

Den 18. november 2016

Dok. nr.: 265882

Referat af 22. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) tirsdag den 25. oktober 2016 klokken 15-18

Tilstedeværende medlemmer

Steen Werner Hansen (formand), Dorte Nielsen, Niels Henrik Holländer, Jan Maxwell Nørgaard, Kim Brixen (iPhone), Per Jørgensen, Doris Hovgaard og Peter Sørensen (video)

Afbud

Christian Møller-Nielsen (pension), Nils Lauge Johannesen, Leif Vestergaard Pedersen, Knut Borch-Johnsen, Morten Noreng og Søren Brostrøm

Fra sekretariatet

Niels Christian Hirsch og Lotte Albret (referent)

1. Godkendelse af dagsorden

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

2. Orientering fra formanden

2.1. KRIS-medlemmer

Christian Møller-Nielsen er trådt ud af KRIS pga. pension. Udpegning af ny repræsentant for Region Midtjylland afventer udpegning af ny lægefaglig direktør for Hospitalsenhed Midt.

2.2. Medicinrådet

Sekretariatsbetjeningen af KRIS er overgået fra Danske Regioner til RADS-sekretariatet. Alt materiale vedrørende KRIS vil fortsat blive behandlet selvstændigt. Danske Regioner tager i 2017 stilling til, hvornår Rådets sagsbehandling bliver overdraget til Medicinrådet.

Henvendelser til KRIS-sekretariatet, herunder ansøgninger og høringssvar, skal fremadrettet sendes til kris@rads.dk. Henvendelser til kris@regioner.dk vil ikke umiddelbart blive besvaret, men der vil være autosvar med henvisning til kris@rads.dk.

2.3. Opfølgning på ansøgninger fra tidligere KRIS-møder

Pomalidomid (Imnovid)

På baggrund af ansøgning fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) havde KRIS på sit møde den 17. juni 2014 besluttet at anbefale national ibrugtagning af pomalidomid (Imnovid) i kombination med lavdosis dexamethason. Kombinationen var indiceret til behandling af voksne patienter med relaps af refraktær myelomatose, som allerede havde været forsøgt behandlet med mindst to behandlingsregimer, herunder både lenalidomid og bortezomib, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling.

KRIS var vidende om, at RADS var ved at udarbejde en behandlingsvejledning for myelomatose, hvori pomalidomid indgik som det sidste af fire behandlingsregimer. Det var derfor en forudsætning for KRIS' anbefaling af pomalidomid som standardbehandling, at de foregående behandlingsregimer i RADS' vejledning var blevet anvendt optimalt, inden behandling med pomalidomid påbegyndte.

KRIS havde derudover anmodet ansøger om at fremsende en opfølgning et år senere på antallet af patienter i behandling med pomalidomid, samt den gennemsnitlige samlede overlevelse efter start på pomalidomid-behandling.

KRIS havde begrundet sin beslutning med, at effekten af pomalidomid-behandling kunne betragtes som klinisk relevant, og at lægemidlets effekt modsvarede dets mulige bivirkninger. Den progressionsfri overlevelse og samlede overlevelse blev forlænget med henholdsvis 2,1 og 4,6 måneder sammenlignet med en dexamethason-behandling uden tillæg af pomalidomid. Oveni det var det muligt hurtigt at påvise, hvilke patienter der responderede på pomalidomid-behandlingen, og hvilke der burde blive taget ud af behandling.

Opfølgningen fra DMSG gav KRIS anledning til at konstatere et klinisk betydeligt fald i forventet overlevelse fra ca. 12,7 mdr. i registreringsstudiet til ca. 6,9 mdr. real life. Endvidere konstaterede KRIS, at pomalidomid ikke længere er eneste behandlingstilbud til den givne indikation, samt at patienterne i dag vil være betydeligt mere behandlet med lenalidomid forud for evt. brug af pomalidomid.

