

Den 2. februar 2017

## **Referat af 23. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)**

**onsdag den 1. februar 2017 klokken 15-18**

### **Tilstedeværende medlemmer**

Steen Werner Hansen (formand), Dorte Nielsen, Knut Borch-Johnsen (video), Niels Henrik Holländer, Jan Maxwell Nørgaard, Leif Vestergaard Pedersen, Doris Hovgaard og Nils Lauge Johannesen (video)

### **Afbud**

Kim Brixen, Per Jørgensen, Peter Sørensen, Morten Noreng og Søren Brostrøm

### **Fra sekretariatet**

Tenna Bekker og Lotte Albret (referent)

### **1. Godkendelse af dagsorden**

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

### **2. Orientering fra formanden**

#### **2.1. EMA**

Formanden har deltaget i to Scientific Advice i et fælles initiativ mellem EMA og forskellige HTA-organisationer i Europa. Denne opgave overgår til medicinrådet.

#### **2.2. Opfølgning på ansøgninger fra tidligere KRIS-møder**

##### ***Migalastat (Galafold) – Fabry sygdom***

KRIS har inviteret ansøger til et møde, og parterne arbejdede stadig på at finde en egnet dato.

##### ***Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) – cystisk fibrose***

Der har i forløbet været en tæt og konstruktiv dialog mellem KRIS og klinikerne, men præmisserne for protokolleret ibrugtagning er endnu ikke på plads.

##### ***TAS-102 (Lonsurf) – tarmkræft***

Ansøgeren, Dansk Kolorektal Cancer Gruppe (DCCG), har anmodet om et møde med KRIS for at fremlægge opdaterede data vedrørende effekten af TAS-102. Der er svaret, at hvis der foreligger nye publicerede data, er man velkommen til at fremsende disse.

### ***Ibrutinib – CLL***

Til orientering havde Dansk Lymfomgruppe (DLG) fremsendt 2-års opfølgning på brug af ibrutinib. Der var ingen bemærkninger hertil.

### ***Pomalidomid (Imnovid) - myelomatose***

KRIS har bedt myelomatosegruppen om en opdatering af pomalidomids effekt i patientgrupper, der er tungt forbehandlet. Der er specielt fokus på patienter, der har modtaget lenalidomid i flere behandlingsregimer.

Leverandøren Celgene havde anmodet om et møde med KRIS, som dog i første omgang afventede nye data fra Myelomatose-gruppen.

## **3. Orientering fra medlemmerne**

Set i lyset af den øgede brug af biosimilære lægemidler på kræftområdet, ønskede Leif Vestergaard Pedersen en afklaring af håndteringen i dansk kontekst. Det blev slået fast, at generika skiftes øjeblikkeligt, og at de biosimilære lægemidler anses for fuldstændigt ligeværdige, også for nye patienter. KRIS konkluderede, at implementering bør diskuteres i regi af Medicinrådet.

## **4. Behandling af ansøgninger om standardbehandling**

### ***4.1. Irinotecan (Onivyde) – bugspytkirtelkræft***

Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG) havde ansøgt om national ibrugtagning af irinotecan i kombination med fluorouracil (5-FU) og leucovorin (LV) til 2. og 3. linje behandling af patienter med bugspytkirtelkræft, i god almen tilstand, der har progression af deres sygdom efter behandling med gemcitabin-baseret kemoterapi.

KRIS noterede, at der i ansøgningen fokuseres på et randomiseret, kontrolleret, ikke-blindet fase III-studie (NAPOLI-1). Studiet fandt flere bivirkninger i de behandlingsgrupper, hvori liposomt irinotecan indgik, såvel generelt som moderat til svære, f.eks. hæmatologiske. Trods dosisøgning undervejs i studiet er der kun observeret marginal behandlingseffekt. Ydermere er der ikke påvist effekt ved irinotecan som 2. linje behandling hos patienter, der tidligere har været eksponeret for irinotecan (10% af patienterne).

KRIS er bekendt med de danske retningslinjer, hvor irinotecan indgår i 1. linje behandling af patienter i god almen tilstand. Endvidere er der ligeledes 2. linje behandling, som tager hensyn til, at irinotecan er benyttet som 1. linje behandling.

KRIS finder det derfor ikke sandsynliggjort, at liposomt irinotecan frembyder nogen behandlingsmæssige fordele inden for den ansøgte indikation, og har besluttet ikke at anbefale liposomt irinotecan som standardbehandling.

