

## **PD1-hämmarna nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) vid avancerat malignt melanom**

---

Införande-/uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat införande av läkemedel

**Syftet med detta dokument är att det ska vara ett stöd och samlat kunskapsunderlag till landstingen vid introduktion av nya läkemedel. Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som ny information blir tillgänglig.**

## Innehållsförteckning

PD1-hämmarna nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) vid avancerat malignt melanom 1

1.	Sammanfattning och rekommendation .....	4
1.1.	Bakgrund .....	4
1.2.	Sammanfattning av införande- och uppföljningsprotokoll .....	4
	Plats i terapin.....	4
	Antal patienter aktuella för behandling .....	4
	Utbildningsbehov hos hälso- och sjukvårdspersonal .....	4
	Kostnadsaspekter .....	4
	Uppföljning.....	5
1.3.	NT-rådets rekommendation .....	5
2.	Motivering till behov av nationellt införande-/uppföljningsprotokoll.....	6
3.	Översikt om läkemedlen .....	6
3.1.	Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism .....	6
3.2.	Praktisk hantering avseende dosering, behandlingstid och administrationssätt (sammanfattning från produktresumén) .....	6
3.3.	Rekvissions- eller receptläkemedel .....	7
3.4.	Markör/möjlighet att identifiera patienter för behandling .....	7
3.5.	Godkännandeprocédur .....	7
3.6.	Intressenter/berörda parter.....	7
4.	Bedömning av läkemedlens plats i terapin .....	8
4.1.	Nationella och internationella riktlinjer .....	8
4.2.	Befintlig terapi och läkemedel i pipeline (brytdatum för info okt 2015) .....	8
4.3.	Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Keytruda och Opdivo.....	8
4.3.1.	Beskrivning av patienter aktuella för behandling .....	9
4.3.2.	Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlen trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC) .....	9
4.3.3.	Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen.....	9
4.3.4.	Bedömning av utbildningsbehov.....	9
4.3.5.	Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige.....	10
5.	Dokumentation & regulatoriska krav.....	10
5.1.	Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning.....	10
5.2.	Produktresumé, EPAR .....	10
5.3.	Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet.....	10

5.4.	EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav .....	10
5.5.	Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (från maj 2015).....	11
6.	Kostnadsaspekter .....	12
6.1.	Pris per förpackning och behandling.....	12
6.2.	Hälsoekonomi.....	12
7.	Uppföljningsplan för introduktion av Keytruda och Opdivo .....	13
8.	Tidplan för nationellt ordnat införande .....	14
8.1.	Tidplan för revision av protokollet .....	14
8.2.	Tidpunkt för start av införande .....	14
8.3.	Slutpunkt för det ordnade införandet.....	14
9.	Kommunikationsplan .....	14
9.1.	Mottagare och tidpunkt för införande-/uppföljningsprotokoll version 1.0.....	14
9.2.	Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdig version .....	14
9.3.	Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal.....	14
10.	Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram.....	14
11.	Referenser för punkt 4.5 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag .....	16

## 1. Sammanfattning och rekommendation

### 1.1. Bakgrund

I den nationella samverkansmodellen för läkemedel har beslut fattats om införande- och uppföljningsprotokoll för PD1-hämmarna nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) vid behandling av avancerat malignt melanom. Protokollet är ett samlat kunskapsunderlag som utgör vägledning för hur läkemedlen skall introduceras och följas upp.

### 1.2. Sammanfattning av införande- och uppföljningsprotokoll

#### Plats i terapin

Både Opdivo och Keytruda är godkända som monoterapi av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och kan erbjudas som första linjens behandling för samtliga patienter med stadium IV-sjukdom och icke operabel stadium III-sjukdom oberoende av BRAF-status. Läkemedlen bör övervägas tidigt i behandlingen i enlighet med nuvarande riktlinjer för ipilimumab. Behandlingsresponser kan inträda med latens varför patienten bör få möjlighet till immunterapi med eventuell långtidsrespons innan sjukdomen progredierat till en alltför omfattande utbredning med försämrat performance status (PS).