På denne baggrund ønskede KRIS en nøjere diskussion af real life-observationen i forhold til grundlaget for godkendelsen til standardbehandling af 17. juni 2014. KRIS overvejede at tilbagekalde anbefalingen af pomalidomid som standardbehandling, med mindre DMSG kunne fremsende en revideret ansøgning, som indeholdt en diskussion af real life-data versus den oprindelige ansøgning. KRIS ønskede også, at ansøgningen indeholdt nye data, der belyste pomalidomids effekt i en population, som ville være lige så tungt forbehandlet med lenalidomid, som tilfældet vil være efter anbefaling af nye behandlingsregimer.

Nivolumab+Ipilimumab

Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) havde ved sit brev af 14. juni 2016 meddelt sin beslutning om at anbefale en kombinationsbehandling af nivolumab+ipilimumab som standardbehandling til nydiagnosticerede patienter, som er negative for PD-L1 tumorekspression (<1 %). Det var KRIS' vurdering, at en indsnævring af patientgruppen kunne sikre, at patienterne ikke blev udsat for unødvendige alvorlige bivirkninger. KRIS fandt ikke, at der var data, som understøttede 2. og 3. linje behandling, men havde anmodet ansøger om at fremsende disse, hvis de fandtes.

I henhold til KRIS' høringsprocedure havde Dansk Melanom Gruppe (DMG) og lægemiddelproducenten Bristol-Myers Squibb (BMS) haft mulighed for at kommentere på rådets beslutning.

Ved hørings svar af 12. juli 2016 havde DMG forholdt sig til de rejste punkter. Med hensyn til spørgsmålet om data vedr. behandlingen som 2. og 3. linje mente DMG, at det kun var relevant at anvende kombinationsbehandlingen som 2. linje ved de ganske få patienter, som primært behandles med BRAF/MEK inhibitor, som ved sygdomsprogression var i tilstrækkelig god almen tilstand til videre behandling, og som var PD-L1 negative. DMG ville via database være i stand til at rapportere behandlingsresultater på disse patienter.

På baggrund af et fase III-studie fra Larkin et al. (2015) mente DMG endvidere, at patienter med PD-L1-status op til <5 % burde modtage kombinationsbehandlingen, hvilket også var den definition, DMG havde tænkt sig at anvende i forhold til behandlingen. DMG tilføjede, at der aktuelt var et samarbejde med kolleger i Århus, Odense og Herlev for at sikre en fælles national analyse for PD-L1.

Det var KRIS' vurdering, at DMG ikke bibragte relevante nye oplysninger. Anbefalingen fra KRIS begrundedes ud fra nedenstående Hazard Ratios (jfr. EPAR), hvor KRIS konstaterede, at for patienter, som var positive for PD-L1 ekspression (PD-L1 exp >1 %), var der ingen effektfordel målt på PFS ved kombinationsbehandlingen:

PD-L1 exp <5 %: 0,74 (0,58-0,96)

PD-L1 exp ≥5 %: 0,87 (0,54-1,41)

PD-L1 exp <1 %: 0,60 (0,43-0,84)

PD-L1 exp ≥1 %: 0,94 (0,69-1,28)

Da der ikke var præsenteret nye relevante data, så KRIS ingen grund til at ændre sin anbefaling. Som tidligere meddelt bad KRIS om, at behandlingsresultaterne afrapporteres første gang om 1 år, hvor det også fremgår hvilke patienter, der har modtaget behandlingen.

KRIS vil anmode Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) om, at kombinationen nivolumab+ipilimumab bliver indplaceret som standardbehandling i behandlingsvejledningen for malignt melanom for nydiagnosticerede patienter, som er negative for PD-L1 tumorekspression (<1 %).

Orkambi

Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) havde den 1. marts 2016 behandlet en ansøgning fra de behandlende afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital vedrørende national ibrugtagning af orkambi (lumacaftor/ivacaftor) som standardbehandling. Der var ansøgt om standardbehandling med orkambi til behandling af patienter over 12 år med cystisk fibrose (CF), som er homozygot for Delta F508-mutationen i CFTR-genet.

KRIS havde i sin vurdering af orkambi bemærket, at der forelå et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter fase-3 studie og et opfølgingsstudie. Heri blev det primære endemål på mindst 5 % forbedring i FEV1 ikke nået. I EMAs EPAR blev effekten beregnet til at være 1,68-2,63 %. Denne beskedne forbedring i FEV1 kunne ikke detekteres af patienterne ifølge målingerne i studierne.

