

Den 21. september 2016

Dok. nr.: 265248

Referat af 21. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) den 6. september 2016 klokken 15-18

Tilstedeværende medlemmer

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

Afbud

Christian Møller-Nielsen, Kim Brixen, Morten Noreng, Per Jørgensen og Søren Brostrøm.

Fra sekretariatet

Johanne Flowers Parning og Ann Vilhelmsen (referent).

1. Godkendelse af dagsorden

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

2. Orientering fra formanden

2.1 Nye medlemmer af KRIS

Per Gandrup og Jens Ersbøll er gået på pension og dermed trådt ud af KRIS. I stedet er Morten Noreng, lægefaglig direktør på Aalborg Universitetshospital, og Doris Hovgaard, overlæge i Lægemedelstyrelsen, trådt ind som medlemmer.

2.2 Tværregionalt forum for koordination af medicin

Det tværregionale forum afholdte tidligere på dagen sit første møde. På mødet blev bl.a. forummets kommissorium drøftet, samt en række orienteringssager fra regionerne.

2.3 Medicinrådet

Siden Danske Regioners bestyrelse besluttede at nedsætte Medicinrådet i april 2016, har der været et omfattende internt arbejde, herunder særligt 1) udviklingen af de faglige og sundhedsøkonomiske metoder, og 2) afklaring af juridiske og budgetmæssige forhold. Derudover er formandskabet, Jørgen Schøler Kristensen og Steen Werner Hansen, blevet udpeget, og Torben Klein er blevet ansat som direktør for Medicinrådets sekretariat.

Af hensyn til ibrugtagningen af Medicinrådets metode for faglig vurdering af nye lægemidler og indikationer, hvor virksomhederne skal ansøge om standardbehandling, vil KRIS fortsætte frem til sommeren 2017.

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 Lægemiddelstyrelsen

Lægemiddelstyrelsen har per mail fremsendt orienteringer fra juni og juli-møderne i CHMP.

4. Behandling af ansøgninger om standardbehandling (bilag vedlagt)

4.1 Jinarc (Tolvaptan)

Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) havde fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af tolvaptan (Jinarc) som standardbehandling til opbremsning af progression af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD, cystenyre sygdom), som er i CKD stadium 1-3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom.

Ansøgningen er baseret på et randomiseret, dobbeltblindet og placebo-kontrolleret fase 3-studie (TEMPO 3:4). I sin vurdering af ansøgningen bemærkede KRIS, 1) at der er i studiet ikke indgår data for langtidseffekten af tolvaptan – på trods af at behandlingen er livslang, og 2) at der mangler data på ”hårde endepunkter” som udskydelse af dialyse og nyretransplantation. KRIS vurderede heller ikke, at algoritmen for den danske patientpopulation i tilstrækkelig grad er understøttet af data.

Samlet set vurderede KRIS, at effekten af tolvaptan ikke er tilstrækkelig i forhold til lægemidlets tunge bivirkningsprofil, samt at der er behov for yderligere data, inden rådet kan tage endelig stilling til, hvorvidt tolvaptan skal ibrugtages som standardbehandling.

Selvom KRIS ikke har anbefalet tolvaptan som standardbehandling, kan lægemidlet stadig 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 lægemiddelleverandøren 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 tolvaptan.

4.2 Carfilzomib (Kyprolis) og elotuzumab (Empliciti)

Dansk Myelomatose Studie Gruppe havde fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af:

- Carfilzomib (Kyprolis) som standardbehandling af myelomatose i kombination med lenalidomid og dexamethason, eller dexamethason alene, når mindst én anden behandling tidligere er prøvet
- Elotuzumab (Empliciti) som standardbehandling af myelomatose i kombination med lenalidomid og dexamethason, når mindst én anden behandling tidligere er prøvet

KRIS behandlede de to ansøgninger samlet grundet lighederne i indikation og patientpopulation. Rådet lagde i sin vurdering vægt på, at de i fase 3-studier har vist overbevisende forlængelse af progressionsfri overlevelse (PFS). Kombinationsbehandlingen med carfilzomib viste en PFS på 9,3 måneder sammenlignet med bortezomib i kombination med dexamethason, og kombinationsbehandlingen med elotuzumab viste en PFS på 5 måneder sammenlignet med lenalidomid og dexamethason alene. Samtidig har begge kombinationsbehandlinger en håndterbar bivirkningsprofil.

På den baggrund besluttede KRIS at anbefale henholdsvis kombinationsbehandlingen med carfilzomib og kombinationsbehandlingen med elotuzumab til de ansøgte indikationer.

Det skal bemærkes, at KRIS vil oplyse Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) om rådets beslutning med henblik på, at kombinationsbehandlingerne bliver indplaceret i RADS' behandlingsvejledning for myelomatose. KRIS vil i den sammenhæng gøre opmærksom på, at inklusionskriterierne i de to studier vil udelukke, at de to behandlinger vil kunne benyttes til de samme patienter. KRIS er af den opfattelse, at dette først kan ske, hvis/når der foreligger data, som underbygger dette.

