

Den 22. marts 2016

Referat af 18. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) den 1. marts 2016 klokken 15-18

Tilstedeværende medlemmer

Steen Werner Hansen (formand), Per Jørgensen, Dorte Nielsen, Niels Henrik Holländer, Knut Borch-Johnsen, Peter Sørensen, Jan Maxwell Nørgaard, Per Gandrup, Nils Lauge Johannesen, Søren Brostrøm, Jens Ersbøll og Leif Vestergaard Pedersen.

Afbud

Christian Møller-Nielsen og Kim Brixen

Fra sekretariatet

Johanne Flowers Parning og Ann Vilhelmsen (referent), samt overlæge Birgitte Klindt Poulsen, KRIS' primære kontaktperson ved Klinisk Farmakologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital

1. Godkendelse af dagsorden

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

2. Orientering fra formanden

2.1 Velkommen til Per Jørgensen og Johanne Parning

Region Hovedstaden har udpeget Per Jørgensen som nyt medlem af KRIS. Per Jørgensen er ny lægefaglig vicedirektør på Rigshospitalet og afløser Jannik Hilsted, som udtrådte af KRIS per 1. november 2015.

Johanne Parning er ansat som barselsvikar for Emilie Winther frem til februar 2017. Hun vil sammen med Ann Vilhelmsen varetage sekretariatsbetjeningen af KRIS.

2.2 Konference om prioritering i sundhedsvæsenet

Danske Regioner afholdte i samarbejde med Lægeforeningen den 28. januar 2016 konferencen 'Sundhedsvæsen under pres – Er prioritering svaret?' med over 400 deltagere. Programmet indeholdte bl.a. tale af Sundheds- og Ældreminister Sophie Løhde, samt oplæg af danske eksperter og de tre administrerende direktører fra de engelske, tyske og norske vurderingsinstitutioner. Konferencen sluttede med en politisk paneldebat.

2.3 Opfølgning på sidste møde i KRIS den 27. oktober 2016

Pertuzumab (Perjeta)

Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG) havde til sidste møde i KRIS ansøgt om national ibrugtagning af pertuzumab (Perjeta) – i kombination med trastuzumab (Herceptin) og kemoterapi – til neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller brystkræft på et tidligt stadie med høj risiko for tilbagefald.

KRIS var umiddelbart positivt indstillet på at anbefale pertuzumab som standardbehandling, men forudsatte, at DBCG præciserer indikationen i forhold til, hvilke patienter med tidligt stadie og høj risiko for tilbagefald, der er kandidater til behandling med pertuzumab. Det var også en forudsætning for KRIS' anbefaling, at DBCG registrerer anvendelsen af pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi med henblik på at give en opfølgning til KRIS om to år.

Ansøger har efterfølgende præciseret indikationen, således at den omfatter HER2-positiv tidlig brystkræft, som enten er inoperabel (med formål at gøre operabel) eller teknisk operabel, men uden mulighed for brystbevarende operation (med formål at kunne udføre brystbevarende operation), og hvor tumor er større end 2 cm. På vegne af rådet har formanden godkendt denne præcisering.

Trametinib (Mekinist)

Dansk Melanom Gruppe (DMG) havde ansøgt om national ibrugtagning af trametinib (Mekinist) i kombination med dabrafenib (Tafinlar) som standardbehandling af metastaserende malignt melanom med BRAF V600 mutation.

KRIS besluttede at anbefale trametinib i kombination med dabrafenib til patienter med stort tumorvolumen og patienter med aggressivt vækstmønster. Men med hensyn til patienter med performance status 2 og 3 forudsatte rådet, at behandlingseffekt, progressionsfri overlevelse og overlevelse rapporteres til KRIS en gang årligt. Med hensyn til patienter, der tidligere har modtaget immunterapi, efterspurgte KRIS at se datagrundlaget for behandling af denne patientgruppe.

