

Baggrundsnotat for brug af Erythropoietin Stimulerende Lægemidler (ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser karakteriserede ved knoglemarvssvigt

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 Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Medicinsk behandling af Anæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	19. januar 2015	Version: 1.0 Dok.nr: 184000 Offentliggjort: Januar 2015

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 Resumé	2
3 Baggrund	3
4 Lægemidler	3
5 Metode	3
6 Vurdering af lægemidlerne	4
7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	9
8 Kriterier for igangsætning af behandling	9
9 Monitorering af effekten	9
10 Kriterier for skift af behandling	10
11 Kriterier for seponering af behandling	10
12 Algoritme.....	11
13 Monitorering af lægemiddelforbruget	11
14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet.....	11
15 Bilag	11
16 Referencer	12

1 Formål

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der ligger til grund for behandlingsvejledningen for Erythropoietin stimulerende lægemidler (ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser karakteriserede ved knoglemarvssvigt så som myelodysplastisk Syndrom (MDS), Myelofibrose og Myelomatose.

Ingen af de ESA præparater, som er tilgængelige har en godkendt indikation ved de anførte hæmatologiske sygdomme. Derfor har RADS valgt at fokusere på evidensen for de ESA præparater, hvor der ud over litteratur, også foreligger klinisk erfaring.

Desuden er formålet at tilvejebringe en national konsensus for medicinsk behandling med ESA inden for hæmatologien. Denne konsensus omfatter en lægemiddelrekommandation, som bl.a. indeholder en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede for en bestemt patientgruppe.

2 Resumé

Formål: At fremlægge beslutningsgrundlaget for anvendelse af ESA ved hæmatologiske lidelser karakteriserede ved knoglemarvssvigt.

Metode: Anbefalingerne er baseret på "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia" samt nyere litteratur, som er vurderet efter GRADE metoden.

Konklusion:

- Erythropoiese stimulerende lægemidler (ESA) udgør er en evidensbaseret og anbefalet behandling hos anæmiske patienter med myelodysplastisk syndrom (MDS). Behandling med ESA har i langt mindre grad dokumenteret effekt ved visse andre hæmatologiske sygdomme, som myelomatose og myelofibrose.
- At de foreliggende ESA-præparater er ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger inden for de tre anførte hæmatologiske sygdomme. Derfor er de ulemper for patienterne, som er knyttet til de enkelte lægemidler, afgørende for valget af præparat, og det skal tilstræbes, at valget tilpasses patientens situation og antallet af injektioner per uge, og således vil ESA som kan gives subkutant 1 gang ugentligt være at anbefale.

2.0 Forkortelser

AE	Adverse Event
DA	Darbepoietin alfa
EMA	European Medicines Agency
EPO	Epoetin
ESA	Erythropoiesis stimulerende agents
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
Hb	Hæmoglobin
IV	Intravenøst
MDS	Myelodysplastisk Syndrom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
QoL	Livskvalitet (Quality of Life)
RCT	Randomised Clinical Trial/Randomiserede studier
SAE	Serious adverse event/alvorlige bivirkninger
TSAT	Transferrin Saturation
TCI	Transitorisk cerebralt iskæmi
S.c	Subkutant

3 Baggrund

RADS baggrundsnotat vedr. Medicinsk Behandling af Anæmi / brug af Erythropoietin stimulerende lægemidler(ESA)ved kroniske hæmatologiske lidelser

3.1 Introduktion

Ved hæmatologiske sygdomme som MDS, Myelomatose og Myelofibrose er der knoglemarvs-
svigt medførende en utilstrækkelig produktion af erythrocytter, som i de fleste tilfælde kræver
transfusion.

De ovennævnte sygdomme har et individuelt forløb, og de inddeles ved diagnose i forskellige
sværhedsgrader i overensstemmelse med internationalt anerkendte risikoscores.

3.2 Internationale guidelines

Udvalget har forholdt sig til både skandinaviske og engelsksprogede guidelines (Norden og
USA).

I Danmark følges behandlingsmæssigt de Nordiske Guidelines udarbejdet af den Nordiske MDS
gruppe, "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes and
Chronic Myelomonocytic Leukemia" Nordic MDS Group, Issue 7, 6th Update, 1st February
2014". Denne guideline revideres årligt og er publiceret. (1)

Endvidere Amerikanske NCCN guidelines (National Comprehensive Cancer Network, Cancer-
and Chemotherapy-induced anemia,), som opdateres årligt og er publiceret (2).

3.3 Patientgrundlag

Incidensen af MDS er 4 pr. 100.000 pr. år, Myelomatose 6 pr. 100.000 pr. år og Myelofibrose 1
pr. 100.000 pr. år, hvilket vil sige, at der i Danmark årligt er ca. 625 patienter, hvoraf dog kun
en andel på hhv. 75 % (165 patienter), 15 % (50 patienter) og 75 % (45 patienter) bliver
transfusionskrævende. I alt 260 patienter.

4 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemidler:

B03XA01: erythropoietin alfa
B03XA01: erythropoietin beta
B03XA01: erythropoietin zeta
B03XA02: darbepoetin alfa

RADS har valgt at fokusere på evidensen for de ESA præparater, darpoietin alfa og
erythropoietin alfa, -beta og -zeta, hvor der foreligger klinisk erfaring, og hvor der foreligger
kontrollerede undersøgelser, hvorfor methoxypolyethylenglycol epoetin beta ikke vil blive
gennemgået.

