

Den 29. april 2016

**Kommenteret dagsorden for 19. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)
den 13. april 2016 klokken 15-17**

Tilstedeværende medlemmer

Steen Werner Hansen (formand), Dorte Nielsen, Niels Henrik Holländer, Knut Borch-Johnsen, Peter Sørensen, Kim Brixen, Jan Maxwell Nørgaard, Per Gandrup og Nils Lauge Johannesen.

Afbud

Christian Møller-Nielsen, Per Jørgensen, Søren Brostrøm, Jens Ersbøll og Leif Vestergaard Pedersen.

Fra sekretariatet

Johanne Flowers Parning, Birgitte Klindt Poulsen og Ann Vilhelmsen (referent).

1. Godkendelse af dagsorden

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

2. Orientering fra formanden

2.1 Opfølgning på ansøgninger fra KRIS' møde den 1. marts

Panobinostat (Farydak)

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) havde ansøgt om standardbehandling for panobinostat – i kombination med bortezomib og dexamethason – til behandling af voksne patienter med relaps og refraktær myelomatose, som allerede har fået mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator.

I sin vurdering af ansøgningen var KRIS umiddelbart ikke indstillet på at anbefale panobinostat som standardbehandling, men anmodede først ansøger om at besvare to spørgsmål. I sit svar til KRIS oplyste DMSG, at kombinationen af panobinostat og bortezomib aldrig vil blive standard 3. linjebehandling, men at kombinationsbehandlingen kan have en plads til behandling af udvalgte patienter på grund af potentialet for at ophæve resistens mod bortezomib, eller når carfilzomib – i kombination med lenalidomid og dexamethason – har udspillet sin rolle på grund af svigtende behandlingseffekt.

Formanden oplyste efterfølgende ansøger om, at KRIS ikke kan anbefale kombinationsbehandlingen som standardbehandling, men at behandlingen stadig kan anvendes til

enkeltpatienter, såfremt den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette.

I henhold til KRIS' høringsprocedure har ansøger og leverandør haft mulighed for at kommentere på rådets beslutning samt fremsende nye data efter registrering.

På baggrund af høringsmaterialet har KRIS sidenhen (efter KRIS' møde den 13. april) svaret ansøger, at rådet fastholder sin beslutning om ikke at anbefale panobinostat – i kombination med bortezomib og dexamethason – som standardbehandling til den ansøgte indikation. Det skyldes, at de foreliggende data ikke afspejler en typisk dansk patientgruppe, da gennemsnitsalderen i studierne er 10 år yngre end den reelle population, og at der samtidig ses en betydelig toksicitet hos hovedparten af de patienter, som vil være relevante at behandle i dansk sammenhæng. Dette understøttes af advarslerne i produktresumeeet for aldersgrupperne over 65 år og endnu tydeligere for patienter over 75 år.

KRIS-sekretariatet har orienteret RADS om rådets beslutning i forhold til fagudvalgsprocessen for myelomatose.

Blinatumomab (Blincyto)

Akut Leukæmi Gruppen under Dansk Hæmatologisk Selskab havde ansøgt om standardbehandling for blinatumomab (Blincyto) til behandling af tilbagefald af akut lymfatisk leukæmi (B-celle subtype, B-ALL) efter standard kemoterapi, allogen knoglemarvstransplantation eller B-ALL, som er refraktær overfor gængs induktionsbehandling.

KRIS bemærkede i sin vurdering af blinatumomab, at ansøgningen var baseret på et enkelt-armet multicenter fase 2-studie, hvori 43 procent af de 189 inkluderede patienter opnåede komplet remission (CR), hvoraf 40 procent efterfølgende kunne gennemgå allogen knoglemarvstransplantation. Herudover noterede rådet sig, at patientpopulationen i Danmark anslås som meget lille. Rådet fandt ikke, at data aktuelt understøtter brug af blinatumomab til hele den ansøgte gruppe som et standardtilbud.

På den baggrund var KRIS umiddelbart ikke indstillet på at anbefale blinatumomab som standardbehandling til den ansøgte indikation. KRIS var dog af den holdning, at blinatumomab med fordel kan overvejes i forbindelse med forbehandling af patienter, som er kandidater til allogen knoglemarvstransplantation.

I henhold til KRIS' høringsprocedure har ansøger og leverandør haft mulighed for at kommentere på rådets beslutning, samt fremsende nye data efter registrering. KRIS har hverken modtaget hørings svar fra ansøger eller leverandør. Rådets beslutning af 1. marts er dermed endelig.

2.2 Danske Regioners generalforsamling

Danske Regioner havde den 7. april 2016 generalforsamling, hvor Bent Hansen i sin beretning præsenterede den justerede og reviderede model for vurdering af lægemidler. Siden modellen første gang blev præsenteret i februar, har Danske Regioners formandskab og direktion været i dialog med hovedaktørerne på området. På baggrund af dialogen og de syv overordnede prioriteringsprincipper, som Sundheds- og Ældreministeren og alle Folketingets partier står bag, er modellen blevet justeret. Yderligere information er at finde på Danske Regioners hjemmeside.

3. Orientering fra medlemmerne

Opfølgning på KRIS beslutninger

Det er stadig den generelle opfattelse blandt medlemmerne i KRIS, at rådets beslutninger hurtigt bliver implementeret i regionerne, og at lægemidler anbefalet af rådet hurtigt bliver tilgængelige på de behandlende afdelinger.

