

Införande- och uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat  
införande av läkemedel

---

# Opdivo (nivolumab) vid huvud- och halscancer av skivepiteltyp

Detta dokument syftar till att vara ett stöd och samlat kunskapsunderlag till landstingen vid introduktion av ett nytt läkemedel.

Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som information blir tillgänglig.

## Innehållsförteckning

Införande- och uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat införande av läkemedel .....	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.....	4
1.3. NT-rådets rekommendation för PD-1-hämmarna nivolumab (Opdivo) vid huvud- och halscancer av skivepiteltyp.....	5
2. Motivering till behov av nationellt införande- och uppföljningsprotokoll.....	6
3. Översikt om läkemedlet .....	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. Rekvisitions- eller receptläkemedel .....	7
3.4. Godkännandeprocédur .....	7
3.5. Intressenter/berörda parter.....	7
4. Bedömning av läkemedlets plats i terapin .....	7
4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline.....	7
4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Opdivo .....	7
4.2.2. Beskrivning av patienter aktuella för behandling .....	8
4.2.3. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlet trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC) .....	8
4.2.4. Markör/möjlighet att identifiera patienter för behandling .....	8
4.2.5. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen.....	8
4.2.6. Bedömning av utbildningsbehov.....	8
4.2.7. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige.....	8
4.3. Nationella och internationella riktlinjer .....	9
5. Dokumentation & regulatoriska krav.....	9
5.1. Produktresumé, EPAR .....	9
5.2. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet.....	9

5.3.	EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav .....	9
5.4.	Sammanfattning av pivotala studien.....	9
6.	Kostnadsaspekter .....	10
6.1.	Pris per förpackning och behandling.....	10
6.2.	Hälsoekonomi.....	10
7.	Uppföljningsplan för introduktionen av Opdivo vid huvud- och halscancer .....	10
8.	Tidplan för nationellt ordnat införande .....	11
8.1.	Tidpunkter för revision av protokollet .....	11
8.2.	Tidpunkt för start av införande .....	11
8.3.	Slutpunkt för det ordnade införandet.....	11
9.	Kommunikationsplan .....	11
9.1.	Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal.....	12
10.	Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram.....	12
11.	Referenslista för punkt 5.4 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag.....	13

## 1. Sammanfattning och rekommendation

### 1.1. Bakgrund

Opdivo (nivolumab) erhöll den 28 april marknadsföringsgodkännande för indikationen huvud- och halscancer. I den nationella samverkansmodellen för läkemedel, har beslut fattats om ordnat införande enligt nivå 1. Detta innebär att ett införande- och uppföljningsprotokoll tas fram. Protokollet är ett samlat kunskapsunderlag som utgör vägledning för hur läkemedlet skall introduceras och följas upp. Länk till webbsida om nationellt ordnat införande, [www.janusinfo.se/ordnat-inforande](http://www.janusinfo.se/ordnat-inforande).

### 1.2. Sammanfattning av införande- och uppföljningsprotokoll

#### Plats i terapin

Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av skivepitelial huvud- och halscancer hos vuxna som progredierat under eller efter platinabaserad behandling.

#### Antal patienter aktuella för behandling

Uppskattningsvis 120-150 patienter per år.

#### Utbildningsbehov hos hälso- och sjukvårdspersonal

På många onkologiska kliniker finns erfarenheter från behandling med PD-1-hämmare och dess immunorelaterade biverkningar vid andra cancerdiagnoser. Dessa kunskaper och rutiner behöver överföras till de som behandlar huvud- och halscancerpatienter.

#### Kostnadsaspekter

Opdivo är ett rekvisitionsläkemedel som upphandlas genom nationella avtal. Eftersom dosen läkemedel dessutom är kopplat till kroppsvikt, är det svårt att uppskatta en generell kostnad för de patienter som kan komma att bli aktuella för behandling.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) anser att tillförlitligheten i kostnadseffektivitetsbedömningen av Opdivo är låg (på en skala av låg-måttlig-hög till mycket hög).