5 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i
RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

5.1 Patienter, interventioner, Comparatorer og kritiske effektmål

RADS har, med udgangspunkt i kommissoriet, defineret følgende kliniske spørgsmål:

1. Er der klinisk relevant forskel med hensyn til effekt og bivirkninger mellem
erythropoiese stimulerende lægemidler indbyrdes (givet i sammenlignelig dosis og
behandlingslængde) inden for de definerede patientgrupper?

Populationer (P)

RADS baggrundsnotat vedr. Medicinsk Behandling af Anæmi / brug af Erythropoietin
stimulerende lægemidler(ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser

P₁: Patienter med Myelodysplastiske Syndromer (MDS)

P₂: Patienter med Myelofibrose

P₃: Patienter med Myelomatose

Interventioner(I):

ESA:

- erythropoietin alfa
- erythropoietin beta
- erythropoietin zeta
- darbepoetin alfa

Comparatorer(C):

Sammenligning med en anden af ovenstående interventioner eller placebo. Studier, hvor interventionen er sammenlignet med andet ekskluderes (fx ikke-anvendte lægemidler i DK)

Outcomes (O):

For alle fire patientgrupper er de kritiske effektmål (prioriteret)

O1= Mortalitet

O2= Effekt, herunder transfusionsbehov

O3= Livskvalitet (QoL)

O4= Bivirkninger – SAE'er og diskontinuation pga. AE.

5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der blev foretaget litteratursøgning indenfor P₁-P₃ i tidsperioden 2005/01/01 til 2014/12/31, hvor der blev søgt efter både randomiserede studier (RCT) og observationelle studier. Da der kun var få RCT'er som belyste dette kliniske spørgsmål inden for de pågældende patientpopulationer, blev søgningen udstrakt til publikationer fra 1990 og frem til 2014/09/30. Søgestrengen blev dog modificeret vejledt af 2 meta-analyser af publicerede studier, publiceret hhv. 2007 og 2008, som har undersøgt respons på EPO ved MDS. (3,4).

En detaljeret beskrivelse af de systematiske litteratursøgninger, herunder søgestrengene, søgeresultater, inklusion og eksklusion af referencer fremgår af bilag 1.

6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen.

6.1 Effekt og bivirkninger

P₁ Myelodysplastiske Syndromer (MDS)

Der foreligger ingen sammenlignende randomiserede studier af de forskellige ESA præparater ved MDS. RADS har lagt hovedvægt på få publicerede RCT'er.

Hovedparten af den publicerede litteratur er på konventionel erythropoietin baseret på 3 doseringer/uge men gængs behandling omfatter i dag både pegylerede (slow release) og ikke pegylerede (hurtigt virkende) præparater, der gives 1 gang ugentligt. Der er to tilgængelige pegylerede præparater, methoxypolyethylenglykol epoietin-beta og darbepoetin alfa.

RADS baggrundsnotat vedr. Medicinsk Behandling af Anæmi / brug af Erythropoietin stimulerende lægemidler(ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser

Der er ingen klinisk eller randomiserede, kliniske studier erfaring med methoxypolyethylenglykol epoietin-beta ved myelodysplastisk syndrom.

Den største meta-analyse af Ross S fra 2007 (3) støtter brugen af EPO i behandlingen af anæmi hos MDS patienter.

I meta-analysen indgår 59 publicerede studier omfattende i alt 2100 MDS patienter. 56/59 af disse studier var relateret til erythropoietin alfa eller -beta. Af disse studier var 4 randomiserede kontrollerede studier og et studie var et ikke-randomiseret kontrolleret studie. De resterende 54 studier var ukontrollerede observationelle undersøgelser. 36 studier blev publiceret i 1990-1999, mens 23 studier blev publiceret fra år 2000 og senere.

En metaanalyse fra 2008 (4) som blandt andet omfatter 5 kontrollerede studier indikerer, at EPO behandlede patienter med MDS opnår en signifikant højere stigning i B-hæmoglobin koncentrationen i forhold til kontrollgruppen (odds ration 5.2; 95 % CI, 2,5-10,8).

I analysen indgik 30 studier med i alt 1314 patienter. Der var 22 studier med erythropoietin alfa (925 ptt) og 8 studier med darbepoetin alfa (389 ptt) Der sås ingen forskel mellem darbepoetin (59 % responsrate) og erythropoietin alfa (58 % responsrate) med hensyn til erytroid respons ($p=0,828$).

Disse studier samt den kliniske evidens fra øvrige studier (5, 6,7,8, 9,10,11), understøtter den fortsatte anbefaling om ESA behandling for at reducere behovet for transfusion hos patienter med MDS; omend de fleste studier er gennemført med erythropoietin alfa.

Kun få data er tilgængelig omkring sikkerheden ved brug af ESA hos patienter med MDS. Den mest alvorlige bivirkning er thromboemboliske komplikationer, som dog er sjældent forekommende (<5 %) (5).

Typiske bivirkninger er gener fra indstiksteder.

Ved lavrisiko MDS er målet med ESA behandling at opnå transfusionsuafhængighed og dermed forbedre livskvalitet hos de patienter, der responderer, hvor 27 % forventes at respondere (5). Prædiktorer for effekt af ESA ved MDS er transfusionsbehov og s-EPO koncentration.

