

Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

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	Fagudvalg for Medicinsk Behandling af Kronisk Myeloid Leukæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	Oktober 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 220948 Offentliggjort: Okt. 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	4
6 Metode	6
7 Effekt og bivirkninger	8
8 Adherence	18
9 Håndtering af lægemidlerne	18
10 Værdier og præferencer.....	19
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	19
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	21
13 Kriterier for igangsætning af behandling	21
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	21
15 Kriterier for skift af behandling	21
16 Kriterier for seponering af behandling.....	23
17 Algoritme.....	24
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	25
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	25
20 Referencer	26
21 Fagudvalgets sammensætning.....	31
22 Ændringslog	31
23 Bilagsoversigt.....	31
Bilag 1 - Litteraturoverblik og søgestrang	32
Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål og bivirkninger	33
Bilag 3 - Evidensvurderinger	38
Bilag 4 - Patientsikkerhed og lægemiddelhåndtering	42

1 Formål

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

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

RADS konkluderer

- At dasatinib 100 mg x 1 dagligt, imatinib 400 mg x 1 dagligt eller nilotinib 300 mg x 2 dagligt alle er egnede som 1. linje 1. valgs-behandling af voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase og uden væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjerterinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlelig diabetes).
- At imatinib 400 mg x 1 dagligt anbefales som 1. linje 1. valgs-behandling af voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase med væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjerterinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlelig diabetes).
- Den valgte 1. linje 1. valgs-behandling gives kontinuerligt, indtil én af følgende situationer foreligger:
 1. Der foreligger intolerance
 2. Behandlingsresultatet svarer ikke til veldefinerede krav for respons i relation til behandlingsvarighed
 3. Tidligere opnået remission mistes.
- Der kan ikke gives faste retningslinjer for valg af 2. linje-behandling, da 2. linje-behandlingerne ikke er undersøgt systematisk.
- Der er endnu ikke basis for fastlæggelse af regler for seponering af TKI. Nogle patienter kan dog have et stærkt ønske herom, f.eks. på grund af bivirkninger eller ønske om graviditet. Seponering af TKI skønnes at være en sikker procedure, forudsat patienterne opfylder de kriterier, der var inklusionskriterier i EURO-SKI undersøgelsen [46], og forudsat der udføres en ekstraordinært hyppig kontrol af fortsat effekt hos de pågældende efter samme skabelon som i nævnte undersøgelse. Opmærksomheden henledes på, at den optimale behandlingsvarighed inden seponering ikke kendes, og at der ikke foreligger et populationsbaseret skøn over antallet af stop-kandidater.
- Allerede iværksatte velfungerende behandlinger bør ikke ændres.

3 Forkortelser

alloKMT	Allogen knoglemarvstransplantation
AP	Accelerationsfase
BC	Blastkrise
CML	Kronisk Myeloid Leukæmi
CV	Kardiovaskulær
CCyR	Komplet Cytogenetisk Respons
cCCR	Bekræftet Complet Cytogenetisk Respons
EHA	European Hematology Association

RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration (US)
INF	Interferon
KOL	Kronisk Obstruktiv Lungelidelse
MR3	Major Molecular Response
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall Survival (total overlevelse)
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
SPC	Produktresumé (godkendt)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitorer
VAE	Vaskulær Adverse Event
QT	Tiden fra starten af Q-takken til slutningen på T-takken

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Kronisk myeloid leukæmi (CML) var tidligere en meget alvorlig sygdom med en middel overlevelse på kun ca. fire år [1,2], undtagen for de få patienter, der kunne knoglemarvstransplanteres. Gennem de seneste 16 år har patienter med CML kunnet behandles med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI), hvilket for langt de flestes vedkommende har været effektivt og skånsomt. Bortset fra daglig medicinindtagelse og ambulante kontrolbesøg med blodprøver nogle få gange om året fører patienterne et næsten normalt liv. Nogle patienter har ikke bivirkninger, mens andre har bivirkninger i moderat omfang. Således oplever patienterne en god eller acceptabel livskvalitet.

Man antager, at langt de fleste patienter er nødt til at være i medicinsk behandling altid. Behandlingen kan i enkelte tilfælde seponeres, men de foreliggende studier af seponering er ikke populationsbaserede, og de optimale seponeringsomstændigheder kendes ikke. Der vil i mange år fremover være en tilvækst i antallet af kronisk behandlingskrævende patienter med denne sygdom.

Det store gennembrud i behandlingen skete med stoffet imatinib, der blev registreret i Danmark i 2001. Til gavn for patienter, hos hvem effekten ikke er tilfredsstillende, eller hvor bivirkningerne er uacceptable, er der udviklet andengenerations medicin i samme klasse, dasatinib og nilotinib, som blev registreret i hhv. 2005 og 2006, og bosutinib og ponatinib, som blev registreret i hhv. 2012 og 2014.

Dasatinib og nilotinib er blevet sammenlignet med imatinib med henblik på anvendelighed som 1. linje-behandling.

Bosutinib er blevet sammenlignet med imatinib med henblik på anvendelighed som 1. linje-behandling, men har endnu ikke registreret indikation til 1. linje-behandling. Ponatinib er kun registreret til 2. linje-behandling.

