

Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	December 2016	Version: 1.0 Dok.nr: Offentliggjort: december 2016

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede.

Konklusion vedr. lægemidlerne

	P1: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standardbehandling, alder <65 år og med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6), ECOG 0-1 og eGFR ≥ 70 ml/min (1. linje). n= 45
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v, 250 mg/m ²)
Overvej	Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²) eller Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg) eller Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² ; 0,5 mg/kg) eller Ofatumumab + chlorambucil (1000 mg/m ² , 10 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) eller FC + A (25 mg/m ² i.v; 250 mg/m ² ; 30 mg/m ²)
Anvend ikke	Chlorambucil (10 mg/m ²)

	P2: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standardbehandling, alder >65 år, og med lav komorbiditet n= 90
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)
Overvej	RFC (500 mg/m ² ; 25 mg/m ² i.v; 250 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Ibrutinib (420 mg) eller FC + A (40 mg/m ² ; 250 mg/m ² ; 30 mg/m ²) eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)
Anvend ikke	

	P3: Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standardbehandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion). ECOG 1-2 n=90
Anvend som 1. valg til min. 60 % af populationen	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg)
Overvej	Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² ; 0,5 mg/kg) Eller Ofatumumab + chlorambucil (1000 mg; 10 mg/m ²) Ibrutinib (420 mg) Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Chlorambucil (10 mg/m ²) Bendamustin (100 mg/m ²)
Anvend ikke	

	P4: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Ibrutinib (420 mg)
Overvej	Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²) eller Ibrutinib + bendamustin + rituximab (420 mg; 70 mg/m ² ; 500 mg/m ²) eller Ofatumumab (2000 mg) eller RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v., 250 mg/m ²) eller Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²) eller Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg)
Anvend ikke rutinemæssigt	Fludarabin + alemtuzumab (40 mg/m ² ; 30 mg/m ²) Eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) Eller Venetoclax ("compassionate use")
Anvend ikke	

	P5: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Gentag 1. linje behandling
Overvej	Ibrutinib (420 mg) Eller Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Fludarabin + alemtuzumab (40 mg/m ² ; 30 mg/m ²) Eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) Eller Ibrutinib + bendamustin + rituximab (420 mg; 70 mg/m ² ; 500 mg/m ²)
Anvend ikke	

	P6: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (1. linje) n=25
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Ibrutinib (420 mg) Ved kontraindikation for ibrutinib: Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²) (ingen evidens)
Overvej	Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg) eller Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² ; 0,5 mg/kg) eller Alemtuzumab +/-Højdosis steroid
Anvend ikke	RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v, 250 mg/m ²) eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) eller Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)

	P7: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (2.linje)
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Ibrutinib (420 mg) [ved nytilkommen del(17p)/TP53 mutation]
Overvej	Ved tidligere ibrutinib behandling: Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²) Venetoclax (compassionate use) Alemtuzumab Stamcelletransplantation
Anvend ikke rutinemæssigt	Ofatumumab (2000 mg)
Anvend ikke	RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v, 250 mg/m ²) eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)

Kriterier for igangsætning af behandling

Behandlingen af CLL følger de internationale guidelines fra 2008 (IwCLL kriterier). Det betyder at behandling kun iværksættes, hvis patienterne har symptomatisk sygdom i form af ikke-immunbetinget anæmi eller trombocytopeni, betydende B-symptomer (træthed, nattesved, væggtab, ikke infektionsbetinget feber) eller en øgning i lymfocytallet eller i lymfeknude-diameter med mere end 50 % på 2 måneder eller en fordobling på under 6 måneder. Sidstnævnte må dog ikke være eneste behandlingskriterium, hvis lymfocytallet er <30 milliarder/liter. Behandlingsrefraktær AIHA eller ITP kan også være behandlingsindikation. Disse kriterier lægges også til grund for senere linje behandlinger. Den behandling, som vælges afhænger af sygdommens karakteristika, patientens alder og ko-morbiditet. Ved 2. eller senere linjebehandling vælges terapi i henhold til varigheden af sygdomskontrol på forrige

behandling, hvor der skelnes mellem mindre end eller større end 24 måneders pause. 2. og senere linjebehandling forholder sig også til om der er sket en udvikling i cytogenetiske forandringer, ikke mindst om cancercellerne erhverver en TP53 mutation eller del(17p).

Monitorering af effekten

Effekten af behandling følges dels ved blodprøver dels ved klinisk undersøgelse af patienter med monitorering af lymfeknuder og milts størrelse, den kliniske undersøgelse kan ofte understøttes med CT scanning, alternativt UL eller MR. Bivirkninger: Patienterne udspørges specifikt om feber, blødningstendens og vægttab, ligesom ændringer i svedtendens og energi noteres. Evt. antibiotikaforbrug udover den forebyggende noteres. Allergiske reaktioner i forbindelse med brugen af antistofbehandling noteres. Under infusion af antistoffer måles regelmæssigt blodtryk og puls, hyppigst ved 1. infusion. Afhængigt af den iværksatte behandling skal der evt. suppleres med yderligere information f.eks. tendens til diareer.

