

Den 25. marts 2015

## Referat af 13. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) den 18. februar 2015

### Tilstedeværende medlemmer

Steen Werner Hansen (formand), Peter Sørensen, Teis Andersen, Per Gandrup, Nils Lauge Johannesen, Dorte Nielsen, Jan Maxwell Nørgaard, Niels Henrik Holländer, Jannik Hilsted, Kim Brixen, Christian Møller-Nielsen og Jens Ersbøll.

### Afbud

Søren Brostrøm og Leif Vestergaard Pedersen.

### Fra sekretariatet

Thomas Birk Andersen og Ann Vilhelmsen (referent).

#### 1. Godkendelse af dagsorden

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

#### 2. Orientering fra formanden

*Henvendelse fra ansøger vedrørende registreringen af ibrutinib*

KRIS besluttede den 10. december 2014 – på baggrund af en ansøgning fra Dansk Lymfomgruppe (DLG) – at anbefale national ibrugtagning af ibrutinib (imbruvica) 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)

KRIS' anbefaling af ibrutinib som standardbehandling af MCL var betinget af, at anvendelsen af lægemidlet ville 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.

Formanden har efterfølgende modtaget en henvendelse fra ansøger med en redegørelse for indsamlingen af oplysninger vedrørende anvendelsen af ibrutinib.

KRIS tog henvendelsen fra ansøger til efterretning og fandt, at redegørelsen for indsamling af oplysninger vedrørende anvendelsen af ibrutinib er i overensstemmelse med rådets betingelse for at anbefale lægemidlet.

#### *Debat om stigende medicinudgifter*

Udviklingen i medicinudgifterne er fortsat til stor debat i medierne. Ugeskrift for læger undersøgte temaet den 2. februar 2015, og rådsmedlem Per Gandrup blev interviewet til Radio 24/7 den 9. februar sammen med bl.a. sundhedsøkonom Jakob Kjellberg og Frede Olesen fra Kræftens Bekæmpelse. Formanden er ligeledes blevet interviewet til programmet DR2 Undersøger, som blev vist den 26. februar.

### **3. Præsentation af ansøgning vedrørende ibrugtagning af ataluren**

I henhold til KRIS' kommissorium kan formanden for KRIS forud for et møde, beslutte at indkalde én eller flere repræsentanter med faglige kompetencer og viden inden for et lægemiddelområde, som KRIS skal behandle.

Overlæge og ph.d. Peter Born var på den baggrund blevet inviteret til at præsentere, på vegne af arbejdsgruppen af højt specialiserede neuropædiatriske afdelinger i Danmark, ansøgningen vedrørende ibrugtagning ataluren (Translarna) som standardbehandling.

Ataluren anvendes til behandling af Duchenne muskeldystrofi, der er en fremadskridende muskelsygdom hos drenge, som medfører tab af gangfunktion i barnealderen.

Ansøgningen blev behandlet særskilt under dagsordenspunkt 6.

### **4. 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 orienterede fra det seneste møde i det europæiske lægemiddelagenturs komité

for lægemidler til mennesker (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP).

#### **5. Godkendelse af nyt ansøgnings- og mini-MTV-skema (bilag vedlagt)**

Det er mere end én gang sket, at KRIS har modtaget en mangelfuld mini-MTV, hvilket har betydet, at rådet selv har opsøgt oplysninger inden et møde eller har efterspurgt oplysninger fra ansøger efter et møde. Problemstillingen blev bl.a. belyst på KRIS' møde den 10. december 2014, hvorfor rådet foreslog en række rettelser til mini-MTV-skemaet med henblik på at målrette spørgsmålene og dermed kvalitetssikre rådets vurderingsgrundlag.

I samarbejde med sekretariatet og Klinisk Farmakologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital, der yder faglig rådgivning til KRIS, havde formanden op til KRIS' møde udarbejdet et forslag til nye ansøgnings- og mini-MTV-skemaer. Begge dele blev godkendt af rådet.

Det nye ansøgningsskema og mini-MTV-skema er nu at finde på Danske Regioners hjemmeside under ansøgning til KRIS.

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

##### *Ataluren (Translarna)*

Overlæge og ph.d. Peter Born var som nævnt inviteret, på vegne af arbejdsgruppen af højt specialiserede neuropædiatriske afdelinger i Danmark, til at uddybe ansøgningen vedrørende national ibrugtagning af ataluren (Translarna) som standardbehandling af Duchenne Muskeldystrofi hos gående drenge over 5 år med stop mutation i dystrofinet.

På baggrund af ansøgers deltagelse, herunder præsentation og svar på spørgsmål, behandlede KRIS arbejdsgruppens ansøgning. KRIS noterede sig resultaterne af fase 2-studiet, herunder at gruppen af patienter, som modtog 40mg ataluren/kg/dag, kunne gå 31 meter længere end placebogruppen. Desuden tog rådet til efterretning, at et forsinket tab af gangfunktion kan medføre færre komplikationer senere i livet.

KRIS bemærkede dog også, at effekten af behandling med ataluren i den primære analyse ikke er statistisk signifikant. Inklusionen af patienter i det foreliggende studie er meget spredt i forhold til deres sygdomsudvikling, samtidig med at studiet er baseret på subgruppeanalyser. Ydermere er der usikkerhed omkring bivirkningsprofilen på grund af den lille patientgruppe.

Det fremstod derudover ikke helt klart, hvordan de ekstra meters gang hos patienterne, som modtog ataluren, hænger sammen med deres ambulante funktioner. Ligeledes stod det også tilbage, hvornår behandlingen skal seponeres. Begge dele vil formodentligt blive belyst i det igangværende fase 3-studie, som forventes offentliggjort sidst på året.