#### Antal patienter aktuella för behandling

Eftersom bedömningen är att Opdivo och Keytruda i många fall kan komma att ersätta ipilimumab (Yervoy), är uppskattningen att mellan 400 och 500 patienter kan bli aktuella för behandling årligen.

#### Utbildningsbehov hos hälso- och sjukvårdspersonal

Den som initierar behandling med PD1-hämmare skall ha kompetens för immunonkologisk cancervård, och kunskap inom biverkningshantering av immunrelaterade biverkningar är viktigt. Dessa biverkningar är i princip samma som för ipilimumab, men med ökad användning av immunterapi framöver finns troligen ett större behov av utbildning.

#### Kostnadsaspekter

Opdivo och Keytruda har varit föremål för en nationell upphandling enligt LOU, i vilken alla landsting deltagit. Upphandlingen har genomförts i samverkan mellan bl.a. landstingens förhandlingsdelegation, den gemensamma Marknadsfunktionen och i samråd med Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel. Upphandlingen är avslutad och avtal har tecknats med båda företagen.

Utfallet av upphandlingen utgör underlag till denna förnyade rekommendation från NT-rådet.

TLV gör bedömningen att båda läkemedlen är kostnadseffektiva i jämförelse med annan behandling, men att det utifrån tillgängliga data inte går att säga att det ena läkemedlet är bättre än det andra vad gäller behandlingseffekt. Någon avgörande skillnad i kvaliteten på effekt/säkerhetsdokumentationen föreligger inte heller.

[TLVs hälsoekonomiska bedömning av Opdivo](#)

[TLVs hälsoekonomiska bedömning av Keytruda](#)

[TLVs samlade bedömning av Opdivo och Keytruda vid malignt melanom](#)

## Uppföljning

För rekvisitionsläkemedlen Opdivo och Keytruda finns det inte något hälsodataregister motsvarande Socialstyrelsens läkemedelsregister att tillgå. Den enda möjligheten att identifiera patienter på given behandling är ett nationellt kvalitetsregister, eller annan registrering, där det går att dokumentera läkemedelsanvändningen.

### 1.3. NT-rådets rekommendation

#### **NT-rådet rekommenderar landstingen**

- Att vid behandling av malignt melanom använda Opdivo eller Keytruda, enligt godkänd indikation och det landstingsgemensamma införande- och uppföljningsprotokollet.

NT-rådet har jämställt Opdivo och Keytruda som förstahandsalternativ men det finns flera betydande skillnader som behöver värderas lokalt och avgöra slutgiltigt terapival: jämförande studier saknas men skillnader finns i studiedokumentation. Det föreligger också skillnader avseende administrering, kassationsrisk och läkemedelskostnad. NT-rådet kommer, med noggrant betonande av sekretess enligt gällande avtal, tillhandahålla ytterligare information till direkt berörda verksamheter för att underlätta lokal värdering och beslut.

[\(Länk till NT-rådsrekommendation\)](#)

## 2. Motivering till behov av nationellt införande-/uppföljningsprotokoll

Utvecklingen av nya läkemedel mot avancerat malignt melanom har flyttat fram behandlingsmöjligheterna för drabbade patienter, och då prognosen är dålig avseende förväntad överlevnad, är behovet av nya effektiva behandlingar stort.

PD1-hämmarna Keytruda och Opdivo innebär en ny behandlingsprincip som förväntas få en stor inverkan på vården. I arbetet med att erbjuda drabbade patienter en jämlik vård oavsett var i landet de bor, har därför NT-rådet inom ramen för nationellt ordnat införande valt ut Keytruda och Opdivo för ett införande-/uppföljningsprotokoll för indikationen som monoterapi för behandling av avancerat malignt melanom hos vuxna.

## 3. Översikt om läkemedlen

### 3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism

Dessa läkemedel är monoklonala antikroppar och representerar ett nytt angreppssätt för behandling av avancerat malignt melanom, nämligen en blockad av T-cellernas PD-1 receptorer. Detta gör att T-cellerna kan aktiveras och angripa tumörceller, istället för att bli inaktiverade av tumörernas PD-L1 och PD-L2 ligander. Att påverka denna immunologiska "check-point" kan förväntas ge nya behandlingsmöjligheter mot många tumörtyper, både solida och hematologiska.