KRIS var i tvivl, om studierne var gennemført i en gruppe af patienter, som var relevant for danske forhold, og om der i samme patientgruppe kunne iværksættes andre tilbud med lignende effekt, f.eks. intensiveret lungefysioterapi og diætvejledning. 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 havde KRIS inviteret ansøger til at deltage på rådsmødet den 13. april 2016 med henblik på at uddybe ansøgningen, samt give rådet mulighed for at stille spørgsmål. Med vægt på et insufficient datagrundlag, usikkerhed omkring orkambis langtidseffekt samt manglende inklusion af de efter danske forhold mere relevante patienter, havde KRIS efterfølgende besluttet ikke at anbefale orkambi som standardbehandling til den ansøgte indikation (meddelt ansøger i brev af 21. april 2016). Rådet havde i stedet foreslået at igangsætte et protokolleret studie med inklusionskriterier, der omfattede de efter danske forhold mest relevante patienter og klare endemål. Nye data fra en protokol ville kunne besvare flere af de spørgsmål, som KRIS rejste i forbindelse med sin vurdering af orkambi, herunder spørgsmål om seponering, langtidseffekt og algoritme for behandling af relevante danske patienter.

Ved brev af 3. september 2016 meddelte ansøger sin uenighed med KRIS' afgørelse og sin opfattelse af, at orkambi var berettiget til patienter, som er homozygot for dF508 og ikke er helt stabile trods standard CF-behandling, jf. først tilsendte behandlingsprotokol (1.2.2016).

Den 8. september 2016 havde formanden for KRIS møde med producenten for at diskutere et oplæg til protokol, og efterfølgende blev der afholdt møde med ansøger den 30. september 2016 for at drøfte det videre forløb.

KRIS besluttede at anmode ansøger om at fremsende en dataunderstøttet opfølgning på, hvilke patienter der i en dansk sammenhæng burde behandles med orkambi. Den måtte gerne være udtrykt i en algoritme og f.eks. beskrive den patientpopulation, der udgør den største risikogruppe. Når der foreligger data fra det protokollerede ibrugtagningsforløb, vil KRIS foretage endelig vurdering.

ring af orkambi som standardbehandling. Beslutningen har været forelagt regionerne, som har accepteret KRIS' beslutning og givet tilladelse til ibrugtagning under anvendelse af protokollen – forudsat at Amgros I/S kan nå til enighed med leverandøren om en pris.

Tolvaptan (Jinarc)

Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) havde til mødet den 6. september 2016 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 var baseret på et randomiseret, dobbeltblindet og placebo-kontrolleret fase 3-studie (TEMPO 3:4). I sin vurdering af ansøgningen bemærkede KRIS, 1) at der i studiet ikke indgik data for langtidseffekten af tolvaptan – på trods af at behandlingen er livslang, og 2) at der manglede data på "hårde endepunkter" såsom udskydelse af dialyse og nyretransplantation. KRIS vurderede heller ikke, at algoritmen for den danske patientpopulation i tilstrækkelig grad var understøttet af data.

Samlet set havde KRIS vurderet, at effekten af tolvaptan ikke var tilstrækkelig i forhold til lægemidlets tunge bivirkningsprofil, samt at der var behov for yderligere data, inden rådet kunne tage en delig stilling til, hvorvidt tolvaptan skal ibrugtages som standardbehandling. Dette blev meddelt DNS ved brev af 19. september 2016.

Ved svar af 2. oktober 2016 tilkendegav DNS enighed med KRIS i manglen på data for 1) langtidseffekten af tolvaptan samt for 2) "hårde endepunkter" såsom udskydelse af dialyse og nyretransplantation. Da der iflg. DNS ikke eksisterer data på langtidseffekt, anser DNS det som meget vigtigt, at et præparat som tolvaptan tages i brug under meget kontrollerede forhold mhp. at opnå denne viden. Endvidere anfører DNS, at tolvaptan er det første og indtil videre eneste præparat, som er vist at have en effekt inden for tre år på ADPKD. Selv om der ikke eksisterer data på langtidseffekt, mener DNS, at sådanne data ville vise en fordel for patienterne, ligesom det hurtigt ville blive afsløret, om stoffets bivirkninger får patienterne til selv at vælge præparatet fra.

