [17,08; 38,01] | 0,71 [0,58; 0,87] < 0,001 |

(Fortsetzung)

| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|------------------------|---|-----------------------------------|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016) | | | | | |
| Rezidivfreies Überleben | 378 | 11,63 [10,32; 16,20] | 377 | 21,19 [16,46; 28,12] | 1,33 [1,12; 1,59] 0,001 |
| Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo | | | | | 0,53 [0,41; 0,70] < 0,001 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | | Keine verwertbaren Daten | | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | | Keine verwertbaren Daten | | | |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| | |
|---------------------------------|--------------------------|
| Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) | Keine verwertbaren Daten |
|---------------------------------|--------------------------|

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|------------------------|---|-----------------------------------|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Unerwünschte Ereignisse (UE, ergänzend dargestellt) | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020) | | | | | |
| | 367 | 0,49 [0,43; 0,56] 360 (98,1) | 367 | 0,33 [0,26; 0,39] 362 (98,6) | - |
| Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016) | | | | | |
| | 377 | 0,82 [0,72; 1,05] 334 (88,6) | 373 | 0,26 [0,26; 0,36] 366 (98,1) | - |

(Fortsetzung)

| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|------------------------|---|-----------------------------------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo | | | | | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020) | | | | | |
| | 367 | n. e. 75 (20,4) | 367 | n. e. [6,44; n. e.] 172 (46,9) | 0,31 [0,23; 0,40] < 0,001 |
| Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016) | | | | | |
| | 377 | n. e. 80 (21,2) | 373 | 9,69 [4,21; 21,22] 200 (53,6) | 0,28 [0,22; 0,36] < 0,001 |
| Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo | | | | | 1,10 [0,75; 1,60] 0,633 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020) | | | | | |
| | 367 | n. e. 111 (30,2) | 367 | 3,25 [2,76; 4,80] 228 (62,1) | 0,30 [0,24; 0,38] < 0,001 |
| Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016) | | | | | |
| | 377 | n. e. [38,60; n. e.] 96 (25,5) | 373 | 8,08 [3,29; 14,52] 204 (54,7) | 0,33 [0,26; 0,42] < 0,001 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Nivolumab vs. Placebo | | | | | 0,93 [0,66; 1,29] 0,646 |

(Fortsetzung)

| Endpunkt | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab (Brückenkomparator) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|------------------------|--|--------------------------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020) | | | | | |
| | 367 | n. e. 43 (11,7) | 367 | n. e. [7,85; n. e.] 173 (47,1) | 0,18 [0,13; 0,25] < 0,001 |
| Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016) | | | | | |
| | 377 | n. e. 22 (5,8) | 373 | 17,97 [8,31; 28,78] 184 (49,3) | 0,09 [0,05; 0,13] < 0,001 |
| Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo | | | | | 2,07 [1,19; 3,62] 0,010 |
| Immunvermittelte UEs | | Keine verwertbaren Daten | | | |
| ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b indirekter Vergleich nach Bucher ^c Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor ^d Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; k.A. = keine Angaben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus | | | | | |

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

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

ca. 3 450 bis 4 340 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: 28. Mai 2021):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Nivolumab | 79 308,84 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Pembrolizumab | 103 144,32 € |
| Dabrafenib + Trametinib | |
| Dabrafenib | 70 930,94 € |
| Trametinib | 53 114,44 € |
| Gesamt | 124 045,37 € |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patient/ Jahr | Kosten/ Patient/ Jahr |
|--------------------------|---|-----------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Nivolumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 13 - 26 | 923 € - 1 846 € |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 9 - 18 | 639 € - 1 278 € |