

Den 29. juni 2016

**Referat af 20. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) den 14. juni 2016  
klokken 15-18**

**Tilstedeværende medlemmer**

Steen Werner Hansen (formand), Niels Henrik Holländer, Knut Borch-Johnsen, Peter Sørensen, Kim Brixen, Søren Brostrøm, Per Gandrup og Nils Lauge Johannesen.

**Afbud**

Dorte Nielsen, Jan Maxwell Nørgaard, Christian Møller-Nielsen, 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 Medicinrådet**

Danske Regioners bestyrelse besluttede den 6. april 2016 at etablere Medicinrådet, som skal komme med anbefalinger om ibrugtagning af ny medicin og udarbejde behandlingsvejledninger for lægemidler. Det nye formanskab for medicinråd bliver Jørgen Schøler og Steen Werner Hansen.

Danske Regioner har desuden opslået stillingen som direktør for Medicinrådets sekretariat med ansøgningsfrist den 10. august 2016.

**2.2 Tværregionalt forum for koordination af medicin**

Sundhedsdirektørkredsen besluttede den 13. maj 2016 at etablere et tværregionalt forum for koordination af medicin. Forummet vil foreløbigt få følgende opgaver:

- Koordinere de regionale lægemiddelkomiteers vurdering og regionernes ibrugtagning af eksperimentel og genuint ny medicin
- Følge og videndele om regionernes ibrugtagning og anvendelse af lægemidler/indikationer, som KRIS og RADS ikke har anbefalet
- Videndele omkring øvrige centrale problemstillinger inden for lægemiddelanvendelse i primær- og sekundærsektoren

Hanne Rolighed fra Klinisk Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital bliver formand for forummet, og Region Hovedstaden varetager tilsvarende sekretariatsfunktionen.

### **2.3 Endelig beslutning vedrørende Orkambi**

KRIS besluttede den 13. april 2016 – efter en præsentation af ansøger – ikke at anbefale orkambi (Ivacaftor/Lumacaftor) som standardbehandling af patienter over 12 år med cystisk fibrose (CF), som er homozygot for Delta F508 mutationen i CFTR-genet.

I henhold til KRIS' høringsprocedure var rådets beslutning efterfølgende i høring hos ansøger og leverandør (Vertex Pharmaceuticals). KRIS modtog kun høringsvar fra Vertex Pharmaceuticals, men fandt ikke, at det indeholdt nye oplysninger, som gav rådet anledning til at ændre sin beslutning af 13. april 2016. KRIS anser dog ikke sin behandling af orkambi som lukket.

## **3. Orientering fra medlemmerne**

### *Orientering fra Lægemiddelstyrelsen*

Lægemiddelstyrelsen har per mail orienteret fra maj-mødet i CHMP.

## **4. Behandling af ansøgninger om standardbehandling (bilag vedlagt)**

### **4.1 TAS-102 (Lonsurf)**

Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) havde søgt om national ibrugtagning af TAS-102 (Lonsurf) som standardbehandling af voksne patienter med metastaserende kologræft, som tidligere er blevet behandlet med, eller der ikke anses som kandidater til, tilgængelige behandlinger, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, samt anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler.

KRIS bemærkede i sin vurdering af Lonsurf, at ansøgningen er baseret på et randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet fase 3-studie (RECOURSE). Det primære endemål heri er overall survival (OS). Den mediane OS blev forlænget fra 5,2 måneder i placebo-armen til 7,2 måned i behandlingsarmen (som præsenteret på ASCO GI 2016). Der er ikke data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller med moderat til svært nedsat leverfunktion. Disse vil dog blive fremsendt til EMA i december 2017.

KRIS vurderer samlet set, at effekten på OS ikke er overbevisende – den er i bedste tilfælde yderst beskednen. Dette skal også ses i lyset af en yderst beskednen responseprocent 1,6 % mod 0,4 i placebogruppen. Endvidere er forskellen i progressionfri overlevelse på 0,3 måneder ikke klinisk betydningsfuld, og da behandlingen gives med palliativt sigte, vil mere end 50 % af patienter potentielt have oplevet bivirkninger uden nogen reel effekt af behandlingen med Lonsurf. Hertil kommer, at patienter skal op på 4 eller flere behandlinger for at opnå signifikant effekt af Lonsurf.

KRIS finder således ikke, at data aktuelt understøtter national ibrugtagning af Lonsurf, hvorfor rådet heller ikke kan anbefale det som standardbehandling.

I henhold til KRIS' høringsprocedure har DCCG og lægemiddelproducenten nu mulighed for at kommentere på rådets beslutning.