Fagudvalget har ved søgningen valgt at lægge vægt på følgende randomiserede kontrollerede studier, som undersøger effekten af EPO ved MDS (evidensniveauet er graderet for hvert RCT):

Nilsson-Ehle 2011 (5)

Studiets formål var at vurdere livskvalitet, EPO-responsrate og fysisk funktion hos ældre MDS patienter behandlet til et tilstræbt hæmoglobin niveau på $>7,4$ mmol/l. Dette studie omfattede 36 ældre lav- og intermediær risiko MDS. Patienterne fik darbepoetin 300 µg/uge +/- G-CSF. Hvis det tilstræbte Hb niveau blev nået inden for 16 uger bibeholdt patienten behandlingen. Øvrige patienter fik transfusion for at opnå Hæmoglobin mål -niveau i mindst 8 uger. 27 patienter fuldførte studiet og 67 % udviste erytroid respons på EPO.

Der var også en signifikant forbedring af livskvalitet (QoL) i løbet af studiet med samme resultat for patienter, der fik transfusion, og de der ikke fik transfusion. Dette er det eneste identificerede RCT som inddrager QoL som effektparameter (*evidensen vurderes som moderat*)

Casadevall 2004 (6)

I dette studie blev patienterne fordelt på 2 arme 1) EPO (EPO-alfa) + G-CSF vs. understøttende behandling. Efter 12 uger fik de patienter, som udviste erytroid respons, EPO i yderligere 40 uger. Hvis behandlingssvigt modtog de G-CSF.

RADS baggrundsnotat vedr. Medicinsk Behandling af Anæmi / brug af Erythropoietin stimulerende lægemidler(ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser

40 % af de EPO behandlede patienter udviste erytroidt respons. Der sås ingen effekt på livskvalitet (*evidensen vurderes som moderat*).

Greenberg 2009 (7)

Dette studie, var et prospektivt randomiseret kontrolleret studie, som inkluderede 53 ptt med lav risiko MDS. I studiet fik patienterne EPO (EPO alfa) +/- G-CSF. Der var 36 % erytroidt responsrate i EPO gruppen mod kun 9.6 % i den gruppe som kun fik understøttende behandling (uden EPO). Patienterne blev fulgt i en median på 5,8 år for at afgøre langsigtet respons på behandlingen. Hos respondenter på EPO sås øget overlevelse i forhold til ikke - respondenter (5,5 vs. 2,3 år) og væsentligt forbedrede velvære, mindre træthed og generelt forbedret livskvalitet. Studiet understøtter sikkerheden ved brug af EPO til denne patientgruppe (*evidensen vurderes som moderat*)

Ferrini et al. 1998 (8)

Dette multicenter studie evaluerede effekten af EPO på hæmoglobin niveauet og behov for transfusion hos 87 lav risiko MDS. 44 ptt med lav risiko MDS fik EPO alfa (150 IU/kg/dag s.c i 8 uger) og 43 patienter fik placebo. 14 ud af 38 patienter, som kunne evalueres, responderede på EPO versus 4 ud af 37 på placebo. 50 % af MDS patienterne udviste et signifikant erytroidt respons i EPO gruppen vs. 6% i placebo gruppen ($p=0,0072$) (*evidensen vurderes moderat*)

Thompson et al. 2000 (10)

I dette studie med EPO (EPO alfa) + GM-CSF vs GM-CSF + placebo omfattende 44 lav risiko MDS ptt udviste 45 % signifikant erytroidt respons i EPO gruppen mod 1 % i kontrolgruppen (*evidensen vurderes som moderat*)

P₂ Myelofibrose

Der er kun få studier, omfattende meget få anæmiske Myelofibrose patienter, som beskriver effekten af EPO, der gives i samme dosis som ved MDS (12,13). RADS har derfor ikke mulighed for at udtale sig kvalificeret om effekt og bivirkninger i denne patientgruppe.

P₃ Myelomatose

I et enkelt RCT studie (14) beskrives effekten af EPO hos anæmiske Myelomatose patienter. EPO anvendes i samme dosering som ved MDS. Dette randomiserede studie omfattede i alt 117 anæmiske patienter med fremskreden Myelomatose. Patienterne blev randomiseret til enten EPO eller placebo. 67 % af patienterne i EPO gruppen udviste et signifikant erytroidt respons mod 27 % i placebogruppen ($p < 0.0001$). Livskvalitet forbedredes også signifikant i EPO gruppen i forhold til placebo-gruppen (*evidensen vurderes som moderat*)

6.2 Værdier og præferencer

- Alle behandlinger kan gives som hjemmebehandlinger, enten som selvinjektion efter oplæring eller ved assistance fra hjemmesygeplejerske.
- Da patienterne som hovedregel får høje doser på 300 µg/uge svarende til 60.000 IE/uge er det vigtigt, at der vælges injektionssprøjter med doser som kan tilpasses patientens situation og således, at patienten skal stikkes færrest mulig gange.

6.3 Compliance/convenience

For alle ESA præparaterne gælder det, at de kan gives både subkutant og intravenøst. Ambulante patienter, samt patienter som tager sin medicin hjemme, vil anvende subkutan administration. Doseringsintervallet og muligheden for subkutan administration er af stor betydning for patienterne, og subkutan injektion 1 gang ugentligt eller sjældnere er at foretrække. Eftersom hovedparten af patienterne skal have høje doser, tilstræbes så få injektioner som muligt, afpasset efter den enkelte patients situation.

Epoetin alfa-, beta- og zeta er relativt korttidsvirkende og skal gives mere end 1 gang ugentligt, mens det for darbepoetin alfa gælder, at dette præparat kan gives 1 gang ugentlig eller nogle gange hver 2.-4. uge.

Ambulante patienter får sprøjterne med ESA udleveret ved de ambulante kontroller, der kan forekomme med varierende interval. Derfor kan antallet af sprøjter, som skal opbevares på køl, være afgørende for valget af præparat. På grund af høje ugentlige doser vil antallet af sprøjter/injektioner per dag være afgørende.