*Kommentar:* Det finns stor osäkerhet i effekten av Opdivo bortom den kliniska studien och utfallet av den hälsoekonomiska modellen är beroende av hur man extrapolerar. TLV beskriver att det råder osäkerhet kring huruvida den behandlingseffekt som uppmätts i hela patientpopulationen i CheckMate 141 är överförbar på de svenska patienterna, och vidare att det finns osäkerhet kring effekten av Opdivo jämfört med docetaxel.

[Länk till TLVs hälsoekonomiska bedömning.](#)

#### Uppföljning

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 förenklat register för läkemedelsuppföljning. Innan detta nya register finns på plats, bör



läkemedlen rapporteras in i registret "Nya läkemedel i cancervården", så att nationella data samlas in.

### **1.3. NT-rådets rekommendation för PD-1-hämmarna nivolumab (Opdivo) vid huvud- och halscancer av skivepiteltyp**

NT-rådet rekommenderar landstingen att använda Opdivo vid skivepitelial huvud- och halscancer.

[Länk till NT-rådsrekommendationen.](#)

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

Utvecklingen av nya läkemedel vid huvud- halscancer av skivepiteltyp har flyttat fram behandlingsmöjligheterna för drabbade patienter, och då prognosen är dålig avseende förväntad överlevnad, är behovet av nya effektiva behandlingar stort.

PD1-hämmaren 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 Opdivo för ett införande- och uppföljningsprotokoll för indikationen *som monoterapi för behandling av skivepitelial huvud- och halscancer hos vuxna som progredierat under eller efter platinabaserad behandling.*

## 3. Översikt om läkemedlet

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

Opdivo innehåller en monoklonal antikropp och representerar ett nytt angreppssätt för behandling av huvud- och halscancer, nämligen en blockad av T-cellernas PD-1-receptorer. Detta gör att T-cellerna kan aktiveras och angripa tumörceller, istället för att vara inaktiverade av tumörernas PD-L1 och PD-L2-ligander. Att kunna påverka denna immunologiska "check-point" förväntas ge nya behandlingsmöjligheter mot många tumörtyper, både solida och hematologiska.

Substans	Läkemedelsnamn	Verkningsmekanism	ATC-kod
nivolumab	Opdivo	PD1-receptorblockerare	L01XC17

Aktuell indikation (ICD 10)

Substans	Indikation
nivolumab	Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av skivepitelial huvud- och halscancer hos vuxna som progredierat under eller efter platinabaserad behandling.

#### ICD 10-koder

C00-C14 Maligna tumörer i läpp, munhåla och svalg

C30 Malign tumör i näshåla och mellanöra

C31 Malign tumör i näsans bihålör

C32 Malign tumör i struphuvudet

C77 Sekundär malign tumör (metastas) och icke specificerad malign tumör i lymfkörtlar

### 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.

### 3.3. Rekvisitions- eller receptläkemedel

Rekvisitionsläkemedel

### 3.4. Godkännandeprocédur

Central godkännandeprocédur

Substans	Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion) för aktuell indikation	Marknadsföringsgodkännande
Nivolumab	2017-03-23	2017-04-28

### 3.5. Intressenter/berörda parter

Intressenter/berörda parter	
Specialistförening	Scandinavian society for head and neck oncology (SSHNO), Svensk förening för otorhinolaryngologi huvud- och halskirurgi
Vårdprogramgrupp	Nationella vårdprogramgruppen Huvud- och Halscancer
Patientförening	Mun- & Halscancerförbundet
Marknadsförande företag	Bristol-Myers Squibb (BMS)

## 4. Bedömning av läkemedlets plats i terapin

### 4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline

#### Befintlig terapi

Första linjen: Cisplatin, carboplatin, methotrexat, paclitaxel, docetaxel, capecitabin, 5FU eller cetuximab. Antingen att användas var för sig eller oftare i kombinationer, såsom carboplatin/paclitaxel, methotrexate/5FU, cisplatin eller carboplatin/5FU, cisplatin eller carboplatin/5FU/cetuximab eller cisplatin eller carboplatin/capecitabin/cetuximab.