Substans	Läkemedelsnamn	Verkningsmekanism	ATC-kod
nivolumab	Opdivo	PD1-receptorblockerare	L01XC17
pembrolizumab	Keytruda	PD1-receptorblockerare	L01XC18

För mer information kring verkningsmekanism se punkt 5.1 i produktresumén under protokollets punkt 4.2.

Aktuell indikation/indikationer (ICD 10)

Substans	Indikation
nivolumab	<i>Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.</i>
pembrolizumab	<i>Keytruda som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.</i>

ICD 10-koder

C43.9: Icke specificerad lokalisering av malignt melanom i huden

### 3.2. Praktisk hantering avseende dosering, behandlingstid och administrationssätt (sammanfattning från produktresumén)

Substans	Dosering
nivolumab	Rekommenderad dos av Opdivo är 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Behandlingen ska fortsätta så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

pembrolizumab	Rekommenderad dos av Keytruda är 2 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 30 minuter var 3:e vecka. Patienter ska behandlas med Keytruda till dess att sjukdomen progredierar eller oacceptabel toxicitet uppträder.
---------------	--

### 3.3. Rekvisitions- eller receptläkemedel

Rekvisitionsläkemedel.

### 3.4. Markör/möjlighet att identifiera patienter för behandling

Det finns idag ingen möjlighet att med biomarkörer, eller på annat sätt, identifiera patienter som har mer nytta av behandlingen än övriga. Patienter med till exempel lågt eller inget PD-L1-uttryck svarar på behandling, men i lägre frekvens jämfört med de som har högt uttryck. Det anses därför inte möjligt att använda biomarkören PD-L1 som urvalskriterium.

### 3.5. Godkännandeprocédur

Central godkännandeprocédur.

Substans	Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion) för aktuell indikation	Marknadsförings-Godkännande
nivolumab	2015-04-23	2015-06-19
pembrolizumab	2015-05-21	2015-07-17

Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion):

Substans	Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion)
nivolumab	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003985/WC500186144.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003985/WC500186144.pdf</a>
pembrolizumab	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003820/WC500187081.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003820/WC500187081.pdf</a>

### 3.6. Intressenter/berörda parter

- Specialistföreningar: Nationella styrgruppen för kvalitetsregister malignt melanom
- Nationella vårdprogramgruppen för malignt melanom
- Patientförening: Melanomföreningen
- Marknadsförande företag: Bristol-Myers Squibb (Opdivo (*nivolumab*)), MSD (Keytruda (*pembrolizumab*))

Läkemedel	Marknadsförande företag	Kontaktperson
nivolumab	Bristol-Myers Squibb (BMS)	Nicholas Backman
pembrolizumab	MSD	Oskar Lindeberg

## 4. Bedömning av läkemedlens plats i terapin

### 4.1. Nationella och internationella riktlinjer

Nationellt vårdprogram för malignt melanom.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hud-och-ogon/vardprogram/>

ESMO guidelines

<http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma>

ASCO guidelines

<http://www.instituteforquality.org/sentinel-lymph-node-biopsy-melanoma-asco-and-ssojoint-clinical-practice-guideline>

Society of Immunotherapy of Cancer Guidelines

<https://www.sitcancer.org/about-sitc/initiatives/cancer-immunotherapy-guidelines>

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

<http://www.tlv.se>

NT-rådet (NT = nya terapier)

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Kontakt/NT-radet/>

### 4.2. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline (brytdatum för info okt 2015)

Befintliga behandlingsalternativ för avancerat malignt melanom är idag ipilimumab (Yervoy), BRAF-hämmare (dabrafenib (Tafinlar) och vemurafenib (Zelboraf)), MEK-hämmaren trametinib (Mekinist, inom compassionate use programmet (CUP)) och cytostatika (dakarbazin, paklitaxel och temozolomid).