For alle præparater gælder det uden forskel, at patienter, som skal tage deres injektioner selv hjemme, skal være oplært i injektionsteknik og bekendt med sprøjterne.

Delkonklusion:

- Af hensyn til patient compliance anbefaler RADS at prioritere præparater, som injiceres en gang om ugen eller sjældnere frem for præparater, som injiceres hyppigere.

6.4 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne ved behandling af patientpopulationen.

Pred behandling på en række punkter forskellige, bl.a. med hensyn til administrationsmåde (hyppighed) og opbevaring.

Administrationsmåden er for alle præparaterne injektion enten intravenøst eller subkutan.

Produktet gives ufortyndet, hvorfor der ikke er behov for i.v-vejledninger med hensyn til opblanding.

Præparaterne er markedsført som injektionsvæsker i forskellige styrker og dispenseringsformer (f.eks. forfyldte sprøjter og penne). Styrkeangivelsen er forskellig, idet nogle præparaters styrke er angivet i IU og andre i mikrogram. Styrkeangivelsen kan endvidere været opgivet i faktisk indhold i pen/sprøjte eller i en koncentration pr. ml efterfulgt af antal ml i pen/sprøjte.

RADS vurderer, at devicet (sprøjte/pen) ikke er afgørende overordnet set. Det kan være relevant for patienterne f.eks. ved selvadministration af lægemidlet subkutan, at der er adgang til flere forskellige prde overordnet se

Erythropoietin vil i nogle tilfælde ville skulle gives 2-3 pr. uge for at den ugentlige dosis skal kunne nås idet der gives maksimalt 20.000 IE per gang vil dette for en række patienter betyde flere sprøjter/injektioner over en uge.

Darbepoetin vil kunne gives selv i høje doser 1 gang ugentligt.

Patienterne vil få udleveret lægemidler ved kontroller. Der vil således være væsentlig forskel på hvor mange sprøjter patienten skal have med hjem til en given periode.

Samtlige præparater skal opbevares i køleskab ved 2-8°C. Holdbarheden er forskellig for præparaterne og varierer fra 24 måneder til 36 måneder. Der er også forskel på holdbarheden, når præparaterne er taget ud af køleskab dvs. når præparatet udsættes for temperaturer over 8°C. Sidstnævnte er især relevant i relation til patienter, der behandles i eget hjem, da lægemidlet skal transporteres hjem fra sygehuset.

Delkonklusion:

- RADS finder ingen forskel i lægemiddelhåndtering mellem produkterne men af hensyn til antallet af sprøjter som skal håndteres af patienten anbefaler RADS at prioritere præparater, som injiceres en gang om ugen eller sjældnere frem for præparater, som injiceres hyppigere.

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Fagudvalget konkluderer

RADS baggrundsnotat vedr. Medicinsk Behandling af Anæmi / brug af Erythropoietin stimulerende lægemidler(ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser

- ESA er en evidensbaseret og anbefalet behandling ved MDS, men i mindre grad dokumenteret ved Myelomatose og Myelofibrose.
- At de foreliggende ESA-præparater er ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger inden for de tre anførte hæmatologiske sygdomme, hvorfor patient compliance og patient ulemper er afgørende for valget af præparat.

RADS anbefaler

- ESA, som injiceres 1 gang ugentlig subkutant eller endnu sjældnere frem for ESA, der kræver hyppigere administration

ESA behandling

	Patienter med Myelodysplastiske Syndromer (MDS) Patienter med Myelofibrose Patienter med Myelomatose
Anbefales	darbepoetin alfa
Kan overvejes	erythropoietin alfa eller erythropoietin beta eller erythropoietin zeta
Kan ikke anbefales rutinemæssigt	
Kan ikke anbefales	

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen
Darbepoetin alfa	300 mcg/uge	Livslang	300 µg
Erythropoietin alfa, beta, zeta	20000 IE x 3 /uge	Livslang	60000IE

RADS har på basis af litteraturgennemgangen og den klinisk praksis anvendt en omregningsfaktor 200, hvilket betyder 1µg darbepoetin:200 IE epoetin.

RADS baggrundsnotat vedr. Medicinsk Behandling af Anæmi / brug af Erythropoietin stimulerende lægemidler(ESA)ved kroniske hæmatologiske lidelser

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når Fagudvalgets 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.

8 Kriterier for igangsætning af behandling

Kriterier for igangsætning af behandling vil være vedvarende transfusionsbehov. Individuelt vurderet ud fra anæmisymptomer (hjerterbanken, funktionsdyspnø, (hvp), svimmelhed) og når tiden er inde til at give transfusioner vedvarende iværksættes ESA behandling, typisk omkring Hb niveau 5,5

Behandling med ESA omfatter 3 terapeutiske faser:

- Lav dosis af EPO (30.000 IE/uge) /DA (150 µg/uge) alene i 8 uger – og ved mangelfuld effekt
- Høj dosis af EPO (60.000 IE/uge) /DA (300 µg/uge) alene i yderligere mindst 8 uger og ved mangelfuld effekt
- EPO/DA i høj dosis suppleret med G-CSF i yderligere 8 uger

9 Monitorering af effekten

Prædiktorer for effekt af ESA ved MDS er transfusionsbehov og s-EPO koncentration.