4. Præsentation ved ansøger af Orkambi-ansøgningen

Ansøger var inviteret til at præsentere og uddybe ansøgningen om national ibrugtagning af orkambi (Ivacaftor/Lumacaftor), samt besvare opfølgende spørgsmål fra rådet.

5. Behandling af ansøgninger om standardbehandling (bilag vedlagt)

5.1 Orkambi (Ivacaftor/Lumacaftor)

De behandlende afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital havde fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af orkambi (Ivacaftor/Lumacaftor) som standardbehandling af patienter over 12 år med cystisk fibrose (CF), som er homozygot for Delta F508 mutationen i CFTR-genet, til KRIS' møde den 1. marts 2016. I forbindelse med sin behandling af ansøgningen havde KRIS en række spørgsmål, hvorfor ansøger blev inviteret til at deltage med en præsentation på rådsmødet den 13. april 2016.

Efter ansøgers præsentation på mødet den 13. april var KRIS af den opfattelse, at studierne er gennemført i en gruppe af patienter, hvor det er usikkert, om det er den mest relevante gruppe efter danske forhold. Ydermere fandt rådet, at forbedringen i FEV1 ikke er overbevisende ud fra nuværende data, og at der er behov for at se langtidseffekten tilstrækkeligt dokumenteret. Rådet havde gerne set mindst 2-års data for effekten af behandling med orkambi, samt data der belyser, hvornår orkambi seponeres, og hvad der sker, når orkambi seponeres.

Manglen på modne effektdata understreges også ved, at effekten af orkambi diskuteres udbredt i ekspertkredse, og at Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt lægemidlet, men frataget dets oprindelige orphan drug status og samtidig stillet krav om 120 ugers opfølgning.

Til gengæld noterede KRIS sig, at der er tale om en ung patientgruppe, hvis behandlingsbyrde allerede er tung, og som har en høj og tidlig mortalitet. Rådet bemærkede også, at andre endemål som BMI viste moderat forbedring, ligesom risiko for pulmonale exacerbationer var reduceret (39 procent lavere end placebo), samt at behovet for indlæggelser grundet exacerbationer var faldet (61 procent, respektive 56 procent sammenlignet med placebo).

Med vægt på et insufficient datagrundlag, usikkerhed omkring orkambis langtidseffekt og manglende inklusion af de efter danske forhold mere relevante patienter, har KRIS besluttet ikke at anbefale orkambi som standardbehandling til den ansøgte indikation. Rådet har i stedet foreslået ansøger, at igangsætte et protokolleret studie med klare endemål og inklusionskriterier, der omfatter de efter danske forhold mest relevante patienter.

I henhold til KRIS' høringsprocedure har ansøger og leverandør mulighed for at kommentere på rådets foreløbige beslutning samt fremsende nye data efter registrering. KRIS vil umiddelbart herefter træffe endelig afgørelse i sagen.

KRIS anser ikke sin behandling af orkambi som lukket. Tværtimod håber KRIS, at ansøger fortsat vil være i dialog med rådet i forhold til nye data fra en eventuel protokol, som kan have betydning for rådets vurdering af orkambi. I den sammenhæng er KRIS særligt interesseret i en tilbagemelding om, hvilke patienter der i en dansk sammenhæng – og understøttet af data – bør behandles med orkambi (gerne udtrykt ved en algoritme), f.eks. den patientpopulation, der udgør den største risikogruppe.

5.2 Osimertinib (Tagrisso)

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) havde ansøgt om national ibrugtagning af Tagrisso (Osimertinib) som standardbehandling af lokalavanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende mutation i EGFR-genet, efter svigt af tidligere behandling med EGFR-TKI og tilkomst af T970M-mutation, eller som primær behandling ved aktiverende mutation i EGFR-genet og samtidig T790-mutation.

KRIS noterede sig, at ansøgningen er baseret på et fase 1-studie og et fase 2-studie, som begge er ukontrollerede, og at osimertinib er godkendt af EMA på betingelse af indsendelse af data fra et åbent, randomiseret studie, hvor lægemidlet sammenlignes med kemoterapi.

KRIS lagde i sin vurdering af osimertinib vægt på den høje responsrate (RR) og en velfundet virkningsmekanisme til patienter, som er resistente overfor andre godkendte EGFR-TKI'er (erlotinib, gefitinib og afatinib). Der er endnu ikke data for den samlede overlevelse (OS). Til gengæld viser poolede data en median progressionsfri overlevelse (PFS) på ca. 10-11 måneder.

KRIS var positivt indstillet overfor ibrugtagning af osimertinib, og bestyrket af de data, som blev

præsenteret på European Lung Cancer Conference den 14. april, har rådet besluttet at anbefale osimertinib som standardbehandling til de ansøgte indikationer. Data for 1. linje behandling viste bl.a. en RR på 77 procent og PFS på 19,3 måneder, og opdaterede data fra AURA-studiet for 2. linje behandling bekræftede data i den fremsendte mini-MTV.

Det er en forudsætning for KRIS' anbefaling, at DOLG efter et år fremsender real-life data for behandling med osimertinib med henblik på opfølgning i rådet.

6. Eventuelt

Næste møde i KRIS afholdes tirsdag den 14. juni 2016. Der er ansøgningsfrist den 17. maj.