BRAF-hämmare används vid påvisad V600-mutation i BRAF-genen. Ett problem med BRAF-hämmare är den snabba resistensutvecklingen, och man hoppas kunna förlänga effekten genom att kombinera med en MEK-hämmare. I USA är BRAF-hämmaren dabrafenib godkänd i kombination med MEK-hämmaren trametinib. I Europa är medlen godkända var för sig och en ansökan om att behandla med dessa i kombination är inskickad till EMA i juni 2015. Behandlingen finns dock tillgänglig inom compassionate use programmet. En annan kombination av MEK-hämmare och BRAF-hämmare (cobimetinib+vemurafenib) beräknas bli godkänd under hösten 2015.

Det har på senare tid kommit studieresultat på att behandla med ipilimumab och nivolumab (Opdivo) i kombination. Denna kombination är dock ännu inte registrerad. Utveckling pågår också av medel som blockerar liganden som binder till PD-1 receptorn (PDL-1-blockerare).

En helt annan behandlingsprincip, där fas 3-data finns och med möjlig registrering i slutet av 2015, är T-VEC (Talimogene laherparepvec). T-VEC är ett modifierat Herpesvirus med egenskaper som är tumördödande och som skapar antigen för kroppens immunsystem att verka på. Även studier med T-VEC i kombination med checkpoint-blockad pågår.

### 4.3. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Keytruda och Opdivo

5.3–5.3.4 Bedömningen är gjord av Lars Ny, överläkare inom onkologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Carin Sandberg, överläkare vid Hudkliniken SU/Sahlgrenska, Ulf Lönn,



*överläkare vid onkologiska kliniken på Universitetssjukhuset i Linköping, Johan Falkenius, biträdande överläkare och läkemedelsansvarig vid Onkologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset, Ana Carneiro, överläkare vid Skånes Onkologiska Klinik, SUS.*

Första linjens behandling för samtliga patienter med stadium IV-sjukdom och icke operabel stadium III-sjukdom oberoende av BRAF-status.

Övervägs tidigt i behandlingen i enlighet med nuvarande riktlinjer för ipilimumab. Behandlingsresponser kan inträda med latens varför patienten bör få möjlighet till immunterapi med eventuell långtidsrespons innan sjukdomen progredierat till en alltför omfattande utbredning med försämrat performance status (PS).

Preliminär behandlingstid utifrån dagens erfarenhet kommer att vara 2 år som längst, men detta kan dock komma att revideras utifrån resultat från kommande studier.

#### **4.3.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling**

Främst patienter med mindre tumörbörda och/eller utan tecken på snabb progress, samt gott PS, men alla patienter med avancerad sjukdom och utan symtomgivande hjärnmetastaser kan behandlas. Detta, oavsett BRAF-status. Komorbiditet och ålder är av underordnad betydelse.

Immunrelaterade biverkningar kan leda till att behandling med PD1-hämmare måste avbrytas. Överväg även att avsluta behandling vid tydlig klinisk och/eller radiologisk sjukdomsprogress. Vid stabil sjukdom, eller blandad respons, är det patientens allmäntillstånd, samt den kliniska bedömningen som avgör om behandlingen ska fortsätta.

#### **4.3.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlen trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)**

De med större tumörbörda och som dessutom har en snabb progress. Mer studiedata välkomnas, för att lättare kunna selektera lämpliga patienter.

#### **4.3.3. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen**

Bland annat långtidsöverlevnaden kommer kräva ökade resurser. Detta gäller bland annat läkar- och sjuksköterskebemanningen med kompetens för immunonkologisk cancervård på mottagningar och dagvårdsavdelningar, vilka ska kunna handlägga dessa patienter och följa dem under pågående behandling under flera år efter behandlingsstart.

#### **4.3.4. Bedömning av utbildningsbehov**

Den som initierar behandling med PD1-hämmare skall ha kompetens för immunonkologisk cancervård, och kunskap inom biverkningshantering av immunrelaterade biverkningar är viktigt. Dessa är i princip samma som för ipilimumab, men med ökad användning av immunterapi framöver finns troligen ett större behov av utbildning.

Även utbildning om riktlinjerna vid användning av Opdivo och Keytruda till patienter med tidigare immunrelaterade biverkningar av ipilimumab kan krävas, det vill säga vilken grad av immunrelaterade biverkningar som kan accepteras, respektive utgöra kontraindikation.