Transfusionsbehov	Point	s-EPO	Point
<2 SAGM/måned	0	<500 U/l	0
≥2 SAGM/måned	1	≥500 U/l	1

Forventet respons: 0 points: 74 %; 1 point: 23 %; 2 points: 7 % (9)

Hovedparten af den evidens, der haves på området er baseret på 3 doser/uge, men der er flere studier, hvor der anvendes 1-2 ugentlige doser og den kliniske erfaring er, at også denne dosering ofte har god effekt. Typisk indledende dosis er 30.000IE/uge /DA 150 µg/uge i 8 uger, herefter vil hovedparten af patienterne anvende en dosis på 60.000 IE/uge.

Responskriteriet er en signifikant nedsættelse af transfusionsbehovet. Det erytroide respons skal monitoreres nøje og efter 8 uger afgøres det, om der er indikation for at øge dosis, eller ophøre med behandlingen, hvis den skønnes utilstrækkelig. Tillæg af G-CSF til EPO kan overvejes ved utilstrækkeligt respons før ESA-behandling endeligt opgives.

Ved lavrisiko MDS er målet med EPO behandling at opnå transfusionsuafhængighed og 27 % forventes at respondere (3).

10 Kriterier for skift af behandling

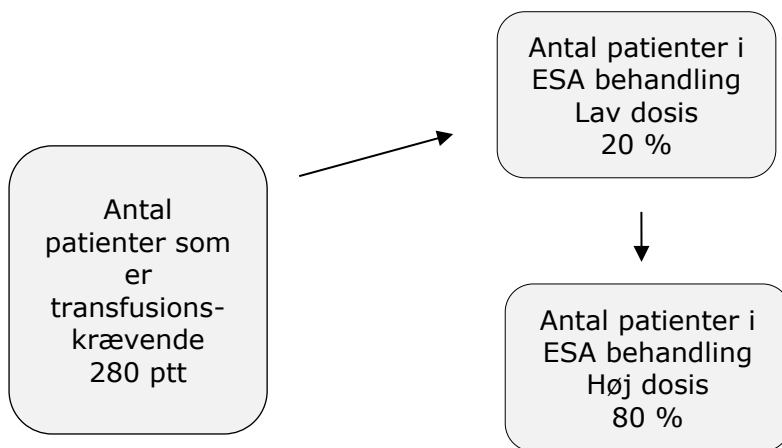
Da ESA præparaterne er veltolererede, er der ikke indikation for at skifte mellem præparaterne.

11 Kriterier for seponering af behandling

Behandling med ESA seponeres hvis p-hæmoglobin stiger til værdier over 8 mmol/l og kan genoptages ved fald til P-Hb <6,5 mmol/l.

Mangelfuld effekt efter mindst 8 ugers behandling og udeblevet effekt trods relevant dosisøgning af ESA i yderligere 8 uger fører til endegyldig seponering af behandlingen, hvis ej heller effekt ved tillæg af G- CSF.

12 Algoritme



13 Monitorering af lægemiddelforbruget

Vejledningen vil omfatte alle nye patienter, idet en omstilling vil kræve fornyet blodprøver for justering til rette dosis grundet en ikke entydig dosisomregning og for nogle patienter et eventuel skift af device. Derfor anbefaler RADS som udgangspunkt kun nye patienter omfattes af denne vejledning.

Fagudvalget vurderer at 80 % af de patienter som skal behandles med et ESA præparat kan behandles med de anbefalede præparater afhængig af hvilken gruppe (høj eller lav dosis) patienter tilhører.

Såfremt ændringer i præparat valg ønskes monitoreret vil dette kræve en særlig registrering på CPR nr. niveau.

14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Rads forventer at revidere baggrundsnotatet efter 3 år. Dvs. første gang i 2017. Eventuelt nye lægemidler eller nye indikationer vil blive inkluderet tidligere.

15 Bilag

Bilag 1: Litteratursøgning og resultat

Bilag 2: Oversigt over lægemidler og lægemiddelhåndtering (ESAs)

16. Referencer

(1) Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia.

Nordic MDS Group Issue 7, 6th update, 1st of February 2014

<http://nmds.org/Nordic-Care-Programme>

(2) NCCN guidelines. Version 2. 2015. Cancer- and chemotherapy-induced anemia.

<https://www.nccn.org/>

(3) Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G.

Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis.

Oncologist. 2007 Oct; 12(10):1264-73.

(4) Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S.

Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis.

Ann Hematol. 2008; 87(7):527-36

(5) Nilsson-Ehle H, Birgegård G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H et al.

Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa \pm filgrastim or erythrocyte transfusions.

Eur J Haematol. 2011; 87(3):244-52

(6) Casadevall N, Durieux P, Dubois S et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004; 104(2):321-7

(7) Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996).

Blood 2009; 114:2393-400

(8) Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes, Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, Barosi G, Guarnone R, Piva N, Musto P, Balleari E. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes.

Br J Haematol 1998; 103(4):1070-4

Br J Haematol 1998; 103(4):1070-4

(9) Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, et al. Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol. 2003; 120(6):1037-46

Br J Haematol. 2003; 120(6):1037-46

(10) Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS Study Group. Blood. 2000; 95(4):1175-9

Blood. 2000; 95(4):1175-9

RADS baggrundsnotat vedr. Medicinsk Behandling af Anæmi / brug af Erythropoietin stimulerende lægemidler(ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser

- (11)** Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndrome: hematopoietic growth factors erythropoietins and thrombopoietins 2012; Semin Hematol. 49(4):295-303.
- (12)**. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. Acta Haematol. 2007; 117 (3):156-61.
- (13)**. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol. 2004 Nov; 127(4):399-403.14)
- (14)** Osterborg A, Brandberg Y, Molestova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M et al (Epoetin Beta Hematology Study Group). Randomized, double -blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. J Clin. Oncol. 2002; 20(10): 2486-94
- (14)** Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, et al. High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase II study by the GFM. Ann Hematol. 2013; 92(5):621-31
- (15)** Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. Br J Haematol. 2006; 133(5):513-9
- (16)** Godkendte og opdaterede produktresuméer fra henholdsvis www.produktresumé.dk eller <http://www.ema.europa.eu>