DNS er uenig med KRIS i, at den danske population skulle adskille sig væsentligt fra den amerikanske og andre europæiske landes, idet data fra studier udført i USA og Europa accepteres i andre sammenhænge. DNS anfører, at tolvaptan anvendes i andre europæiske lande med afsæt i den anførte behandlingsalgoritme.

Kris anerkender DNS' argumenter for, at danske patienter ikke adskiller sig væsentligt fra amerikanske og andre europæiske patienter. Imidlertid er der ikke fremlagt nye data, som imødegår KRIS oprindelige kritikpunkter.

Samlet set vurderer KRIS ikke, at DNS bidrager med nye data. På denne baggrund fastholder KRIS sin beslutning om ikke at anbefale tolvaptan som standardbehandling.

3. Orientering fra medlemmerne

Opfølgning på KRIS beslutninger

KRIS-medlemmerne er enige i opfattelsen af, at rådets beslutninger hurtigt bliver implementeret i regionerne.

4. Behandling af ansøgninger om standardbehandling

4.1. Brentuximab vedotin (Adcetris)

Hodgkingruppen (DMCG) under Dansk Lymfomgruppe havde fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af brentuximab vedotin som standard 2. linje vedligeholdelsesbehandling/konsolidering (48 uger) til patienter med klassisk (CD30+) Hodgkin lymfom med høj risiko for relaps eller progression efter højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte.

Ansøgningen er baseret på et nyere stort, internationalt, randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III studie (AETHERA). Studiet viste, at brentuximab vedotin 1,8 mg/kg i.v. givet i 16 behandlinger over 48 uger til patienter med HL- og ASCT-behandling og med høj risiko for tilbagefald gav en positiv forskel på 18,8 mdr. i forhold til placebo på det primære endepunkt PFS.

KRIS vurderede, at de fremlagte data viste en signifikant og klinisk relevant progressionsfri overlevelsesgevinst og besluttede at anbefale brentuximab vedotin til den angivne indikation.

Det er en betingelse for anbefalingen, at anvendelsen følger inklusionskriterierne i det anførte studie, dvs.: For at være kandidater skulle patienterne have CR, PR eller SD efter induktionsbehandling (før HD+ASCT) og endvidere have mindst én af flg. risikofaktorer: primær refraktær HL, relaps <12 mdr. efter endt 1. linje-behandling eller ekstranodal sygdom på relapstidspunktet. Patienter kunne ikke inkluderes, hvis de tidligere havde fået brentuximab vedotin (BV), eller hvis de tidligere havde modtaget HD+ASCT mere end én gang.

4.2. Carbozantinib (Cabometyx)

Dansk Renal Cancer Gruppe (Darenca) havde fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af carbozantinib til 2. og 3. linje behandling af patienter med metastaserende renalcellecarcinom, som har sygdomsprogression efter tidligere behandling med VEGFR tyrosinkinasehæmmer.

Ansøgningen er baseret på et fase III-studie, som har vist signifikant forlænget overlevelse og forbedret responsrate hos patienter behandlet med carbozantinib i forhold til everolimus efter svigt af tidligere angiogenesehæmmerbehandling. Det forventes, at patienternes overlevelse, livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation kan forbedres.

KRIS bemærkede i sin vurdering, at behandling med carbozantinib i et enkelt open-label studium har vist at øge progressionsfri overlevelse til 7,4 måneder fra 3,8 måneder i kontrolgruppen samt en overlevelsesgevinst på godt 5 måneder. Patientkohorten, som undersøges i studiet, afspejler den ønskede indikation og indplacering i behandlingslinje. Kontrolgruppen behandles med everolimus, som er en relevant komparator i en dansk kontekst, og bivirkningsprofilen er sammenlignelig mellem grupperne.

På denne baggrund besluttede KRIS at anbefale carbozantinib som standardbehandling til den ansøgte indikation. KRIS vil orientere RADS med henblik på, at lægemidlet bliver indplaceret i RADS' behandlingsvejledning for nyrecancer.