#### 4.3.5. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige

I de tidiga bedömningsrapporterna uppskattades ett patientantal på ungefär 250 stycken i landet när det gällde andra linjens behandling. På grund av godkänd indikation som första linjens behandling, torde PD1-hämmarna kunna ersätta ipilimumab, varför behovet av ipilimumab minskar kraftigt, och antalet patienter aktuella för behandling med PD1-hämmare nu uppskattas till någonstans mellan 400 till 500 patienter årligen. Ipilimumab kan eventuellt få en fortsatt roll vid en godkänd kombinationsbehandling med PD1-hämmare för en subgrupp av patienter.

## 5. Dokumentation & regulatoriska krav

### 5.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning

Tidig bedömningsrapport för nivolumab levererades till landsting, NT-rådet och TLV 2015-05-19.

[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Nivolumab-vid-melanom-tidig-bedomnigsrapport-150506.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nivolumab-vid-melanom-tidig-bedomnigsrapport-150506.pdf)

Tidig bedömningsrapport för pembrolizumab levererades till landsting, NT-rådet och TLV 2015-01-21.

[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Pembrolizumab-vid-melanom-tidig-bedomnigsrapport.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Pembrolizumab-vid-melanom-tidig-bedomnigsrapport.pdf)

### 5.2. Produktresumé, EPAR

Substans	Produktresumé, EPAR
nivolumab	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf</a>
pembrolizumab	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf</a>

### 5.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet

- För klinisk effekt, se European Assesment report punkt 2.5 under Scientific Discussion
- För säkerhet, se European Assesment report punkt 2.6 under Scientific Discussion

Substans	EPAR European Assesment report
nivolumab	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf</a>
pembrolizumab	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf</a>

### 5.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav

I produktinformationen(EPAR), bilaga II under avsnitt B, C och D, finns utförlig information om vad innehavarna av godkännandet av försäljning av Keytruda och Opdivo måste göra för att behålla sina försäljningstillstånd, både inför, samt under, lansering och försäljning.

Företagen är på sedvanligt sätt bland annat ålagda att fortlöpande lämna in säkerhetsrapporter enligt EMA:s direktiv, samt att följa de riskhanteringsplaner som finns. Dessutom ska berörda företag innan lansering och försäljning, och i samråd med nationell läkemedelsmyndighet, ta fram ett informations- och utbildningsprogram för att kunna identifiera, registrera och hantera möjliga immunrelaterade biverkningar. Företagen ska även komplettera med slutrapporter och analyser av effektstudier, samt fortsätta undersöka möjligheterna att med olika biomarkörer förutsäga effekten av behandling.

#### 5.5. Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (från maj 2015)

##### *Nivolumab*

Den pivotala studien för nivolumab var CheckMate 066 (Robert C et al N Eng J Med 2015: 372; 320). En dubbel-blind jämförelse, omfattande 418 tidigare obehandlade patienter utan BRAF-mutation, fördelade mellan nivolumab 3 mg/kg iv varannan vecka och dakarbazin 1000 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka med matchande placebo. Efter 1 år levde 72,9 % av patienterna i nivolumab-gruppen jämfört med 42,1 % i dakarbazin-gruppen. Den objektiva svarsfrekvensen var 40,0 % i nivolumab-gruppen och 13,9 % i dakarbazin-gruppen. Vanliga biverkningar med nivolumab var trötthet, klåda och illamående. Biverkningar av grad 3-4 inträffade hos 11,7 % av patienterna i nivolumab-gruppen jämfört med 17,6 % i dakarbazin-gruppen.

I USA godkändes nivolumab för andra linjens behandling vid avancerat melanom i december 2014 baserat på resultaten av CheckMate 037-studien (Weber JS, Lancet Oncol 2015: 16; 375). En öppen studie omfattande 405 tidigare behandlade patienter (som progredierat under behandling med ipilimumab och om positiv BRAF V600-mutation, även progredierat under eller efter behandling med en BRAF-hämmare), som randomiserades (2:1) till nivolumab (3 mg/kg iv varannan vecka) eller prövarens val av kemoterapi (dakarbazin 1000 mg/m<sup>2</sup> eller paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i kombination med karboplatin (AUC 6) var tredje vecka). Vid en interimanalys noterades objektiva svar hos 31,7 % av de första 120 patienterna i nivolumab-gruppen jämfört med 10,6 % av 47 patienter i kemoterapi-gruppen. Biverkningar av grad 3-4 inträffade hos 5 % av patienterna i nivolumab-gruppen jämfört med 9 % i kemoterapi-gruppen.