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>Formand Birgitte Bang Pedersen, overlæge, PhD, Region Nordjylland Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab Overlæge PhD Ida Nørager Tietze, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge Gudrun Kjær Steffensen, Region Syddanmark Specialeansvarlig overlæge Niels Løkkegaard, Region Sjælland (udtrådt af fagudvalget 15/1 2015) Specialansvarlig overlæge, Dr.med, MHM, Lisbet Brandi, Region Hovedstaden Overlæge, PhD, Thomas Elung Jensen, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Ledende overlæge Svend Erik Stentebjerg, Region Nordjylland Overlæge, PhD, Jørn Starklint, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge, PhD Hanne Vestergaard, Region Syddanmark Overlæge Klas Raaschou-Jensen, Region Sjælland Overlæge, dr. med Ove Juul Nielsen, Region Hovedstaden Farmaceut Allan Mikael Schrøder, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
<p>Faglig ansvarlig arbejdsgruppe</p>	<p>Overlæge dr. med Ove Juul Nielsen, Region Hovedstaden Ledende overlæge Svend Erik Stentebjerg, Region Nordjylland Overlæge, PhD Jørn Starklint, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge PhD Hanne Vestergaard, Region Syddanmark Overlæge Klas Raaschou-Jensen, Region Sjælland Farmaceut Allan Mikael Schrøder, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	19. januar 2015	

Litteratursøgning og resultat – bilag 1

Erythropoietin and MDS and myelodysplastic syndrome treatment

Search (((myelodysplastic syndrome treatment) OR "mds")) AND "Erythropoietin/therapeutic use"[Mesh]

Filters: **Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31**

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

(65 refs) RC 11

Multiple myeloma treatment and Erythropoietin

Search ((Multiple Myeloma) AND "Erythropoietin/therapeutic use"[Mesh]) AND treatment

Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

(12 refs) – RCT 4

Erythropoietin and chronic myelomonocytic leukemia treatment

Flere søgestrengte blev afprøvet:

1. Search (((("Leukemia, Myelomonocytic, Chronic"[Mesh]) OR "leukemia, myelomonocytic, chronic")) AND "Erythropoietin/therapeutic use"[Mesh]) AND treatment
Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31
(0 refs)
2. Search (((("Leukemia, Myelomonocytic, Chronic"[Mesh]) OR "leukemia, myelomonocytic, chronic")) AND treatment)) AND "erythropoietin"
Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31
(1 ref) RCT 0
3. Search (((("Leukemia, Myelomonocytic, Chronic"[Mesh]) OR "leukemia, myelomonocytic, chronic")) AND "Erythropoietin/therapeutic use"[Mesh])
Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31
(0 refs)
4. Search (((("Leukemia, Myelomonocytic, Chronic"[Mesh]) OR "leukemia, myelomonocytic, chronic")) AND "erythropoietin")
Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31
(1 ref) – RCT 0

Myelomatose

PICO 3 population med **Myelomatose** og I1-4

Search ("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND (((((((((((("erythropoietin alfa" OR "erythropoietin alpha")))) OR "epoetin alfa"[Supplementary Concept]) OR "retacrit")) OR (((("epoetin beta"[Supplementary Concept]) OR "erythropoietin beta")) OR "neorecormon")) OR (((("darbepoetin alfa" OR "darbepoetin alpha")) OR "aranesp")) OR (("methoxy polyethylene glycol epoetin beta") OR Micera[Title/Abstract])))

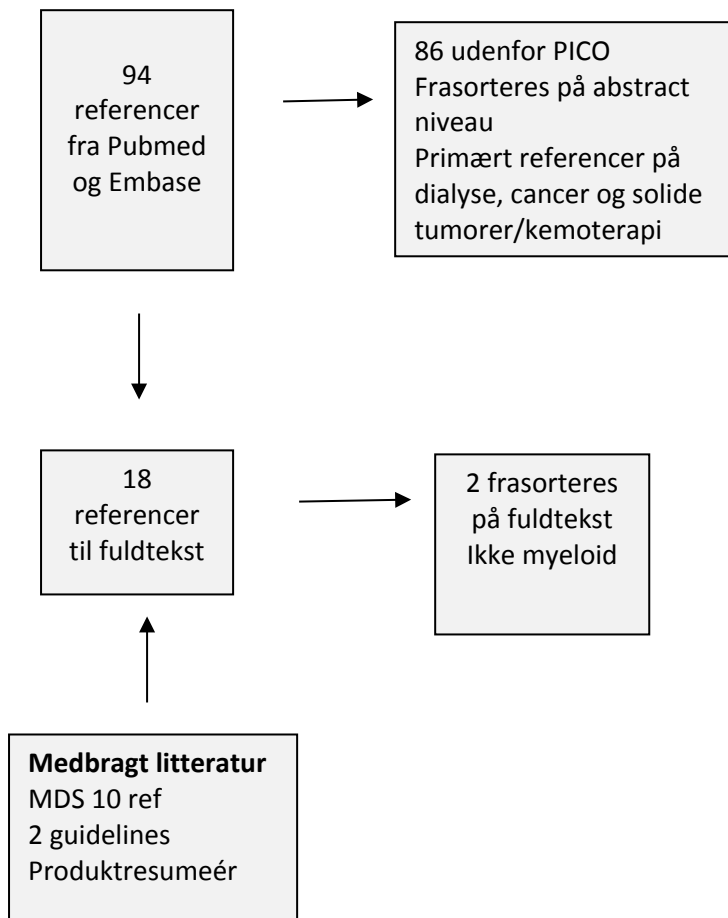
RADS BGN Brug af Erythropoietin stimulerende lægemidler (ESA) ved kronisk hæmatologiske lidelser – bilag 1

Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2014/12/31

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

(12 refs) RCT 3 refs

Der blev totalt i søgning fundet 5 referencer som fandtes relevant for området og fagudvalget har derfor suppleret med litteratur af ældre dato samt gældende guidelines på området.