KRIS har efterfølgende modtaget svar fra ansøger, som forpligter sig til fremadrettet at vurdere og rapportere behandlingseffekt hos de patienter i performance status 2 og 3, der modtager kombinationsbehandling. Ansøger har ligeledes evalueret data for patienter, der tidligere har modtaget immunterapi, hvilke formanden på vegne af rådet har vurderet som grundlag for at anbefale kombinationsbehandlingen til også denne patientgruppe.

2.4 Medicinrådet

Danske Regioners bestyrelse godkendte den 4. februar 2016 en ny model for vurdering af lægemidler, også kaldet Medicinrådet. Medicinrådet samler KRIS og RADS i én organisation.

Danske Regioner er lige nu i dialog med alle relevante parter om Medicinrådet.

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.

Orientering fra Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen orienterede om lægemidler af relevans for KRIS fra de seneste møder i Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) under Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA).

4. Behandling af ansøgninger om standardbehandling (bilag vedlagt)

Panobinostat (Farydak)

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) havde ansøgt om standardbehandling for panobinostat (Farydak) – 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.

KRIS bemærkede i sin vurdering af panobinostat, at ansøgningen baserer sig på et fase-3 studie og en subgruppeanalyse, og at den progressionsfri overlevelse i sidstnævnte øges med 7,8 måneder sammenlignet med placebogruppen. KRIS bemærkede også, at der er tale om en ny virkningsmekanisme. Samtidig lagde KRIS dog vægt på, at lægemidlet er meget toksisk specielt for patienter over 65 år. Derudover var eksklusionskriterierne i fase-3 studiet relativt restriktive, hvorfor en væsentlig del af den danske patientpopulation meget muligt ville falde for et eller flere af eksklusionskriterierne.

På baggrund af foreliggende data er KRIS umiddelbart ikke indstillet på at anbefale panobinostat som standardbehandling til den ansøgte indikation. Men inden KRIS træffer sin endelige beslutning, har rådet anmodet ansøger om at besvare et par afklarende spørgsmål, bl.a. vedr. en betydelig og alvorlig toksitet hos ældre patienter.

Carfilzomib (Kyprolis)

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) havde ansøgt om standardbehandling for carfilzomib (Kyprolis) – i kombination med lenalidomid og dexamethason – til behandling af voksne patienter med myelomatose, der har gennemgået mindst en tidligere behandling.

KRIS lagde i sin vurdering af carfilzomib vægt på, at den foreliggende dokumentation er overbevisende, og at den progressionsfri overlevelse er øget med 8,7 måneder sammenlignet med kontrolgruppen, som kun modtog lenalidomid og dexamethason. Samtidig blev det noteret, at bivirkningsprofilen var veltolereret blandt patientpopulationen.

På den baggrund har KRIS besluttet at anbefale carfilzomib – i kombination med lenalidomid og dexamethason – som standardbehandling til den ansøgte indikation.

Ibrutinib (Imbruvica)

Dansk Lymfom Gruppe (DLG) havde ansøgt om standardbehandling for ibrutinib (Imbruvica) til behandling af patienter med Waldenströms Makroglobulinæmi (WM), som har modtaget mindst én tidligere behandling, eller til 1. linjebehandling af patienter, der ikke egner sig til kemo-immunbehandling.

KRIS bemærkede i sin vurdering af ibrutinib, at den foreliggende dokumentation baserer sig på et ikke-randomiseret, ikke-blindet fase-2 studie uden kontrolgruppe. De inkluderede patienter i studiet havde modtaget median to (1-9) tidligere behandlinger. KRIS lagde desuden vægt på, at i den samlede patientpopulation (uafhængigt af mutationsstatus) responderede 90,5 procent af patienterne på behandling, hvoraf 73 procent responderede betydeligt, og at den 2-års progressionsfri overlevelse var 69 procent og overlevelsen 95 procent. Hertil kommer, at der hos patienter med muteret MYD88 og umuteret CXCR4 var 100 procent behandlingsrespons, hvoraf 91 procent responderede betydeligt. Samtidig er bivirkningsprofilen håndterbar.