Andra linjen: Försöksvis annat cytostatikum använt ensamt eller i kombination.

#### I pipeline

I första hand finns andra och pågående studier med konkurrerande PD-1-hämmaren pembrolizumab och CTLA-4-hämmaren ipilimumab (inklusive i kombination och tillsammans med strålbehandling) för denna patientgrupp, men det finns även flera pågående studier för patientgruppen med olika proteinkinashämmare, som på sikt kan bli aktuella.

### 4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Opdivo

4.2.1–4.2.7 *Bedömning gjord av Claes Mercke, överläkare på Radiumhemmet - Karolinska universitetssjukhuset, Stockholms läns landsting; Maria Gebre-Medhin, överläkare onkologiska kliniken - SUS Lund, Region Skåne; Jan Nyman, överläkare onkologiska kliniken på Sahlgrenska universitetssjukhuset, Västra Götalands Regionen; Gunnar Adell, överläkare onkologiska kliniken på Universitetssjukhuset i Linköping, Region Östergötland.*

#### 4.2.1. Vad Opdivo tillför för möjligheter utöver dagens behandling

Det föreligger ett stort behov av bättre behandlingsmöjligheter vid lokalt återfall eller spridd sjukdom vid huvud- och halscancer. Det finns ingen effektiv andra linjens behandling idag och Opdivo erbjuder en helt annan verkningsmekanism jämfört med kemoterapi och EGFR-inhibition. Detta ger möjligheter till bättre respons och mindre biverkningar samt att enstaka patienter kan få en avsevärd livsförlängning.

#### 4.2.2. Beskrivning av patienter aktuella för behandling

De flesta inom indikation kommer att behandlas, det vill säga patienter med progressiv sjukdom efter förstalinjens platinabaserad behandling, men som fortfarande har ett gott allmäntillstånd motsvarande WHO 0-2.

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

Patienter med autoimmun sjukdom, som till exempel kolit och svår RA, med peroral steroidbehandling samt de med övriga kroniska virussjukdomar.

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

Behandlingskostnaden med Opdivo är hög och behandlingen förenad med risk för biverkningar. Följaktligen är behovet av behandlingsprediktiva faktorer stort. Även om det inte finns några pålitliga sådana i skrivande stund för huvud- och halscancer, bör en introduktion av Opdivo också innebära ett sökande efter sådana faktorer.

#### 4.2.5. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen

Ett större antal patienter kommer leva längre. Detta ställer nya krav på organisationen. Fler personer inom vården, däribland läkare och sjuksköterskor, men också annan personal, måste lära sig att omhänderta dessa patienter. Behovet av traditionell cytostatikabehandling kommer dock minska och även hanteringen av dess sidoeffekter. Detta frigör sannorligt resurser.

#### 4.2.6. Bedömning av utbildningsbehov

På många onkologiska kliniker finns erfarenheter från behandling med PD-1-hämmare och dess immunorelaterade biverkningar vid andra cancerdiagnoser. Dessa kunskaper och rutiner behöver överföras till de enheter som behandlar huvud- och halscancerpatienter.

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

Cirka 1400 personer per år drabbas av huvud- och halscancer. 5-årsöverlevnaden är 67 %, med stor variation mellan olika subgrupper. Enligt Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR) drabbas cirka 200 patienter per år av recidiv och cirka 40 patienter har primärt fjärrmetastaserande sjukdom. Man kan dock räkna med viss underrapportering. För recidivpatienter eller patienter med fjärrmetastaser är prognosen mycket dålig och 5 årsöverlevnaden endast några få procent. För en mindre andel av de recidiverande patienterna är lokal behandling möjlig. Vår bedömning är att 120-150 patienter per år kan bli aktuella för Opdivo-behandling i Sverige per år.