Kriterier for skift af behandling

Effekten af 1. linje behandling kan tidligst afgøres efter to serier. Hvis sygdomsstatus efter to serier er uændret eller der er progression af sygdommen skiftes strategi. Det samme gælder, hvis der er et initialt respons fulgt af progression under pågående 1. linje behandling. Hvilken behandling der skal skiftes til afhænger af patientens alder, ko-morbiditet og CIRS score. De samme kriterier lægges til grund for 2. og senere linje behandlinger, men behandling med BCR inhibitorer (idelalisib og ibrutinib) udgør en særlig udfordring, både fordi det er en kontinuerlig daglig behandling, men specielt fordi der initialt ofte ses stigende lymfocytal, idet cancercellerne først mobiliseres fra lymfeknuder til blod, hvorefter der sker et gradvist fald i lymfocytallet i blodet. Reduktion i lymfeknuder og/eller milt størrelse, samt forbedret almenbefindende for patienten udgør et behandlingssvar. Tiltagende lymfeknude og/eller miltforstørrelse indikerer et manglende behandlingssvar og dermed overvejelser om et behandlingsskifte, hvilket tidligst kan afgøres efter 4-6 uger.

Kriterier for seponering af behandling

Ved hvert besøg afvejes fordele med fortsat behandling versus risici. En risiko er udviklingen af svær trombocytopeni med blødningstendens. Behandlingen seponeres, hvis der sker et gradvist fald i trombocytallet og/eller en behandlingspause ikke restituerer trombocytallet. Det kan være vanskeligt at afgøre for patienter, der initierer behandling på baggrund af sygdomsinduceret trombocytopeni og har dette vedvarende under behandling. I så fald kan en knoglemarvsundersøgelse være indiceret, for at afgøre om der er en bagvedliggende mangel på megakaryocytter (den celle, der danner trombocytter). Hvis dette er tilfældet skal behandlingen seponeres. Trombocytopeni kan også være betinget af autoimmunitet, dvs. udviklingen af antistoffer rettet mod blodpladerne. Hvis trombocytantistoffer påvises seponeres behandling og der institueres terapi mod den autoimmune sygdom. En anden risiko er infektioner ikke mindst sepsis (blodforgiftning) med eller uden blodtryksfald, det såkaldte septiske shock. Lungebetændelser, urinvejsinfektioner samt tarminfektioner kan ligeledes optræde. Om behandlingen skal seponeres i denne situation afhænger dog af mange faktorer: patientens alder, ko-morbiditet og almentilstand samt hvor hurtigt tilstanden har kunnet hæves med målrettet antibiotisk behandling. Visse patienter kan efter en pause genoptage behandling ofte med støtte af enten granulocytstimulerende medicin eller med regelmæssige infusioner af gammaglobulin. Behandling seponeres, hvis det vurderes at patientens alder, almentilstand og ko-morbiditet udgør en kontraindikation for fortsat terapi. En tredje risiko er udvikling af anæmi, som kan være betinget af dels en toksisk effekt på knoglemarven dels af autoimmunitet dvs. dannelse af antistoffer mod de røde blodlegemer. Hvis der ikke er dannelse af røde blodlegemer i knoglemarven eller der er autoantistoffer seponeres behandling. Ved autoimmunitet startes behandling rettet mod dette fænomen. For BCR inhibitorer seponeres behandling ved svær diarre og for idelalisib ved pneumonitis. Behandlingslængden afhænger af regime: for RFC og BR er det typisk 6 serier med 4 ugers interval. For chlorambucil med antistof afhænger behandlingsvarigheden af det valgte antistof

fra 6-12 måneder. Behandling med BCR inhibitorer er kontinuerlig, indtil der enten er sygdomsprogression eller bivirkninger, der kontraindicerer behandlingen.

Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Følgende regimer er vurderet ligestillede for P3: Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standardbehandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) ECOG 1-2. Ligestillingen omhandler <40 % af populationen, altså maksimalt 36 patienter.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på gennemsnitstal.

Danskere vejer i gennemsnit 75,6 kg og er i gennemsnit 173 cm høje³. Den gennemsnitlige legemsoverflade er således 1,89 m².