Ansøger DPCG samt leverandør Baxalta orienteres om beslutningen med henvisning til KRIS' høringsprocedure.

#### **4.2. Ixazomib (Ninlaro) – myelomatose**

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) havde ansøgt om national ibrugtagning af ixazomib (Ninlaro) i kombination med lenalidomid og dexamethason i 2. og 3. linje behandling af myelomatosepatienter, der tidligere har modtaget mindst én anden behandling og stadig oplever tilbagefald.

KRIS noterede, at ansøgningen byggede på resultaterne i det randomiserede, dobbelt-blindede fase III-studie TOURMALINE MM-1. Studiet viste en positiv progressionsfri overlevelse på ca. 6 mdr. samt en acceptabel bivirkningsprofil. KRIS anså det endvidere for positivt, at ibrugtagning af ixazomib muliggjorde en ren oral proteasomhæmmende behandling.

Det var KRIS' samlede vurdering, at de fremlagte data viste en signifikant og klinisk relevant progressionsfri overlevelsesgevinst, specielt for patienter med en højrisiko genetisk profil, og besluttede at anbefale ixazomib til den angivne indikation.

På baggrund af denne anbefaling vil KRIS anmode Medicinrådet om at indpasse ixazomib i behandlingsvejledningen for myelomatose for at undgå sekventiel behandling med lægemidler, der falder i samme gruppe.

#### **4.3. Nivolumab (Opdivo) - Hodgkin Lymfom**

Hodgkingruppen (DMCG) under Dansk Lymfom Gruppe havde ansøgt om national ibrugtagning af nivolumab (Opdivo) til 3. linje behandling af patienter med progression eller tilbagefald af klassisk Hodgkin lymfom efter tidligere højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og behandling med brentuximab vedotin.

KRIS noterede, at ansøgningen byggede på resultaterne i to udenlandske studier, et fase 1 og et fase 2. Fælles for begge studier var, at de var ikke-randomiserede og uden kontrolgrupper, hvilket dog ikke var unormalt for små patientgrupper. Til gengæld vurderedes det, at patientgrupperne overordnet set stemte godt overens med den tilsvarende danske population, og at der var en overbevisende progressionsfri overlevelseseffekt ved brug af nivolumab.

KRIS vurderede samlet, at de fremlagte data viste en klinisk relevant behandlingsgevinst og besluttede at anbefale nivolumab til den angivne indikation.

Anbefalingen blev dog givet med den betingelse, at der sker en opfølgning og indrapportering af resultater med danske patienter efter to år fra dato.

#### **4.4. Palbociclib (Ibrance) – brystkræft**

Danish Breast Cancer Cooperative Group, Medicinsk Udvalg (MU\_DBCG) havde ansøgt om national ibrugtagning af palbociclib (Ibrance) til 1. linje behandling af kvinder med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft og uden forudgående behandling for avanceret brystkræft, i kombination med en aromatasehæmmer, samt til 2. linje behandling i kombination med fulvestrant til kvinder, som forudgående har fået anden endokrin terapi og progredieret under og op til et år efter afsluttet adjuverende behandlinger eller under behandling for avanceret brystkræft.

KRIS noterede, at ansøgningen byggede på resultaterne i tre randomiserede studier, et fase 2-studie (PALOMA 1) og to fase 3-studier (PALOMA 2 og 3). Studierne havde vist signifikant, næsten fordoblet, forlænget progressionsfri overlevelse sammenlignet med standardbehandling. Der manglede data på den samlede overlevelse, men udsættelsen af tid til initiering af kemoterapi adresserede problemet med endokrin resistens, der var en stor klinisk udfordring. Der var overbevisende hazard ratios på lægemidlet, ligesom bivirkningsprofilen syntes acceptabel. KRIS bemærkede dog, at der manglede data på brug af kemoterapi i stedet for fulvestrant i 2. linje behandlingen.

KRIS vurderede, at de fremlagte data viste en signifikant og klinisk relevant progressionsfri overlevelsesevinst i 1. linje behandlingen og besluttede derfor at anbefale palbociclib til denne behandling.

Inden KRIS tog stilling til 2. linje behandling, ville KRIS spørge ansøger, om kemoterapi kunne være en mere relevant komparator i 2. linje behandling, hvor den mediane progressionsfri overlevelse i den fulvestrant-behandlede gruppe var begrænset.