#### 4.3. Nationella och internationella riktlinjer

Det nationella vårdprogrammet för huvud- och halscancer:

[http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/huvud-och-hals/varldprogram/natvp\\_huvud-hals\\_v1.0\\_150825\\_final.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/huvud-och-hals/varldprogram/natvp_huvud-hals_v1.0_150825_final.pdf)

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/>

### 5. Dokumentation & regulatoriska krav

#### 5.1. Produktresumé, EPAR

Substans	Produktresumé, EPAR
Nivolumab (Opdivo)	<a href="#">Produktresumé Opdivo</a>

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

Substans	EPAR European assessment report
Nivolumab (Opdivo)	<a href="#">Assessment report Opdivo</a>

För klinisk effekt se punkt 2.4 under Scientific Discussion

För säkerhet se punkt 2.5 under Scientific Discussion

#### 5.3. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav

Företaget ska innan lansering och försäljning, i samråd med nationell läkemedelsmyndighet, ta fram ett informations- och utbildningsprogram för att kunna identifiera, registrera och hantera möjliga immunrelaterade biverkningar. Företaget ska även komplettera med uppdaterad överlevnadsdata från effektstudie, samt fortsätta undersöka möjligheterna att med olika biomarkörer förutsäga effekten av behandling.

#### 5.4. Sammanfattning av pivotala studien

CHECKMATE-141

##### Studiepopulation och design

I denna öppna randomiserade fas 3-studie, fördelades 361 patienter i förhållandet 2:1, till antingen nivolumab, 3 mg/kg kroppsvikt varannan vecka (240 st), eller till behandlarens val av singelterapi, nämligen metotrexat, docetaxel eller cetuximab (121 st). Alla patienter hade återkommande och/eller metastaserad skivepitelcancer i huvud- och halsområdet, som progredierat inom 6 månader efter behandling med platinabaserad terapi. Den primära effektvariabeln var totalöverlevnad.

## Resultat

Medianvärdet för den totala överlevnaden var 7,5 månader för nivolumabgruppen (95 % konfidens intervall [KI], 5.5 till 9.1) jämfört med 5,1 månader för den andra gruppen (95 % KI, 4.0 till 6.0). Överlevnadsvinsten var signifikant för nivolumabgruppen (hazard ratio, 0,70; 97,73 % KI, 0.51 till 0.96; P=0.01). (1)

Länk till abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718784>

## 6. Kostnadsaspekter

### 6.1. Pris per förpackning och behandling

Läkemedelsnamn	Substans	Pris/förpackning, AUP* (SEK)	Förpackning
Opdivo	nivolumab	Opdivo 10 mg/ml, 4 ml inj.flaska = 40 mg – <b>5 261,50 kr</b> (131,50 kr/mg) Opdivo 10 mg/ml, 10 ml inj. flaska = 100 mg – <b>13 067,50 kr</b> (129,18 kr/mg)	Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml; 4 ml injektionsflaska, 10 ml injektionsflaska.(FASS.se)

\*Källa Apoteket AB, apoteket.se, maj 2017.

Eftersom en behandling med Opdivo är viktbaserad, och att läkemedlet upphandlas genom nationella avtal, kan årskostnaderna för att behandla de i dagsläget aktuella patienterna inom indikation variera.

### 6.2. Hälsoekonomi

Opdivo är ett rekvisitionsläkemedel och ingår därmed inte i förmånen, men upphandlas genom nationella avtal. Eftersom de nationella avtalen kan ändras och dosen läkemedel är kopplat till kroppsvikt, är det svårt att uppskatta en generell kostnad för de patienter som kan komma att bli aktuella för behandling.

Till version 2.0 av protokollet kommer TLVs hälsoekonomiska bedömning vara klar. Den hälsoekonomiska bedömningen görs inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget.