#### **4.2 Ramucirumab (Cyramza)**

Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelcancer Gruppe (DECV) havde ansøgt om national ibrugtagning af Ramucirumab (Cyramza), som standardbehandling – i kombination med paclitaxel – som 2. linje behandling af inoperabel eller metastatisk adenokarcinom i den gastro-øsofageale overgang (GEJ), resistent overfor henholdsvis progredieret tidligt (inden for 6 måneder) efter behandling med platin- og 5FU-baseret regime.

KRIS bemærkede i sin vurdering af ramucirumab, at der siden KRIS første gang behandlede lægemidlet den 18. februar 2015 er fremkommet delvist nye oplysninger vedrørende den specifikke subpopulation i RAINBOW-studiet, som DECV har ansøgt om standardbehandling til i denne omgang. Selve RAINBOW-studiet viser en median overall survival (OS) på 9,6 måneder for patienter, som er blevet behandlet med ramucirumab og paclitaxel, overfor 7,4 måneder for patienter, der har modtaget placebo og paclitaxel. Forskellen i median overlevelse for den samlede population i RAINBOW-studiet (GEJ- OG ventrikelkræftpatienter) er således beskednen.

Til gengæld viser en planlagt analyse af OS i RAINBOW-studiet af en subpopulation med tumorlokalisering i GEJ en signifikant større overlevelsesgevinst på 4,5 måneder, hvilket svarer til 71 procent forlænget median overlevelse. Sandsynligheden for død blev ligeledes reduceret med 48 procent.

I sin vurdering lagde KRIS dog vægt på den overbevisende effekt af ramucirumab i den præ-planlagte analyse, men rådet hæfter sig også ved, at data ikke er publiceret endnu. Ikke desto mindre anerkender rådet rationalet i at snævre patientgruppen ind.

KRIS har på den baggrund besluttet at anbefale ramucirumab som standardbehandling til den ansøgte indikation. Det er dog en forudsætning for anbefalingen, at ansøger efter 1 år fremsender en opfølgning på anvendelsen af ramucirumab, herunder i forhold til:

- Antallet af patienter
- Effekten af lægemidlet (lever de kliniske effektdata op til resultaterne i den planlagte analyse, som danner grundlag for den aktuelle ansøgning).

KRIS har derudover bedt ansøger om at fremsende og forholde sig til de data, som indgår i analysen, når de er blevet publiceret.

#### **4.3 Nivolumab (Opdivo)**

Dansk Renal Cancer Gruppe (DARENCA) havde ansøgt om standardbehandling for nivolumab til behandling af patienter med metastaserende renalcellecarcinom, som har oplevet sygdomsprogression efter tidligere behandling.

KRIS bemærkede i sin vurdering af nivolumab, at ansøgningen er underbygget af et enkelt randomiseret fase 3-studie, der sammenligner nivolumab med everolimus (Afinitor), som i dag er standardbehandling. Studiet viser en signifikant forøget overlevelse på 5,4 måneder for patienter, der blev randomiseret til nivolumab (median 25 måneder over for 19,6). Objektiv responsrate er ligeledes signifikant forbedret for patienter, der har modtaget nivolumab (25,1 procent over for 5,4). Der er til gengæld ingen forskel i median progressionsfri overlevelse. Bivirkningsprofilen ved brug af nivolumab er mere favorabel end ved brug af everolimus.

Ved gennemgang af det pivotale studie ses effekten hovedsageligt i gruppen af patienter, der kun har modtaget 1 tidligere behandling. Der er ansøgt om standardbehandling til patienter, der har modtaget op til 3 tidligere behandlinger; men selvom det svarer til inklusionskriterierne i studiet, synes der ikke at være solide data, der understøtter ansøgningen. Endvidere synes der heller ikke at være en positiv effekt hos patienter over 75 år.

KRIS er positivt indstillet over for standardbehandling af patienter, der har modtaget 1 tidligere behandling. Men inden KRIS træffer sin endelige beslutning, har rådet anmodet ansøger om, at besvare et par afklarende spørgsmål, bl.a. vedr. yderligere dokumentation for behandling af patienter, der har modtaget 2 og 3 tidligere behandlinger. KRIS vil også gerne have begrundelsen for at behandle patienter over 75 år med nivolumab.

#### **4.4 Nivolumab (Opdivo)**

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) havde ansøgt om standardbehandling for nivolumab som monoterapi til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulært ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) efter tidligere behandling med kemoterapi.

KRIS bemærkede i sin vurdering af nivolumab, at ansøgningen er baseret på et randomiseret og kontrolleret fase 3-studie. I studiet opnåede patienter behandlet med nivolumab en stigning i median overall survival (OS) sammenlignet med docetaxel, henholdsvis 12,2 måneder mod 9,4 måneder. Ligeledes viste nivolumab sig mere effektivt i forhold til en række sekundære endemål, herunder 12 og 18 måneders overlevelsesrate, som var henholdsvis 51 % versus 39 % og 39 %

versus 23 %. KRIS lagde derudover vægt på, at 78 procent af patienterne i studiet kunne karakteriseres for PD-L1 ekspression, og at data indikerer, at effekten af nivolumab er forbundet med graden af PD-L1 ekspression. Således synes der ikke at være en tilstrækkeligt overbevisende effekt ved negativ PD-L1 ekspression til at anbefale nivolumab som standardbehandling til denne gruppe af patienter.