KRIS bemærkede endeligt, at der var flere tilsvarende produkter på vej, men med ens effekt, hvilket udelukkede sekventiel brug.

#### **4.5. Pembrolizumab (Keytruda) – NSCLC**

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) havde ansøgt om national ibrugtagning af pembrolizumab (Keytruda) til 1. linje behandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med en tumor proportion score (TPS)  $\geq 50\%$ , uden EGFR- eller ALK-mutationer i tumor.

KRIS noterede, at ansøgningen byggede på resultaterne i et randomiseret, open-label fase 3-studium, hvor pembrolizumab blev sammenlignet med kemoterapi (KEYNOTE-024). Studiet viste en forbedret progressionsfri overlevelse på ca. 4 mdr. og en væsentligt lavere bivirkningsfrekvens med pembrolizumab i forhold til kemoterapi.

KRIS vurderede, at de fremlagte data viste en signifikant og klinisk relevant progressionsfri overlevelsesevinst og besluttede derfor at anbefale pembrolizumab til den ansøgte indikation.

#### **4.6. Venetoclax (Venclyxto) – CLL**

Den Danske CLL-gruppe havde ansøgt om national ibrugtagning af venetoclax (Venclyxto) som monoterapi til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) med tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, som ikke var egnede til behandling med en B-celle-receptor-hæmmer (BCRi), eller hvor behandling med en BCRi havde fejlet, samt til CLL uden tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, hvor både kemoimmunbehandling og en BCRi havde fejlet.

KRIS noterede, at ansøgningen var baseret på resultaterne i tre monoterapi fase I/II-studier med patienter, som havde opbrugt de på daværende tidspunkt eksisterende behandlingsmuligheder. Den anbefalede behandling byggede på et nyt behandlingsprincip målrettet beta-celle-lymfom 2, som

virkede lovende på en ellers prognostisk dårlig patientgruppe. Studierne viste en håndtérbar bivirkningsprofil, men der manglede erfaringer med behandlingens længde.

KRIS vurderede, at de fremlagte data viste en signifikant og klinisk relevant progressionsfri overlevelsesgevinst og besluttede derfor at anbefale venetoclax til den ansøgte indikation.

Anbefalingen forudsatte tilbagemelding vedr. brug, behandlingens længde og effekt i en dansk population efter et år fra dags dato.

KRIS besluttede endvidere at anbefale Medicinrådet, at venetoclax blev inkluderet i den nationale behandlingsvejledning for CLL.

#### **4.7. Olaratumab (Lartruvo) – bløddelssarkom**

Dansk Sarkom Gruppe (DSG) havde søgt om anbefaling af olaratumab (Lartruvo) i kombination med doxorubicin til 1. linje behandling af voksne patienter med avanceret bløddelssarkom, som ikke var egnede til kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere var blevet behandlet med doxorubicin (som p.t. var overordnet standardbehandling, monoterapi, til patienter med avanceret bløddelssarkom).

KRIS noterede, at ansøgningen var baseret på et randomiseret, åbent fase II-studie med doxorubicin som kontrolarm. Der blev angivet en overlevelsesgevinst på 11,8 mdr. og en reduktion af risikoen for død på 54 % (HR = 0,46). Bivirkningsprofilen vurderedes til at være acceptabel. KRIS bemærkede dog, at resultaterne var opnået i en meget lille patientgruppe.

KRIS bemærkede endvidere, at der p.t. foregik et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, internationalt fase III-forsøg med dansk deltagelse.

KRIS vurderede, at de fremlagte data viste en signifikant og klinisk relevant samlet overlevelsesgevinst og besluttede derfor at anbefale national ibrugtagning af olaratumab til den ansøgte indikation.

Anbefalingen forudsatte, at der skete en systematisk tilbagemelding på brugen af olaratumab én gang årligt fra dags dato.

## **5. Eventuelt**

Det blev præciseret, at KRIS fortsætter sin sædvanlige forretningsgang frem til sommerferien 2017. Ansøgninger om nye lægemidler, der passer ind i Medicinrådets nye proces, vil dog blive behandlet dér. En pragmatisk overgangsordning vil blive tilstræbt.

Det havde givet anledning til bekymring, at nogle anbefalinger af nye lægemidler skete på baggrund af fase I og fase II studier. Dette var dog til tider nødvendigt ved sjældne sygdomme og burde ikke blokere for fase III-studier.

## **6. Næste møde torsdag den 20. april 2017, ansøgningsfrist torsdag den 23. marts 2017**