

Den 9. januar 2015

## **Referat af det 12. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) den 10. december 2014**

### **Tilstedeværende medlemmer**

Steen Werner Hansen (formand), Peter Sørensen, Teis Andersen, Per Gandrup, Nils Lauge Johannesen, Dorte Nielsen, Jan Maxwell Nørgaard, Niels Henrik Holländer, Leif Vestergaard Petersen og Søren Brostrøm

### **Afbud**

Jannik Hilsted, Kim Brixen, Christian Møller-Nielsen og Jens Ersbøll.

### **Fra sekretariatet**

Thomas Birk Andersen og Ann Vilhelmsen (referent).

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

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

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

##### *Anbefaling af Votubia (everolimus)*

Center for Sjældne Sygdomme, Aarhus Universitetshospital, havde til KRIS' møde den 17. september 2014 fremsendt en ansøgning vedrørende national ibrugtagning af Votubia. KRIS besluttede umiddelbart at anbefale Votubia som et standardbehandlingstilbud af 1) voksne patienter med renal angiomyolipom i tilknytning til tuberøst sklerosekompleks (TSC) med risiko for komplikationer, men hvor umiddelbart indgreb ikke er påkrævet, samt 2) børn og voksne patienter med subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA) i tilknytning til TSC, der kræver terapeutisk intervention, men som ikke er egnet til operation.

Anbefalingen var dog betinget af, at Center for Sjældne Sygdomme på Rigshospitalet var enig i, at den ansøgte indikation skal være et standardbehandlingstilbud.

Ansøger oplyste den 18. november 2014, at Center for Sjældne Sygdomme på Rigshospitalet havde diskuteret ansøgningsmaterialet, samt præsenteret det for børne- og voksenneurologerne på Rigshospitalet, og at de alle var enige om, at Votubia kan anvendes som standardbehandling på de beskrevne indikationer.

Anbefalingen af Votubia er efterfølgende blevet fremsendt til regionernes hovedpostkasser, lægemiddelkomiteer og sundhedsdirektørerne m.fl. Derudover er den at finde på Danske Regioners hjemmeside.

#### *Møde med Lif om KRIS og RADS*

Steen Werner Hansen, formand for KRIS, og Jørgen Schøler Kristensen, formand for RADS, mødtes den 27. november 2014 med Lægemedelindustriforeningen (Lif). Lif havde anmodet om et møde, bl.a. med henblik på at drøfte sagsbehandlingen i KRIS og RADS.

Hvad angik KRIS, kunne Steen Werner Hansen orientere Lif om, at KRIS sammenlignet med England og de nordiske lande har en hurtig sagsbehandlingstid, som betyder, at nye lægemidler tages hurtigere i brug i Danmark. Herudover kunne han oplyse, at rådet løbende arbejder med gennemsigtigheden omkring dets beslutninger, hvilket senest har ført til, at ansøgningskemaer og mini-MTV'er nu offentliggøres på Danske Regioners hjemmeside.

#### *Tidspunkt for ansøgning til KRIS*

KRIS havde til det planlagte møde den 28. oktober 2014 "kun" modtaget to ansøgninger, men da disse vedrørte to lægemidler/indikationer, som endnu ikke var godkendt af EMA på det pågældende tidspunkt, blev mødet aflyst.

Det er glædeligt, at ansøgerne er ivrige efter at få lægemidler behandlet i KRIS, men af hensyn til patientsikkerheden, og at alle oplysninger gerne skal være tilgængelige, når KRIS behandler lægemidlerne, er det nu blevet skrevet ind i ansøgningskemaet, at det enkelte lægemiddel skal være godkendt af EMA, når der ansøges, og at det skal være optaget i taksten inden KRIS' møde.

#### *Konferencen om Personlig Medicin*

Steen Werner Hansen gav en tilbagemelding fra Danske Regioners konference om Personlig Medicin, der fandt sted samme dag, og som flere medlemmer havde deltaget i. Der var generelt enighed om, at det var en god konference, samt at personlig medicin er vejen frem.

### **3. Orientering fra medlemmerne**

#### *Opfølgning på KRIS beslutninger*

Det er fortsat den generelle opfattelse blandt medlemmerne i KRIS, at rådets beslutninger hurtigt bliver implementeret i regionerne, og at lægemidler anbefalet af rådet er tilgængelige på de behandlende afdelinger.