BILAG 2 - BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI

Lægemidlerne

Der er lægemiddelgruppen:

- Erythropoietiske vækstfaktorer (ATC-kode B03X)

Erythropoietiske vækstfaktorer (ATC-kode B03X):

Gruppen omfatter følgende lægemidler markedsført i Danmark:

- Aranesp
- Eprex
- NeoRecormon
- Retacrit

Præparaterne er markedsført som injektionsvæsker i forskellige styrker og dispenseringsformer (f.eks. forfyldte sprøjter og penne). Styrkeangivelsen er forskellig, idet nogle præparater er styrke angivet i IU og andre i mikrogram. Styrkeangivelsen kan endvidere været opgivet i faktisk indhold i pen/sprøjte eller i en koncentration pr. ml efterfulgt af antal ml i pen/sprøjte.

Fagudvalget vurderer, at device (sprøjte/pen) overordnet ikke er afgørende. Det kan være relevant til nogle patienter f.eks. ved selvadministration af lægemidlet, at der er adgang til flere forskellige device.

Den kliniske betydning af en eventuel over- eller underdosering kan være ganske betydende. De enkelte præparater forefindes alle i mange forskellige doser i forfyldte sprøjter eller penne, og emballeret i forskellige farver svarende hertil, hvilket reducerer forvekslingsrisici.

Administrationsmåden er for alle præparaterne injektion enten intravenøst eller subkutan. Der er derfor ikke behov for iv-vejledninger med hensyn til opblanding.

Doseringsintervallet vurderes at have afgørende betydning for om patienten er ambulant (hæmatologiske eller nefrologiske patienter), PD eller HD og HHD patient.

Bilag 2 - Oversigt over lægemidler: Baggrundsnotat vedr. Medicinsk behandling af anæmi –brug af erythropoietin stimulerende lægemidler ved kroniske hæmatologiske lidelser

BILAG 2 - BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI

Holdbarhed og opbevaring:

Alle præparaterne skal opbevares i køleskab ved 2-8°C. Holdbarheden er forskellig for præparaterne og varierer fra 24 måneder til 36 måneder. Der er også forskel på holdbarheden, når præparaterne er taget ud af køleskab dvs. når præparatet udsættes for temperaturer over 8°C. Sidstnævnte er især relevant i relation til patienter, der behandles i eget hjem og for hvem det gælder, at lægemidlet udleveres vederlagsfrit til særlige ikke-indlagte patienter, der er i fortsat sygehusbehandling (2).

Den relativt ringe holdbarhed ved temperaturer over 8°C gør det nødvendigt, at patienten transporterer lægemidlerne efter udleveringen på sygehusafdelingen på køl. Det betyder, at sygehusafdelingen skal udlevere lægemidler i en køletaske.

Præparat	Indholdsstof	Farmakodynamisk virkning	Indikation	Dispenseringsform	Holdbarhed ved temperaturer over 8°C opbevaring, lægemiddel håndtering og administration
Aranesp B03XA02	darbepoetin alfa	Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO	Symptomatisk behandling af anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn fra 11 år Symptomatisk anæmi hos voksne kræftpatienter, som er i kemoterapi mod ikke-myeloid malignitet.	<i>Injektionsvæske, opløsning</i> i fyldte injektionssprøjter. 1 injektionssprøjte indeholder 10 mikrogram, 20 mikrogram, 30 mikrogram, 40 mikrogram, 50 mikrogram, 60 mikrogram, 80 mikrogram, 100 mikrogram, 130 mikrogram, 150 mikrogram, 300 mikrogram eller 500 mikrogram darbepoetin alfa	Ved ambulant brug tillades det, at Aranesp fjernes én gang fra opbevaring i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten/injektionspenne tages ud af køleskabet og har opnået stuetemperatur (op til 25°C), skal det anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes. Holdbarhed 2 år (2-8°C) Beskyttet mod lys Kan administreres subkutant og intravenøst 1x uge, 1x hver

Bilag 2 - Oversigt over lægemidler: Baggrundsnotat vedr. Medicinsk behandling af anæmi –brug af erythropoietin stimulerende lægemidler ved kroniske hæmatologiske lidelser