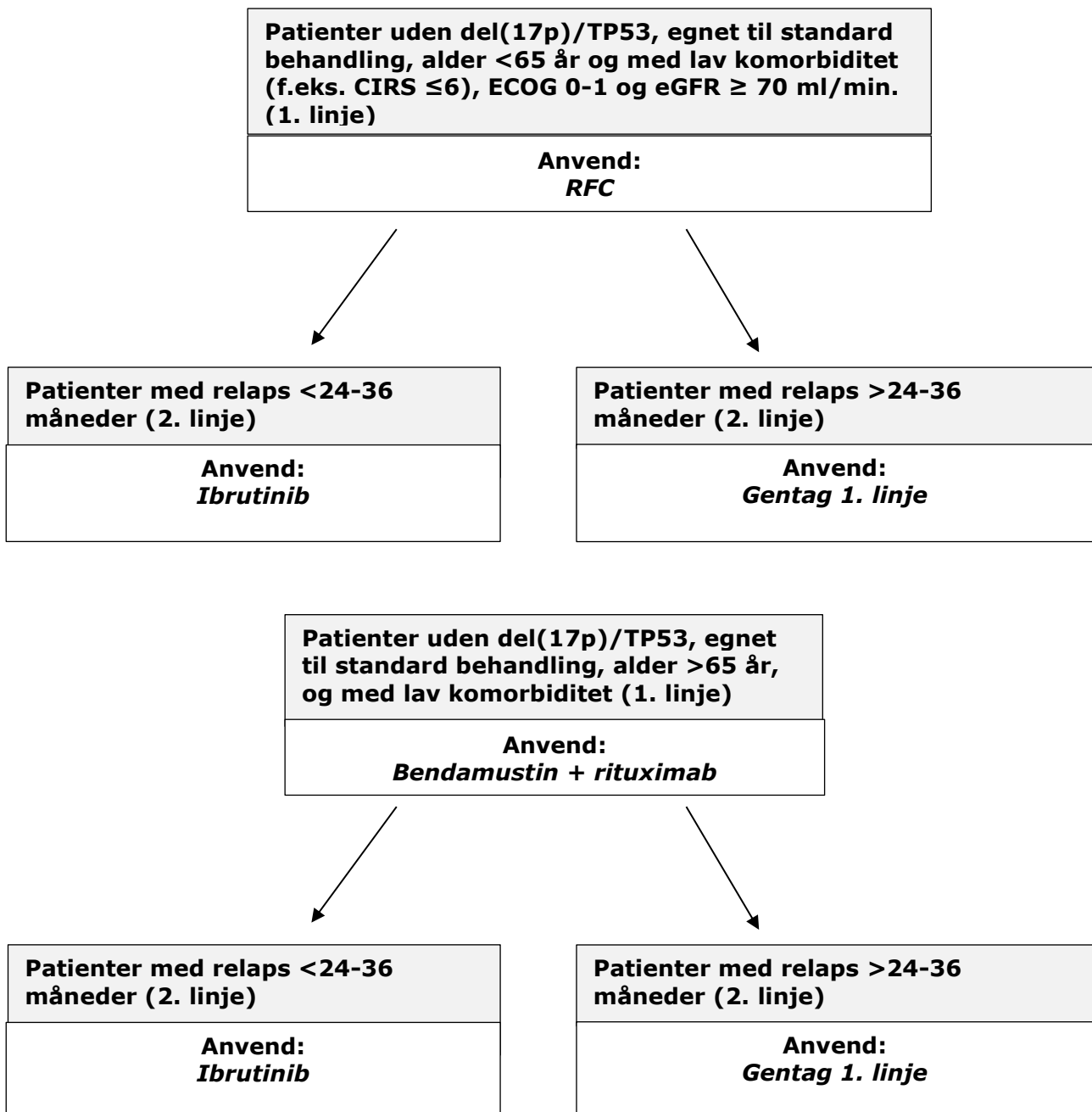
Legemsoverfladen udregnes efter Du Bois' metode.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Chlorambucil +	10 mg/m ² dag 1-7 per cyklus	6 cykler af 28 dage	793,80 mg
	ofatumumab 300 mg dag 1 og 1000 dag 8 i 1. cyklus. Herefter 1000 mg dag 1 i resterende cykler.	6 cykler af 28 dage	+ 6300,00 mg
Chlorambucil +	0,5 mg/kg dag 1 og 15 per cyklus	6 cykler af 28 dage	453,60 mg
	Rituximab 375 mg/m ² dag 1 i 1. cyklus. Herefter 500 mg/m ² dag 1 i resterende cykler.	6 cykler af 28 dage	+ 5433,75 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

Algoritme
Patienter uden del(17p)/TP53:



Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standard behandling:

Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standard behandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion). ECOG 1-2 (1. linje)

**Anvend:
*Obinutuzumab + chlorambucil***

Patienter med relaps <24-36 måneder (2. linje)

**Anvend:
*Ibrutinib***

Patienter med relaps >24-36 måneder (2. linje)

**Anvend:
*Gentag 1. linje***

Patienter med del(17p)/TP53:

Patienter med del(17p)/TP53 (1. linje)

**Anvend:
*Ibrutinib***

Ved kontraindikation anvend:
Idelalisib + rituximab

Patienter med del(17p)/TP53 (2. linje)

Ved nytilkommen del(17p)/TP53 mutation: *Ibrutinib*

Ved tidl. *Ibrutinib*: Overvej idelalisib + rituximab

Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Ilse Christiansen, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab/ Region Nordjylland</p> <p>Robert Schou Pedersen, overlæge, ph. d Region Midtjylland</p> <p>Henrik Frederiksen, overlæge, ph.d Region Syddanmark</p> <p>Christian Bjørn Poulsen, overlæge, Region Sjælland</p> <p>Carsten Utoft Niemann, overlæge, ph.d Region Hovedstaden</p> <p>Troels Korshøj Bergmann, afdelingslæge, ph.d, klinisk lektor Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>David George Mawn, farmaceut, funktionsleder Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Lisbeth Enggaard, overlæge Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog

Version	Dato	Ændring