#### *Orientering fra Sundhedsstyrelsen*

Sundhedsstyrelsen orienterer løbende fra møder i det europæiske lægemiddelagenturs Komité for lægemidler til mennesker (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP). To udtalelser

fra CHMP-mødet den 20.-23. oktober 2014 er relevante i KRIS-sammenhæng: Lynparza (olaparib) til behandling af ovariecancer med BRCA-mutationer og en indikationsudvidelse for Xtandi (enzalutamide) til prostatacancer svarende til den indikation, KRIS allerede har godkendt for Zytiga (abirateron), som kan bruges før kemoterapi med docetaxel.

#### **4. Status for anvendelse af Adcetris**

KRIS besluttede i marts 2013 at anbefale Adcetris (brentuximab vedotin) som et standardbehandlingstilbud af voksne patienter med indikationen recidiverende eller refraktær CD30+ Hodgkin lymfom, enten 1) efter autolog stamcelletransplantation (ASCT) eller 2) efter mindst to tidligere behandlinger, når ASCT eller flerstofs kemoterapi er ikke en behandlingsmulighed. Adcetris blev ved samme lejlighed godkendt til behandling af voksne patienter med indikationen recidiverende eller refraktær systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). KRIS lagde følgende til grund for anbefalingen af Adcetris:

- at der som oplyst af Dansk Lymfom Gruppe udarbejdes en behandlingsalgoritme for anvendelsen af Adcetris til ALCL-patienter inklusiv evaluering af respons med deraf følgende ophør, såfremt der ikke opnås respons
- at der i forbindelse med en kommende revision af retningslinjerne for Hodgkins sygdom udarbejdes en behandlingsalgoritme, som vil komme til at fremgå af fremtidige udgaver af Hodgkin retningslinjerne
- at koden, som findes i landspatientregisteret for behandling med Adcetris, benyttes systematisk til behandlede patienter, således at det vil være muligt at foretage audit
- at brugen af Adcetris, som oplyst af Dansk Lymfom Gruppe, kommer til at fremgå i en årsrapport

På den baggrund har ansøger den 22. oktober 2014, efter anmodning fra KRIS, fremsendt en status vedrørende de fire forudsætninger for rådets anbefaling af Adcetris, som blev drøftet på mødet.

På baggrund af drøftelsen kunne KRIS konstatere, at Adcetris er taget i brug i alle fem regioner. På tværs af regionerne ses et lidt varierende forbrug, men dette hænger sammen med, at patientpopulationen for behandling med lægemidlet er anslået til 8-12 patienter med recidiv Hodgkin lymfom og 4-8 patienter med recidiv ALK-lymfom per år i hele landet, hvorfor en enkelt patient mere i behandling i en region kan gøre en stor forskel.

KRIS vurderer alt i alt, at rådets betingelser for national ibrugtagning af Adcetris er imødekommet af Dansk Lymfom Gruppe, som også har forholdt sig til KRIS' anmodning om udarbejdelsen af nationale retningslinjer for brugen af lægemidlet, jf. "Hodgkinretningslinjen" og "Retningslinjen for behandling af perifere T-lymfomer", som begge er at finde på Dansk Lymfom Gruppens hjemmeside.

#### **5. Ibrugtagning af Kalydeco til flere mutationer**

KRIS godkendte den 23. april 2013 Kalydeco (ivacraftor) som 1. linjebehandling af patienter i

alderen seks år og ældre med cystisk fibrose, som har en G551D-mutation i CFTR-genet. På baggrund af et nyt randomiseret studie og det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA's)

---

godkendelse af otte nye mutationer i sommers besluttede KRIS den 17. september, efter henvendelse fra Aarhus Universitetshospital, at udvide anbefalingen af ivacraftor til også at omfatte patienter i alderen seks år og ældre, som har en S549N-mutation i CFTR-genet.

De syv andre mutationer, som EMA også godkendte, inkluderer G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P og S549N. Der er pt. ikke nogen patienter i Danmark med disse mutationer, men KRIS besluttede på mødet den 10. december at udvide anbefalingen af ivacraftor til også at omfatte de øvrige EMA-godkendte indikationer, bl.a. fordi rådet ikke kan tage stilling til enkeltpatienter, hvilket højst sandsynligt vil være tilfældet, når en eller flere af de syv mutationer bliver relevant i dansk sammenhæng.