På den baggrund har KRIS besluttet at anbefale ibrutinib til behandling af patienter med WM, som har modtaget mindst én tidligere behandling, eller til 1. linjebehandling af patienter, der ikke egner sig til kemo-immunbehandling. DLG har supplerende oplyst, at det vil dreje sig om få patienter, der ikke tåler kemo-immunterapi som 1. linjebehandling.

Det er en forudsætning for KRIS' anbefaling af ibrutinib til behandling af patienter med WM, at DLG registrerer anvendelsen af ibrutinib med henblik på at give en opfølgning til KRIS én gang årligt, herunder i forhold til effekten hos patienter med de nævnte mutationer.

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 er 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 finder ikke, at data aktuelt understøtter brug af blinatumomab til hele den ansøgte gruppe som et standardtilbud. Derimod anerkender KRIS, at den høje CR-rate gør medikamentet attraktivt som forbehandling før allogen knoglemarvstransplantation.

På den baggrund er KRIS umiddelbart ikke indstillet på at anbefale blinatumomab som standardbehandling til den ansøgte indikation. KRIS er 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 mulighed for at kommentere på rådets beslutning, samt fremsende nye data efter registrering, som kan bidrage yderligere til KRIS' vurdering af fordele og ulemper ved behandling med blinatumomab (deadline 21. marts 2016), hvorefter KRIS vil træffe endelig afgørelse i sagen.

Cobimetinib (Cotellic) i kombination med vemurafenib (Zelboraf)

Dansk Melanom Gruppens onkologigruppe havde ansøgt om standardbehandling for cobimetinib (Cotellic) i kombination med vemurafenib (Zelboraf) til behandling af metastaserende malignt melanom med BRAF V600 mutation. Ansøger havde derudover givet udtryk for, at kombinationsbehandlingen kun skulle tilbydes, når patientgruppen ikke tåler behandling med dabrafenib (Tafinlar) i kombination med trametinib (Mekinist).

KRIS bemærkede i sin vurdering af cobimetinib/vemurafenib, at der forelå et godt understøttende datagrundlag. Ansøgningen var baseret på et randomiseret fase-3 studie, der sammenligner behandling med cobimetinib/vemurafenib overfor vemurafenib og placebo, samt to øvrige studier der forholder sig til kombinationsbehandlingen dabrafenib/trametinib, som dog ikke har direkte relevans for KRIS' vurdering. For kombinationsbehandlingen cobimetinib/vemurafenib noterede KRIS sig en signifikant forbedring af overlevelsen, forbedret responsrate og forbedret progressionsfri overlevelse sammenlignet med vemurafenib og placebo.

KRIS lagde samtidig vægt på, at kombinationsbehandlingen cobimetinib/vemurafenib medfører mere toksicitet end kombinationsbehandlingen dabrafenib/trametinib. På tværs af de tre studier udvikler 63 procent af patienterne behandlet med cobimetinib/vemurafenib grad 3 toksicitet til sammenligning med mellem 32 og 48 procent af patienterne behandlet med dabrafenib/trametinib.

På den baggrund har KRIS besluttet at anbefale kombinationsbehandlingen cobimetinib/vemurafenib som standardbehandling af metastaserende malignt melanom med BRAF V600 mutation, hvis bivirkninger ved behandling med dabrafenib/trametinib er intolerable. Det er

en forudsætning for KRIS' anbefaling af cobimetinib/vemurafenib, at behandlingen ikke anvendes hvis patienterne er progredieret under dabrafenib/trametinib eller omvendt.

Crizotinib (Xalkori)

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) havde ansøgt om standardbehandling for crizotinib (Xalkori) til 1. linjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).

KRIS bemærkede i sin vurdering af crizotinib, at den foreliggende dokumentation baserer sig på et veldesignet open-label, randomiseret fase-3 studie, som viste signifikant længere progressionsfri overlevelse overfor et kemoterapiregime (cisplatin/pemetrexed). Overlevelsedata foreligger dog endnu ikke. Studiet bekræftede desuden en fordelagtig bivirkningsprofil for crizotinib.