I april publicerades en fas I studie där man jämfört nivolumab + ipilimumab, jämfört med ipilimumab och placebo på 142 tidigare obehandlade patienter (Postow MA et al, N Engl J Med. 2015;372:2006-17). Objektiva svarsfrekvensen hos patienter med BRAF vild typ-tumörer var 61 % i kombinations-gruppen jämfört med 11 % i gruppen som fick ipilimumab och placebo. 22 % i kombinations-gruppen fick komplett respons jämfört med 0 % i kontrollgruppen. Biverkningar av grad 3 och 4 var vanligare bland patienter som fick kombinationsbehandling (54 %) jämfört med de som fick enbart ipilimumab (24 %).

##### *Pembrolizumab*

Pembrolizumab godkändes i USA i september 2014 som andra linjens behandling av lokalt avancerat eller metastaserat malignt melanom. Godkännandet baseras på resultatet av en öppen, randomiserad dosjämförande kohortstudie som fortsättning på en fas I-studie (Robert C et al, Lancet 2014: 384; 1109). I studien ingick 173 patienter med progression av sjukdomen inom 24 veckor efter behandling med ipilimumab. Patienter som var BRAF V600-positiva, behandlades även med BRAF-hämmare innan de inkluderades i studien. Patienterna randomiserades till antingen pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg iv var tredje vecka.

Svarsfrekvensen var 26 % i båda dosgrupperna. Vanliga biverkningar var trötthet, klåda och utslag.

I fas II-studien Keynote-002 randomiserades 540 patienter som sviktat på ipilimumab till antingen pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg var tredje vecka, eller cytostatika. Vid sex månader var den progressionsfria överlevnaden 34 % för 2 mg/kg, 38 % för 10 mg/kg jämfört med 16 % för cytostatika. Motsvarande objektiv svarfrekvens var 21 %, 25 % respektive 4 %. Behandlingsrelaterade biverkningar grad 3-5 var vanligare med cytostatika (26 % mot 11-14 %). Vad gäller immunrelaterade biverkningar grad 3 noterades (sammanslaget för dosgrupperna med pembrolizumab) fall av hepatit (n=3), kolit (n=2), pneumonit (n=2), hypofysit (n=1) och irit eller uveit (n=1). Inga immunrelaterade biverkningar av grad 4-5 noterades i studien (Ribas A et al, Lancet Oncol. 2015 Jun 23. pii: S1470-2045(15)00083-2).

I april publicerades Keynote 006-studien (Robert C et al, N Engl J Med. 2015;372:2521-32). En trearmad jämförande studie mellan pembrolizumab och ipilimumab. 834 patienter randomiserades till pembrolizumab 10/mg kg iv varannan eller var tredje vecka, eller fick ipilimumab 3 mg/kg iv som 4 doser var tredje vecka. Patienterna var antingen behandlingsnaiva eller hade erhållit maximalt en tidigare behandling. Den uppskattade 12-månadersöverlevnaden var 74,1 %, 68,4 %, och 58,2 % i de tre grupperna.

## 6. Kostnadsaspekter

### 6.1. Pris per förpackning och behandling

Läkemedelsnamn	Substans	Pris/förpackning, AUP* (SEK)	Förpackning
Keytruda	pembrolizumab	Keytruda 50 mg/1 st. inj. flaska = 50 mg – 16 580 kr (331,6 kr/mg)	Pulver till infusionsvätska, lösning 50 mg. 1 styck injektionsflaska.(FASS.se)
Opdivo	nivolumab	Opdivo 10 mg/ml, 4 ml injflaska = 40 mg – 5 261,50 kr (131,54 kr/mg) Opdivo 10 mg/ml, 10 ml inj. flaska = 100 mg – 13 067,50 kr (130,68 kr/mg)	Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml; 4 ml injektionsflaska, 10 ml injektionsflaska.(FASS.se)

\*Källa ansvariga Apoteket AB, apoteket.se, april 2017.