## 7. Uppföljningsplan för introduktionen av Opdivo vid huvud- och halscancer

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 för detta 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 förenklat register för läkemedelsuppföljning. Innan detta nya register finns på plats, bör läkemedlen rapporteras in i registret "Nya läkemedel i cancervården", så att nationella data samlas in som sedan kan användas i uppföljningsarbetet.

Patienter med huvud- och halscancer registreras i Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR). Idag finns ingen inrapportering av läkemedelsbehandling i registret som

därför i nuläget inte är aktuellt för uppföljningen av Opdivo. De variabler som ingår i registret skulle, tillsammans med andra nationella register, kunna användas vid en utvärdering av läkemedelsbehandling i ett senare skede.

Det snabba införandet av de nya immunologiska läkemedlen och den breda användningen med många nu godkända och kommande indikationer gör att det är viktigt att erfarenheter som rör läkemedlens säkerhet rapporteras till LäkeMedelsverket. Vid misstanke om en biverkan, skickas denna till LäkeMedelsverket som bedömer om det föreligger ett orsaks samband mellan läkemedlet och den aktuella händelsen. Länk till inrapportering på [lakemedelsverket.se](http://lakemedelsverket.se).

Statistik om användning av Opdivo i landet/landsting/regioner redovisas kvartalsvis till landstingsrepresentanterna för ordnat införande av nya läkemedel.

## 8. Tidplan för nationellt ordnat införande

### 8.1. Tidpunkter för revision av protokollet

Version 2.0 färdigställs när TLV presenterat sin hälsoekonomiska värdering och NT-rådet har fastställt en rekommendation, preliminärt i juni 2017.

Protokollet kan behöva redigeras ytterligare när ny information rörande aktuellt läkemedel blir tillgänglig, eller om nya preparat eller rekommendationer tillkommer.

### 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 under 2019.

## 9. Kommunikationsplan

Landstingsrepresentanterna för ordnat införande erhöll version 1.0 av införande- och uppföljningsprotokollet i maj 2017. Landstingsrepresentanterna (<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Kontakt/Landstingsrepresentanter/>) förväntas kommunicera protokollet med lokal organisation/expert och inhämta eventuella synpunkter som sedan ska återföras till samordnande projektledare. Version 1.0 skickas även till NT-rådet, NAC (Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel), nationell vårdprogramgrupp, LäkeMedelsverket, TLV, Socialstyrelsen, berört läkemedelsföretag och patientföreningen. Synpunkter på version 1.0 mottogs till och med 9 juni 2017.

Landstingsrepresentanterna implementerar sedan det färdiga protokollet version 2.0 i sin egen organisation. Protokollet färdigställs när TLVs hälsoekonomiska bedömning är klar och NT-rådet gett sin rekommendation. Protokollet publiceras även på hemsidan för nationellt införande av nya läkemedel på Janusinfo.

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

Uppföljningsresultat förmedlas direkt till landstingsrepresentanterna samt publiceras på [www.janusinfo.se/ordnat-inforande](http://www.janusinfo.se/ordnat-inforande).

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

NT-rådet gav uppdraget att utveckla införandeprotokollet till Livscykelfunktionen våren 2017. Livscykelfunktionen har inhämtat information om det aktuella läkemedlet och aktuell indikation från myndigheter, kliniska experter och berörda företag.

De kliniska experterna har anlitats via 4-länsgruppens (Region Skåne, Region Östergötland, Stockholms Läns Landsting och Västra Götalandsregionen) befintliga kunskapsorganisationer. De har alla lämnat jävsdeklarationer.

Kontaktperson och projektledare för arbetet i Livscykelfunktionen:

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)



## 11. Referenslista för punkt 5.4 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag

1. Ferris RL et al, Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. [N Engl J Med](#). 2016 nov 10;375(19):1856-1867. Epub 2016 Oct 8.