BILAG 2 - BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI

				<i>injektionsvæske, opløsning</i> i fyldte penne (SureClick). 1 fyldt pen indeholder 150 mikrogram, 300 mikrogram eller 500 mikrogram darbepoetin alfa.	anden uge For pt. ej i dialyse: 1x månedligt
Eporex B03XA01	Epoetin alfa	Rekombinant humant EPO (epoetin alfa), har en sekvens på 165 aminosyrer, der er identisk med sekvensen for EPO i human urin. blev observeret ligheder mellem retikulocytdannelsen i de to regimer.	Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt: hos voksne og børn i alderen 1-18 år i hæmodialyse og voksne patienter i peritonealdialyse. Voksne, der får kemoterapi for solide tumorer, malignt lymfom eller multiple myelomer samt ved risiko for transfusion	<i>Injektionsvæske, opløsning</i> . 1 ml indeholder 4.000 IE (svarende til 33,6 mikrogram) eller 10.000 IE (svarende til 84,0 mikrogram) epoetin alfa <i>injektionsvæske, opløsning i injektionssprøjte</i> . 1 injektionssprøjte indeholder 40.000 IE (svarende til 336 mikrogram) epoetin alfa.	Ved ambulant behandling kan patienten tage Eprex ud af køleskabet, og opbevare det under 25°C i en enkelt periode af op til 3 dage Holdbarhed 3 år (2-8°C) Beskyttet mod lys Må ikke nedfryses eller omrystet
NeoRecormon B03AX01	Epoetin beta	Epoetin beta er identisk i dets aminosyre- og kulhydratsammensætning med erythropoietin, som er isoleret fra urinen hos patienter med blodmangel.	Behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt (CRF) hos voksne og pædiatriske patienter. Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med non-myeloide maligne sygdomme, der behandles med kemoterapi.	<i>Injektionsvæske, opløsning</i> i injektionssprøjte. 1 injektionssprøjte indeholder 2.000 IE, 3.000 IE, 4.000 IE, 5.000 IE, 6.000 IE, 10.000 IE eller 30.000 IE (svarende til henholdsvis 16,6 mikrogram, 24,9 mikrogram, 33,2 mikrogram, 41,5	Med henblik på ambulant anvendelse kan patienten tage det ikke rekonstituerede lægemiddel ud af køleskab og opbevare det ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på højst 5 dage. Opbevaring af den rekonstituerede opløsning uden for køleskabet bør begrænses til den tid, der er nødvendig for at forberede injektionen

Bilag 2 - Oversigt over lægemidler: Baggrundsnotat vedr. Medicinsk behandling af anæmi –brug af erythropoietin stimulerende lægemidler ved kroniske hæmatologiske lidelser

BILAG 2 - BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI

				<p>mikrogram, 49,8 mikrogram, 83 mikrogram og 250 mikrogram) epoetin beta.</p>	<p>(Flerdosis).</p> <p>Med henblik på ambulant anvendelse kan patienten tage præparatet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 3 dage (Fylt injektionssprøjte)</p> <p>Holdbarhed 3 år opbevaret beskyttet mod lys</p> <p>Kan administreres subkutant og intravenøst</p>
Retacrit B03AX01	Epoetin zeta	<p>Erythropoietin er et glykoprotein, der som mitosestimulerende faktor og differentierende hormon stimulerer dannelsen af erythrocytter ved at stimulere forstadier i knoglemarven. Epoetin zeta er med hensyn til aminosyresekvens og kulhydratsammensætning identisk med endogent humant erythropoietin, som er isoleret fra urin fra anæmipatienter.</p>	<p>Behandling af symptomatisk anæmi forbundet med kronisk nyreinsufficiens hos voksne og pædiatriske patienter</p> <p>Behandling af anæmi associeret med kronisk nyresvigt hos voksne og pædiatriske patienter i hæmodialyse og voksne patienter i peritonealdialyse</p> <p>Behandling af alvorlig anæmi af renal oprindelse ledsaget af kliniske symptomer hos voksne patienter med renal insufficiens, som endnu ikke er i dialyse</p> <p>Behandling af anæmi og</p>	<p><i>Injektionsvæske, opløsning i injektionssprøjte.</i> 1 ml indeholder 3.333 IE, 10.000 IE eller 40.000 IE epoetin zeta svarende til 4.000 IE (6 eng.sp. a 0,4 ml), 5.000 IE (6 eng.sp. a 0,5 ml), 6.000 IE (6 eng.sp. a 0,6 ml), 8.000 IE (6 eng.sp. a 0,8 ml), 1.000 IE (6 eng. sp. a 0,3 ml), 2.000 IE (6 eng.sp. a 0,6 ml), 3.000 IE (6 eng.sp. a 0,9 ml), 20.000 IE (1 eng.sp. a 0,5ml), 30.000 IE (1 eng.sp. a 0,75ml), 40.000 IE (1 eng.sp. a 1 ml) og 10.000 IE (6 eng.sp. a 1 ml)</p>	<p>Med henblik på ambulant anvendelse kan patienten tage præparatet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (op til 25°C) i en enkelt periode på op til 3 dage.</p> <p>Holdbarhed 30 mdr opbevares beskyttet mod lys. Må ikke fryses.</p> <p>Kan administreres subkutant og intravenøst</p> <p>Hos voksne patienter der IKKE er i dialyse og som får subkutan administration kan det gives en gang om ugen eller en gang hver 2. uge.</p>

Bilag 2 - Oversigt over lægemidler: Baggrundsnotat vedr. Medicinsk behandling af anæmi –brug af erythropoietin stimulerende lægemidler ved kroniske hæmatologiske lidelser

BILAG 2 - BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI

			reduktion af transfusionsbehov hos voksne patienter i kemoterapi for massive tumorer, malignt lymfom eller multipelt myelom og med risiko ved transfusion vurderet ud fra patientens		
--	--	--	--	--	--

1. Pro.medicin.dk
2. Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling, listen har virkning fra den 14. juli 2014
3. EMA produktresumé: Aranesp injektionsvæske, opløsning senest opdateret 31-7-2014
4. Sundhedsstyrelsens produktresumé: Eprex, injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte 2. okt. 2012
5. EMA produktresumé: NeoRecormon, senest opdateret 28-3-2014
6. EMA produktresumé: Retacrit, injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte senest opdateret 12-9-2013