4.3 Pembrolizumab (Keytruda), Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) havde fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecarcinom (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1, og som har fået mindst ét forudgående kemoterapiregime. Patienter med EGFR- eller ALK-positive

mutationer i tumor skal også have været i godkendt behandling for disse mutationer inden behandling med pembrolizumab.

KRIS bemærkede i sin vurdering af ansøgningen, at den er baseret på et åbent og randomiseret fase 2/3 forsøg (KEYNOTE-010), og at patientpopulationen er repræsentativ for den gruppe af patienter, som påtænkes behandlet i Danmark. Samtidig var ekspresionen af PD-L1 markør i studiet.

KRIS lagde vægt på, at studiet viste en signifikant længere overlevelse (OS) for pembrolizumab sammenlignet med docetaxel (10,4-12,7 måneder overfor 8,5 måneder). Endvidere lagde KRIS også vægt på 1 års overlevelsen, som var øget fra 34,7 % ved docetaxel til 43,2 -52,3 % ved pembrolizumab.

På den baggrund besluttede KRIS at anbefale pembrolizumab som standardbehandling til den ansøgte indikation.

Før anbefalingen kan træde i kraft har KRIS dog bedt ansøger om at få oplyst, hvor mange patienter over 75 år, der har modtaget pembrolizumab i studiet. KRIS overvejer at begrænse indikationen, hvis der ikke findes sufficente data i relation til den ældre patientgruppe eller lempe den i den netop fremsendte anbefaling for nivolumab, hvis der findes solide data for en PD-L1 inhibitor.

Nivolumab (Opdivo) er i dag anvendt som standardbehandling til den stort set samme indikation som pembrolizumab, og der foreligger ikke undersøgelser, hvor de to lægemidler er undersøgt overfor hinanden, hvilket ansøger også havde gjort opmærksom på. KRIS vil derfor oplyse RADS om rådets beslutning med henblik på at afklare placeringen af pembrolizumab og nivolumab i forhold til hinanden.

4.4 Obinutuzumab (Gazyvaro)

Dansk Lymfomgruppe (DLG) havde ansøgt om ibrugtagning af obinutuzumab som hhv. 2. og 3. linje behandling i kombination med bendamustin, efterfulgt af obinutuzumab som vedligeholdelsesbehandling, til patienter med follikulært lymfom (FL), som ikke har responderet på eller progredierer under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller et behandlingsregime indeholdende rituximab.

KRIS noterede, at det pivotale studie, som EMA har lagt til grund for godkendelsen af obinutuzumab, er GADOLIN-studiet (Lancet Oncology, June 23 2016). Studiet, som er et randomiseret fase-III design, anvender bendamustin i monoterapi som komparator. KRIS bemærkede, at komparator i studiet ikke afspejler dansk klinisk praksis, hvor den hyppigst anvendte kombination er rituximab plus bendamustin.

KRIS finder det derfor ikke sandsynliggjort, at obinutuzumab bør tages i brug som standardbehandling til den ansøgte indikation, og besluttede ikke at anbefale obinutuzumab som standardbehandling.

Det blev nævnt, at selvom obinutuzumab ikke er blevet anbefalet som standardbehandling, kan behandlingen stadig anvendes til enkeltpatienter, såfremt den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette.

DLG og lægemiddelvirksomheden har nu mulighed for at kommentere på rådets beslutning.

4.5 Daratumumab (Darzalex), Dansk Myelomatose Studiegruppe

DMSG havde også fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af daratumumab (Darzalex) som standardbehandling til behandlingskrævende tilbagefald af myelomatose hos patienter, der har modtaget mindst to tidligere behandlingslinjer, som har indeholdt både en proteasom-hæmmer og en IMiD, og som har haft progressiv sygdom under den sidst givne behandling.

KRIS bemærkede i sin vurdering af ansøgningen, at der kun foreligger to publicerede studier fase 1 og 2 studier uden kontrolgruppe. Der foreligger abstracts fra to fase 3 studier (POLLUX og CASTOR). Fase 1 og 2 studierne er dog forholdsvis velgennemførte, og de har vist lovende resultater, samt at lægemidlet blev tolereret relativt godt af en ellers behandlingspræget patientgruppe.

KRIS var umiddelbart indstillet på at anbefale daratumumab til den ansøgte indikation, men førend rådet kan tage endelig stilling til lægemidlet, har det anmodet ansøger om at opdatere ansøgningsskema og mini-MTV med nye data fra de to abstracts.

Når KRIS har taget endelig stilling til daratumumab, vil rådet orientere RADS med henblik på, at lægemidlet bliver indplaceret i RADS' behandlingsvejledning for myelomatose.

5. Eventuelt

Næste møde i KRIS afholdes tirsdag den 25. oktober med ansøgningsfrist den 27. september 2016.