På den baggrund har KRIS besluttet at anbefale crizotinib som standardbehandling til den ansøgte indikation.

Holoclar

Dansk Oftalmologisk Selskab havde fremsendt ansøgning om standardbehandling for Holoclar til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel, unilateralt og bilateralt, forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger, hvor mindst 1-2 mm² af limbus er ubeskadiget.

KRIS bemærkede i sin vurdering af Holoclar, at ansøgningen var baseret på tre retrospektive, ikke-randomiserede og ikke-kontrollerede case serier udført på to centre i Italien. Der er ingen prospektive studier. KRIS har forstået, at ansøgningen dækker indgangen i et prospektivt studie, som firmaet er forpligtiget til at gennemføre. Indtil videre er brugen af Holoclar betinget af deltagelse i studiet.

På den baggrund kan KRIS i henhold til rådets kommissorium formelt ikke anbefale Holoclar som standardbehandling. Det ligger ikke inden for rådets kompetencer at tage stilling til lægemidler, som indgår i protokollerede studier.

Mepolizumab (Nucala)

Dansk Lungemedicinsk Selskab havde fremsendt ansøgning om standardbehandling for mepolizumab (Nucala) som tillægsbehandling til voksne patienter med svær refraktær eosinofil astma.

KRIS bemærkede i sin vurdering af mepolizumab, at der foreligger fem randomiserede, placebokontrollerede og dobbeltblindede studier, som alle viser en signifikant reduktion i antallet af eksacerbationer (forværringer) hos aktivt behandlede patienter, samt en normalisering af

eosinofiltal i blodet (og sputum hvis målt). Omvendt noterede KRIS sig, at der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, hos ca. 10 procent af patienterne, hvilket dog er på samme niveau som placebogruppen.

På den baggrund er KRIS umiddelbart positivt indstillet på at anbefale mepolizumab som standardbehandling til den ansøgte indikation. KRIS havde dog i sin vurdering af mepolizumab to spørgsmål, som rådet har anmodet ansøger om at besvare, inden der træffes en endelig beslutning. En eventuel anbefaling vil derudover forudsætte, at Dansk Lungemedicinsk Selskab registrerer anvendelsen af mepolizumab med henblik på at give en opfølgning til KRIS om to år.

Orkambi (Ivacaftor/Lumacaftor)

Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital havde fremsendt ansøgning om standardbehandling for orkambi (Ivacaftor/Lumacaftor) til behandling af patienter over 12 år med cystisk fibrose (CF), som er homozygot for Delta F508 mutationen i CFTR-genet.

KRIS bemærkede i sin vurdering af orkambi, at der foreligger et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter fase-3 studie og et opfølgingsstudie. Heri blev det primære endemål på mindst 5 procent forbedring i FEV1 ikke nået. I EMA's EPAR blev effekten beregnet til at være 1,68-2,63 procent. Denne beskedne forbedring i FEV1 kunne ikke detekteres af patienterne ifølge målingerne i studierne. KRIS bemærkede også, at der ses over 10 procent forbedring i FEV1 i placebogruppen.

KRIS var i tvivl, om studierne er gennemført i en gruppe af patienter, som er relevant for danske forhold, og om der i samme patientgruppe kunne iværksættes andre tilbud med lignende effekt, f.eks. intensivret lungefysioterapi og diættevejledning. KRIS var også i tvivl, om det ville være mere relevant at behandle patienter med en lavere FEV1, end inklusionskriterierne i studierne tillod.

På baggrund af ovenstående har KRIS inviteret ansøger til at deltage med en præsentation på næste rådsmøde den 13. april 2016, som uddyber ansøgningen, samt giver rådet mulighed for at stille spørgsmål.

5. Eventuelt

Næste møde i KRIS afholdes onsdag den 13. april 2016. Der er ansøgningsfrist den 16. marts 2016.