KRIS blev under præsentationen gjort opmærksom på, at arbejdsgruppen allerede har udarbejdet en protokol for anvendelsen af ataluren på de specialiserede neuropædiatriske afdelinger.

Ud fra ovennævnte observationer vurderede KRIS, at rådet umiddelbart ikke kunne anbefale ataluren til national ibrugtagning som standardbehandling på nuværende tidspunkt. I henhold til KRIS' høringsprocedure har ansøger og lægemiddelproducent mulighed for at kommentere på rådets foreløbige beslutning samt fremsende nye data efter registrering, som kan bidrage yderligere til KRIS' vurdering af fordele og ulemper ved behandling med ataluren. KRIS vil umiddelbart herefter træffe endelig afgørelse i sagen. KRIS' høringsprocedure er nærmere beskrevet på Danske Regioners hjemmeside.

Såfremt lægemidlet ikke bliver anbefalet, kan det stadig anvendes til enkeltpatienter, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette. KRIS kan i den sammenhæng støtte, at i det omfang ataluren tages i brug, bør det ske inden for protokollerede rammer, således at de relevante enkeltpatienter kan modtage behandling samtidig med en systematisk erfaringsopsamling. Iværksættes denne strategi, bør den revurderes, når resultaterne af det igangværende fase 3-studie kendes.

#### *Olaparib (Lynparza)*

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) havde fremsendt en ansøgning vedrørende national ibrugtagning af olaparib (Lynparza) som vedligeholdelsesbehandling af patienter med platin sensitiv recidiverende BRCA-mutert (germline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som responderer (komplet eller maksimalt partielt) på platinbaseret kombinationskemoterapi.

KRIS noterede sig, at der var ansøgt til en meget specificeret, dog klinisk relevant subpopulation fra det publicerede fase 2-studie. Der er for denne gruppe påvist en signifikant forlænget progressionsfri overlevelse på gennemsnitligt 6,9 måneder ved behandling med olaparib sammenlignet med placebo.

Ikke desto mindre kunne KRIS ikke behandle ansøgningen fra DGCG på det foreliggende grundlag. Den fremsendte mini-MTV var direkte mangelfuld. KRIS har derfor anmodet ansøger om at fremsende en ny mini-MTV, som fyldestgørende besvarer samtlige spørgsmål i et forståeligt sprog. Den nye mini-MTV bør bl.a. angive en algoritme for udvælgelsen af patienter, samt en begrundelse for udvælgelsen af patienter ved BRCA-test.

#### *Enzalutamide (Xtandi)*

Dansk Prostatacancer Gruppe (DAPROCA) havde fremsendt ansøgning vedrørende national ibrugtagning af enzalutamide (Xtandi) som standardbehandling af patienter med kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) før kemoterapi.

KRIS besluttede at anbefale enzalutamide til den ansøgte indikation. Rådet begrundede sin beslutning med, at behandlingen har vist en signifikant effekt i forhold til placebo (13,1 måneders længere progressionsfri overlevelse og 2,2 måneders længere samlet overlevelse).

KRIS bemærkede samtidig, at tidligere abiraterone (Zytiga) behandling var et eksklusionskriterie i det pivotale studie. Rådet er ikke bekendt med, at der foreligger robuste kliniske data, der retfærdiggør brug af enzalutamide efter brug af abiraterone og omvendt. På den baggrund forudsætter KRIS, at patienter kun tilbydes behandling med enten enzalutamid eller abiraterone i deres behandlingsforløb (ingen ændring i forhold til tidligere anbefaling).

Regionerne og de regionale lægemiddelkomitéer vil blive orienteret om rådets beslutning, ligesom KRIS vil orientere Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) med henblik på at indplacere enzalutamide i behandlingsvejledningen for prostatacancer.

#### *Ramucirumab (Cyramza)*

Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikel Gruppe (DECV) havde fremsendt ansøgning vedrørende national ibrugtagning af ramucirumab (Cyramza) som 2. linjebehandling – monoterapi eller i kombination med paclitaxel – af inoperabel eller metastatisk adenokarcinom i ventrikel eller i den gastro-øsofageale overgang, resistent overfor henholdsvis progredieret inden for seks måneder efter behandling med platin- og 5FU-baseret regime.

KRIS besluttede ikke at anbefale lægemidlet til den ansøgte indikation. Rådet begrundede sin beslutning med, at den beskudne effekt af behandling med ramucirumab – til en meget selekteret patientgruppe – ikke modsvarer bivirkningerne. Den samlede overlevelse forlænges med 1,4 måned ved monoterapi og med 2,2 måneder ved kombinationsbehandling med paclitaxel. Den progressionsfri overlevelse for monoterapien blev derudover kun forlænget med mindre end en måned.

Ligesom for ataluren har ansøger og lægemiddelproducent i henhold til KRIS' høringsprocedure mulighed for at kommentere på rådets foreløbige beslutning samt fremsende nye data efter registrering, som kan bidrage yderligere til KRIS' vurdering af fordele og ulemper ved behandlingen. Ligeledes kan ramucirumab stadig anvendes til enkeltpatienter, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette. I så fald ser rådet gerne, at anvendelsen af ramucirumab foregår inden for protokollerede rammer, således at de relevante enkeltpatienter kan modtage behandling samtidig med en systematisk erfaringsopsamling.

## **7. Eventuelt**

Næste møde afholdes tirsdag den 14. april 2015.