4.3. Migalastat (Galafold)

Medicinsk Endokrinologisk Klinik, Rigshospitalet, havde fremsendt ansøgning om at få godkendt migalastat til 1. linje behandling af voksne danske patienter med Fabry sygdom. Migalastat er oralt administreret og kan i en undergruppe af patienter med Fabry sygdom med særlige mutantzymer være en alternativ behandling til den intravenøst administrerede behandling med galaktosidase (ERT).

KRIS bemærkede i sin vurdering, at ansøgningen er baseret på et seks måneders dobbelt-blindet studie af behandling med migalastat sammenlignet med placebo, efterfulgt af seks måneders åben enkelarm behandling med migalastat (FACET). KRIS undrer sig over studiets design, da standardarmen i studiet ikke er ERT. Endvidere er migalastat ikke signifikant bedre på det primære endepunkt sammenlignet med placebo.

Ansøgningen baserer sig endvidere på ATTRACT-studiet, der er et endnu ikke publiceret åbent randomiseret studie af migalastat sammenlignet med enzym replacement terapi (ERT). KRIS bemærker her, at effekten i standardarmen ikke afviger fra, hvad man observerede i placeboarmen i FACET-studiet.

Samlet set vurderede KRIS, at der fraset administrationsmåden og en potentiel nedsat immunogen risiko var beskedne eller ingen dokumenterede gevinster ved migalastat. Endvidere er det suboptimale design i det publicerede studie, samt at der tilsyneladende ingen forskel er mellem placebo og ERT i kontrolarmene, årsag til, at KRIS ikke kan anbefale migalastat som standardbehandling.

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

4.4. Reslizumab (Cinqaero)

Ole Hilberg, Vejle Sygehus, havde fremsendt ansøgning om national ibrugtagning af reslizumab som 3. linje, supplerende behandling af voksne patienter med svær eosinofil astma, hvor tilstrækkelig behandlingseffekt ikke er opnået med højdosis inhalationssteroid plus en yderligere forebyggende behandling, sv.t. trin 4 og 5 behandling i Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines.

KRIS bemærkede, at ansøgningen er baseret på fem randomiserede, placebokontrollerede og dobbeltblinde studier med deltagere klassificeret som havende dårligt kontrolleret astma, svarende til en score >1,5 i ACQ. Reslizumab binder sig specifikt til IL-5. I forhold til det allerede godkendte lægemiddel til samme indikation og target, mepolizumab, har reslizumab en hurtigt indsættende virkning og øget lungefunktion i form af FEV1, men der findes ikke sammenlignende studier mellem reslizumab og mepolizumab.

KRIS lagde i sin vurdering vægt på, at behandling med reslizumab er dokumenteret at reducere forekomst af forværringer i den angivne patientkategori, men uden sikker effekt på øvrige sygdomsparametre. Imidlertid fremgår det ikke klart af ansøgningen eller den tilgrundliggende litteratur, præcis hvilke krav der skal stilles til iværksættelse af behandlingen – ikke mindst hvad angår graden af eosinofili. KRIS går ud fra, at de kriterier, der blev beskrevet i relation til anbefalingen af mepolizumab, også gælder for behandling med reslizumab.

Med baggrund i de fremlagte data besluttede KRIS at anbefale reslizumab til national ibrugtagning for den angivne indikation. Inden godkendelsen kan træde i kraft, ønsker KRIS, at ansøger oversender Dansk Lunge Medicinsk Selskabs kommentarer, som er fremkommet i forbindelse med, at MTVen har været forelagt selskabets bestyrelse.

KRIS bemærkede, at mepolizumab og reslizumab specifikt attakerer samme receptorpathway og derfor ikke vil kunne anvendes sekventielt, da der ikke foreligger studier, der understøtter dette. Med denne kommentar vil KRIS' afgørelse blive oversendt til RADS med henblik på at indgå i en samlet vurdering af terapiområdet.

5. Eventuelt

Næste møde i KRIS afholdes onsdag den 7. december 2016.

Der er ansøgningsfrist den 9. november 2016.