Eftersom en behandling med PD1-hämmare är viktbaserad, och att preparaten upphandlas nationellt, kan kostnaderna för att behandla de i dagsläget uppskattningsvis 400 till 500 patienterna per år inom indikation variera för båda alternativen.

### 6.2. Hälsoekonomi

Eftersom Opdivo och Keytruda inte ansökt om att ingå i förmånen, utan är rekvisitionsläkemedel, har TLV med hjälp av inlämnat underlag från företagen utvärderat kostnadseffektiviteten av att använda Opdivo och Keytruda inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget.

TLV säger följande om kostnadseffektiviteten mot annan jämförbar behandling:

Trots att både Opdivo och Keytruda jämförs med Yervoy i företagens hälsoekonomiska modeller, är det inte möjligt att utifrån kostnad per vunnet QALY dra slutsatser om vilken av de båda produkterna som är mest kostnadseffektiv. Svårigheten att göra jämförelser mellan resultaten i de olika hälsoekonomiska bedömningarna beror på de olika metodval företagen använder för att skatta överlevnad efter de kliniska studiernas slut. Det som går att konstatera med det underlag som finns tillgängligt för TLV idag, är att både Opdivo och Keytruda är kostnadseffektiva jämfört med Yervoy.

I båda kunskapsunderlagen finns det även jämförelser mot BRAF-hämmare. TLV bedömer dock att de analyserna inte är tillförlitliga och det går därför inte att dra några slutsatser kring eventuell kostnadseffektivitet för Opdivo och Keytruda jämfört med BRAF-hämmare.

Det saknas idag direkt jämförande studier mellan Opdivo och Keytruda, men båda läkemedlen har jämförts i randomiserade studier mot Yervoy (ipilimumab). Utifrån de data som idag finns tillgängliga gör TLV bedömningen att det inte går att säga att det ena läkemedlet är bättre än det andra vad gäller behandlingseffekt.

Länkar:

Hälsoekonomisk bedömning av Opdivo:

[http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_opdivo.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_opdivo.pdf)

Hälsoekonomisk bedömning av Keytruda:

[http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_keytruda.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_keytruda.pdf)

Samlad bedömning av TLV:

[http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Samlad\\_bedomning\\_opdivo\\_keytruda\\_kliniklakemedel.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Samlad_bedomning_opdivo_keytruda_kliniklakemedel.pdf)

## 7. Uppföljningsplan för introduktion av Keytruda och Opdivo

För att kunna följa upp rekvisitionsläkemedel nationellt, krävs att patienter som behandlas med dessa registreras. Vikten av att använda något av de register som finns tillgängliga kan därför inte nog betonas.

Registret 'Nya läkemedel i cancervården' finns tillgängligt från 1 november 2015. Vid hög täckningsgrad erbjuder detta, tillsammans med kompletterande data från andra nationella datakällor, möjligheten att få en heltäckande kunskapsbild om nya cancerläkemedel, oavsett diagnos.

Regionala cancercentrum i samverkan (RCC i samverkan) håller på att införa ett nytt och förenklat register för läkemedelsuppföljning. Preliminärt blir detta klart att användas i början på hösten 2017.

Detta innebär emellertid att innan det nya registret finns på plats, bör läkemedlen rapporteras in i registret 'Nya läkemedel i cancervården', så att nationella data samlas in som sedan kan användas i analysarbetet.

Det snabba införandet av de nya immunologiska läkemedlen och den breda användningen med många nu godkända och kommande indikationer, ökar vikten av att erfarenheter som rör läkemedlens säkerhet inrapporteras till Läkeemedelsverket.

Vid misstanke om en biverkan, skickas denna till Läkeemedelsverket som bedömer om det föreligger ett orsakssamband mellan läkemedlet och den aktuella händelsen. [Länk till inrapportering på lakemedelsverket.se](http://lakemedelsverket.se).

Statistik om användning av PD1-hämmarna i landet/landsting/regioner redovisas kvartalsvis via landstingsrepresentanterna för ordnat införande av nya läkemedel.