## 6. Mødedatoer i 2015

KRIS godkendte sin mødekalender for 2015:

- Onsdag den 18. februar klokken 15-18
- Tirsdag den 14. april klokken 15-18
- Onsdag den 17. juni klokken 15-18
- Onsdag den 9. september klokken 15-18
- Tirsdag den 27. oktober klokken 15-18
- Onsdag den 9. december klokken 15-18

## 7. Behandling af ansøgning om ibrugtagning af medicin (bilag vedlagt)

### *Avastin (bevacizumab)*

Arbejdsgruppen for ovariecancer under Dansk Gynækologisk Cancergruppe (DGCG) havde fremsendt ansøgning til KRIS vedrørende national ibrugtagning af Avastin (bevacizumab).

KRIS besluttede at anbefale national ibrugtagning af bevacizumab – i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin – som standardbehandling af patienter med platinresistent recidiverende epitelial ovariecancer, tuba eller primær peritonealcancer, der ikke har gennemgået mere end to kemoterapier, og som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller med VEGF-receptormålede lægemidler.

Anbefalingen er dog betinget af, at ansøger fremsender en ny mini-MTV, hvor der er konsistens mellem de angivne patientpopulationer, herunder i forhold til behandlingsalgoritmen og i forhold til udgiften per patient – ikke at udgiftens størrelse er af betydning for KRIS' vurdering, men oplysningen vil blive brugt i forbindelse med implementeringen af rådets beslutning. Den endelige mini-MTV vil blive offentliggjort på Danske Regioners hjemmeside.

KRIS begrundet sin beslutning om at anbefale bevacizumab med, at lægemidlet har en velkendt

---

bivirkningsprofil baseret på kliniske studier inden for allerede godkendte indikationer, heraf indikationer som KRIS har anbefalet som standardbehandling. Hertil kommer, at kombinationen af bevacizumab med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin har påvist en signifikant forlænget progressionsfri overlevelse på 3,3 måneder.

Grundet betingelsen for KRIS' anbefaling, der kræver en redigering af mini-MTV'en, vil oplysningerne om antal patienter og merudgifter ikke fremgå her, men af den endelige mini-MTV, som vil være tilgængelig snarest muligt på Danske Regioners hjemmeside.

#### *Zydelig (idelalisib)*

Arbejdsgrupperne for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og follikulære lymfomer (FL) under Dansk Lymfomgruppe (DLG) havde fremsendt ansøgning til KRIS vedrørende national ibrugtagning af idelalisib (Zydelig).

KRIS besluttede at anbefale national ibrugtagning af idelalisib i kombination med rituximab som:

- 1. linjebehandling af voksne patienter med CLL, der har påvist 17p- eller TP53-mutation, og som ikke er egnet til immunkemoterapi
- 2. linjebehandling af voksne patienter med CLL, som har modtaget mindst én forudgående behandling, hvor der kan påvises progressiv sygdom mindre end 24 måneder efter 1. linjebehandling

Begrundelsen for KRIS' anbefaling af idelalisib til de to indikationer er, at den progressionsfri overlevelse (PFS) over to år øges fra 46 til 93 procent ved at kombinere rituximab med idelalisib. Ydermere øges den samlede overlevelse (OS) over et år fra 80 til 92 procent. KRIS fremhæver dog, at idelalisib har en betydelig toksicitet, hvilket også fremgår af ansøgningen til rådet.

KRIS besluttede ikke at anbefale national ibrugtagning af idelalisib som monoterapi til patienter med FL, der har oplevet tilbagefald efter mindst to tidligere behandlinger, hvilket der også var ansøgt om. Årsagen hertil er, at KRIS ikke finder, at det bagvedliggende fase 2-studie har tilstrækkelig dokumentation til at anbefale behandling som et standardtilbud. Uden viden om effekt (fra et passende antal patienter) på tidsafhængige endepunkter i en komparativ sammenhæng, og på grund af lægemidlets toksicitet, kunne KRIS ikke anbefale lægemidlet til FL-indikationen.

Der kan dog være patienter, som på baggrund af den behandlende læges vurdering kan have gavn af behandling med idelalisib til FL-indikationen. I så fald opfordrer KRIS til, at anvendelsen af idelalisib foregår som en del af et protokolleret (gerne randomiseret) forsøg.