KRIS bemærkede også, at der ikke er data, der understøtter 3. linje behandling, patienter med CNS metastaser (tidligere behandlet) og patienter med EGFR mutation-positiv status. Endvidere er der stort set ingen data på patienter ældre end 75 år.

På den baggrund har KRIS besluttet at anbefale nivolumab som standardbehandling til patienter, der tidligere har modtaget 1 tidligere behandling, og som har en positiv PD-L1 ekspression på minimum 1 procent. KRIS vurderer, at dette skøn er konservativt, men kan være med til at sikre, at de patienter, som initialt opnår større effekt af kemoterapi, får tilbudt denne behandling.

KRIS savner data for en bredere indikation og har derfor anmodet ansøger om supplerende data, hvis yderligere patienter skal have nivolumab tilbudt som standardbehandling. Indtil da kan behandlingen til den bredere indikation stadig anvendes til enkeltpatienter, såfremt den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette.

Det er under alle omstændigheder en forudsætning, at de danske resultater med nivolumab-behandling indrapporteres første gang om 1 år.

I henhold til KRIS' høringsprocedure har DOLG og lægemiddelproducenten nu mulighed for at kommentere på rådets beslutning.

#### **4.5 Nivolumab (Opdivo) og Ipilimumab (Yervoy)**

Dansk Melanom Gruppe (DMG) havde ansøgt om standardbehandling for kombinationsbehandlingen som 1., 2. og 3. linje behandling af voksne patienter med fremskreden (inoperabel eller metastatisk) modermærkekræft. Desuden har ansøger peget på, at behandlingen med nivolumab og ipilimumab skal være førstelinje behandling til inoperabelt eller metastaserende modermærkekræft i stedet for pembrolizumab.

KRIS bemærkede i sin vurdering af kombinationsbehandlingen, at der primært er ansøgt på baggrund af et randomiseret fase 3-studie med nivolumab i kombination med ipilimumab versus nivolumab som monoterapi versus ipilimumab som monoterapi. Studiet er udført blandt tidligere ubehandlede patienter. I studiet opnåede patienter med PD-L1 negativ status behandlet med kombinationen nivolumab og ipilimumab en højere median progressionsfri overlevelse på 11,5 måneder versus henholdsvis 6,9 måneder (nivolumab) og 2,9 måneder (ipilimumab), mens patienter med PD-L1 positiv status forblev på samme niveau med nivolumab på 14 måneder. Kombinationsbehandlingen viste sig mere effektiv i forhold til responsprocenter, men på bekostning af en betydelig toxicitet.

KRIS lagde vægt på, at den progressionsfri overlevelse var forbedret, men udelukkende hos patienter, hvor tumorer var negativ for PD-L1 ekspression. Endvidere bemærkede rådet, at der ikke er dokumentation for 2. og 3. linje behandling. Det er også klart, at kombinationsbehandlingen er forbundet med betydelig toxicitet, som medfører, at en relativ stor del af patienterne ophører med behandlingen.

På den baggrund har KRIS besluttet at anbefale kombinationsbehandlingen som standardbehandling til nydiagnosticerede patienter, som er negative for PD-L1 tumorekspression (<1 %). KRIS vurderer, at en indsnævring af patientgruppen kan sikre, at patienterne ikke udsættes for unødvendige alvorlige bivirkninger. KRIS finder ikke, at der er data, som understøtter 2. og 3. linje behandling, men har anmodet ansøger om at fremsende disse, hvis de findes.

KRIS har desuden forespurgt ansøger, om man vil kunne udskifte nivolumab med pembrolizumab i kombination med ipilimumab. Hvis der ikke findes data på dette, har KRIS forespurgt ansøger at overveje om dette burde undersøges i protokolleret sammenhæng.

Derudover, har KRIS bedt om, at behandlingsresultaterne afrapporteres første gang om 1 år, hvor det også fremgår hvilke patienter, der har modtaget behandlingen.

Afslutningsvist har KRIS gjort opmærksom på, at behandlingen til den bredere indikation stadig anvendes til enkeltpatienter, såfremt den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette.

I henhold til KRIS' høringsprocedure har DMG og lægemiddelproducenten nu mulighed for at kommentere på rådets beslutning.

## **5. Eventuelt**

Per Gandrup og Jens Ersbøl, der begge har deltaget aktivt i KRIS, siden rådet blev etableret, har meddelt, at de går på pension efter sommerferien.

Næste møde i KRIS afholdes den 6. september 2016 med ansøgningsfrist den 16. august.