## 8. Tidplan för nationellt ordnat införande

### 8.1. Tidplan för revision av protokollet

Protokollet kan behöva redigeras när ny information rörande aktuellt läkemedel blir tillgänglig, eller om nya preparat tillkommer. Protokollet kan även komma att uppdateras om NT-rådet ändrar sin rekommendation eller efter en genomförd landstingsgemensam upphandling.

### 8.2. Tidpunkt för start av införande

Införande av aktuellt läkemedel startar när TLV har presenterat sin hälsoekonomiska bedömning och NT-rådet gett en rekommendation.

### 8.3. Slutpunkt för det ordnade införandet

Preliminärt i slutet av 2017, om det i framtiden går att följa upp detta läkemedel nationellt.

## 9. Kommunikationsplan

### 9.1. Mottagare och tidpunkt för införande-/uppföljningsprotokoll version 1.0

Landstingsrepresentanterna för ordnat införande (<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Kontakt/Landstingsrepresentanter/>) erhöll version 1.0 av införande/uppföljningsprotokollet i juli 2015. Landstingsrepresentanterna förväntades kommunicera protokollet med lokal organisation/expert och inhämtade eventuella synpunkter som återfördes till [karl.hogstrom@regionostergotland.se](mailto:karl.hogstrom@regionostergotland.se) till och med den 6 september 2015. Version 1.0 skickades även till NT-rådet, NAC, Läkemedelsverket, TLV, berörda läkemedelsföretag och patientföreningen.

### 9.2. Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdig version

Mottagare är landstingsrepresentanterna i ordnat införande som implementerar protokollet i sin egen organisation. Detta sker efter att TLVs hälsoekonomiska bedömning är klar och NT-rådet givit sin rekommendation om Keytruda och Opdivo. Första färdiga protokollet, version 2.0, levererades under tredje kvartalet av 2015.

### 9.3. Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal

Uppföljningsresultat publiceras på <http://www.janusinfo.se/ordnat-inforande>, samt direkt till landstingsrepresentanterna.

## 10. Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram

NT-rådet gav uppdraget att skriva införande-/uppföljningsprotokoll till Livscykefunktionen i landstingens samverkansmodell (bestående av en arbetsgrupp i 4-länsgruppen: Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Stockholms Läns Landsting och Region Östergötland) i början av 2015.

Arbetsgruppen har inhämtat information om de aktuella läkemedlen från myndigheter, kliniska experter och berörda företag under våren 2015.

De kliniska experterna har anlitats via 4-länsgruppens befintliga kunskapsorganisationer. De har alla lämnat jävsdeklarationer.

Uppföljningen planeras, på Livscykelns uppdrag, av en arbetsgrupp vid Hälso- och sjukvårdsförvaltningen i SLL tillsammans med Läkemedelsverket, TLV och Socialstyrelsen samt företrädare för INCA-registret.

Kontaktperson och projektledare för arbetet i Livscykelns funktionen:

Karl Högström, Region Östergötland, [karl.hogstrom@regionostergotland.se](mailto:karl.hogstrom@regionostergotland.se)

Ansvarig för delprojekt uppföljning:

Sven-Åke Lööv, Stockholms Läns Landsting, [sven-ake.loov@sll.se](mailto:sven-ake.loov@sll.se)

Kontaktperson för SKL:

Sofie Alverlind, [sofie.alverlind@skl.se](mailto:sofie.alverlind@skl.se)

● LANDSTINGENS  
SAMVERKANSMODELL  
FÖR LÄKEMEDEL



## 11. Referenser för punkt 4.5 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag

Robert C et al, [Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation](#). N Engl J Med. 2015;372:320-30.

Weber JS et al, [Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment \(CheckMate 037\): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial](#). Lancet Oncol. 2015;16:375-84.

Postow MA et al, [Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma](#). N Engl J Med. 2015;372:2006-17.

Robert C et al, [Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial](#). Lancet. 2014;384:1109-17

Ribas A et al, [Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma \(KEYNOTE-002\): a randomised, controlled, phase 2 trial](#). Lancet Oncol. 2015;16:908-18.

Robert C et al, [Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma](#). N Engl J Med. 2015;372:2521-32.