Det forventede antal patienter (70 patienter på landsplan) og meromkostninger fremgår af mini-

---

MTV'en, som er at finde på Danske Regioners hjemmeside. Bemærk dog i den sammenhæng, at FL-indikationen indgår i beregningerne. Udgiften for behandling med idelalisib per patient per år er ca. 360.000 kroner. Ved kombination med rituximab skal tillægges omkring 120.000 kroner per patient om året.

#### *Imbruvica (ibrutinib)*

Dansk Lymfomgruppe (DLG) havde fremsendt ansøgning vedrørende national ibrugtagning af Imbruvica (ibrutinib).

KRIS besluttede at anbefale national ibrugtagning af ibrutinib som:

- 1. linjebehandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) med tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation, som ikke er egnede til kemoterapi
- 2. linjebehandling af patienter med CLL eller SLL, som har fået mindst én tidligere behandling
- 2. linjebehandling af patienter med recidiverende eller refraktær mantlecelle lymfom (MCL)

Begrundelsen for KRIS' anbefaling er, at ibrutinib har påvist gode resultater med hensyn til respons, progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). KRIS er enig med ansøger i, at ibrutinibs virkningsmekanisme og milde/moderate bivirkningsprofil giver nye muligheder for behandling.

KRIS bemærker dog, at MCL-indikationen kun er underbygget med fase 2-data, og at der ikke foreligger komparative data. Af den grund er KRIS' anbefaling af ibrutinib som standardbehandling af MCL betinget af, at anvendelsen af lægemidlet vil blive fulgt i den kliniske lymfomdatabase, og at koden i landspatientregistret for behandling med ibrutinib benyttes systematisk til behandlede patienter, samt at ansøger efter to år fremsender en status til KRIS, hvori der redegøres for erfaringerne med ibrugtagningen af ibrutinib i forhold til rådets anbefaling.

Da ibrutinib er blevet prisfastsat i Danmark efter, at KRIS modtog ansøgningen, har rådet bedt om at få opdateret mini-MTV'en, bl.a. med et estimat over merudgifter, da behandlingen vil træde i stedet for en eksisterende behandling. Den endelige mini-MTV vil snarest muligt være at finde på Danske Regioners hjemmeside. Det årlige antal af patienter, som kan få gavn af behandling med ibrutinib, forventes at stige fra 70 til 280 mellem 2015 og 2017.

Det kan oplyses, at KRIS på sit møde den 17. september – i forbindelse med behandlingen af obinutuzumab (Gazyvaro) og med forventning om, at en række CLL-lægemidler snart ville blive

godkendt af EMA – foreslog Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) om at undersøge muligheden for at nedsætte et fagudvalg, der kan udarbejde en national behandlingsvejledning på

---

området. RADS besluttede den 27. november 2014 at nedsætte et sådant fagudvalg.

## **8. Status for KRIS' arbejde**

KRIS har nu eksisteret i to år, og af den grund afsluttede rådet sit møde med en overordnet drøftelse af, hvad KRIS har opnået.

Siden sit første møde i december 2012 har KRIS anbefalet 27 lægemidler, hvoraf ét er omfattet af to forskellige anbefalinger (Avastin), og givet afslag til syv.

KRIS er i løbet af sine to første år blevet udvidet med en repræsentant udpeget af Danske Patienter, rådet har udarbejdet vurderingskriterier, indført en høringsperiode ved afslag på anbefaling om standardbehandling, ansøgningsmaterialet til rådet, herunder mini-MTV'er, er blevet offentligt tilgængeligt, og de faglige miljøer kender nu KRIS på en sådan vis, at rådet modtager en ansøgning hurtigt efter et lægemiddels godkendelse af EMA.

Det er stadig den generelle vurdering, at ibrugtagning af nye og effektive lægemidler foregår hurtigere i Danmark end i sammenlignelige lande. KRIS har løbende haft og har stadig fokus på at sikre størst mulig faglighed i sin vurdering af ansøgninger til rådet og at skabe åbenhed omkring dets beslutninger.

## **9. Eventuelt**

Næste møde er onsdag den 18. februar 2015 klokken 15-18 i Danske Regioner.