Nomenklatur: Sygdommen er næsten altid ved sin debut i *kronisk fase*, hvilket er en stabil sygdomsperiode, hvor blodtallene kan kontrolleres inden for normalområdet på cytoreduktiv behandling. Uden effektiv behandling indtræder efter en kortere årrække *progression* til *blastkrise (BC)*, eventuelt med en kortere forudgående *accelerationsfase (AP)*. Progression er en meget alvorlig klinisk begivenhed, selv med moderne behandlingsmuligheder, idet den leukæmi-relaterede dødelighed inden for et år er over 50 % [4].

Effekten af kræftbehandling vurderes ofte ved *overlevelse*, enten total (*overall survival*) eller uden kliniske alvorlige begivenheder (*event free survival*). Ved dødsfald er det relevant at skelne mellem dødsfald relateret til den maligne sygdom versus dødsfald uden relation hertil. Ved CML er overlevelsen så høj, at man lige som ved andre kroniske sygdomme må støtte prognoseestimer til prognostiske betydende biologiske variable, *surrogatmarkører*.

RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

Effekten af TKI vurderes på tre niveauer:

- *Hæmatologisk remission*
- *Cytogenetisk remission*
- *Molekylær remission (vurderes på forskellige niveauer, markeret ved en numerisk værdi)*

De to sidstnævnte surrogatmarkører er specifikt udviklet netop til denne sygdom. Vores viden om de tre effektmåls betydning for prognosen er fortsat under udvikling. Patienter kan ikke selv registrere cytogenetisk og molekylærbiologisk remission.

Som tiden er gået, har molekylærbiologisk remission taget tæten som det effektparameter, der vurderes, begrundet i logistiske årsager (færre knoglemarvsprøver, højere succesrater med henblik på opnået resultat).

Klinisk praksis i CML har indtil nu været styret af rekommandationer fra nationale eller internationale eksperter (ELN og NCCN), som dels har udstedt anbefaling for 1. linje 1. valg, dels givet anbefaling af skift til 2. valg eller højere linjer.

På baggrund af hvorledes linjer anvendes i dansk klinisk praksis, vil der i baggrundsnotatet nomenklaturmæssigt anvendes 1. linje om enhver TKI-behandling, som bruges, indtil der opstår resistens/behandlingssvigt. Det vil sige, at patienter, der ikke har resistens/behandlingssvigt, men som oplever intolerance i en sådan grad, at behandling må skiftes, vil blive skiftet fra 1. linje 1. valg til 1. linje 2. valg.

Ved resistens/behandlingssvigt vil man gå over til 2. linje-behandling og muligvis højere linjer. Skift ved resistens/behandlingssvigt eller intolerance sker under hensyntagen til det tidligere anvendte lægemiddel samt patientens komorbiditet og forventninger til adherence (compliance) i relation til det enkelte TKI.

4.2 Patientgrundlag

CML er en sjælden sygdom. Der opstår i Danmark ca. 1 nyt tilfælde per 100.000 eller 60 nye tilfælde hvert år [1]. Debutalderen i de nordiske lande er i gennemsnit 65 år [2], og den typiske patient er således lidt mere end midaldrende, men i øvrigt rask og med mange års forventet restlevetid. Sygdommen er ekstremt sjælden hos børn (1–2 om året i Danmark). Der findes ikke præcise opgørelser over antallet af aktuelle patienter (prævalens), men man må antage, at der gennem de sidste 15 år er akkumuleret mange, idet den leukæmi-relaterede 5-års dødelighed har været under 10 % og samlet dødelighed mindre end 20 % i de tidligste kohorter af TKI-behandlede patienter [2,5–7]. Estimer fra USA tyder på mere end en fordobling af prævalensen de seneste 10 år og yderligere mere end en fordobling af den nuværende prævalens indtil et forventet plateau i ca. 2050 [8]. Et dansk estimat på disse præmisser vil være, at der aktuelt i Danmark lever 660 CML-patienter.

I princippet skal alle nydiagnosticerede patienter med CML behandles med TKI vedvarende. Af medicinske årsager vil der *a priori* være et fåtal, hvor man vil finde relativ kontraindikation mod ét af stofferne eller vægtige årsager til modificeret dosering. Patienter, der aktuelt er i effektiv og veltolereret behandling med et givet stof, bør forblive i behandling hermed. Behandlingsvejledningen omfatter derfor kun nydiagnosticerede patienter.

5 Lægemidler

Der er registreret fem lægemidler mod CML: Førstegenerationsstoffet imatinib og andengenerationsstofferne dasatinib, nilotinib og bosutinib samt tredjegenerationsstoffet ponatinib.

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler i alfabetisk orden:

Tabel 1 angiver de lægemidler, som er omtalt i Baggrundsnotatet

Generisk stof	ATC kode	Indikation jvf. EMA godkendt SPC
Bosutinib	L01XE14	Er indiceret til behandling af voksne patienter med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloid leukæmi (Ph+ CML) i kronisk fase (CP), accelereret fase (AP) eller blastkrise (BC). Anvendes hos patienter, som tidligere er behandlet med en eller flere tyrosinkinasehæmmere, og hvor behandling med imatinib, nilotinib eller dasatinib ikke er egnet.
Dasatinib	L01XE06	Er indiceret til behandling af voksne patienter med: nydiagnosticeret Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase. Kronisk, accelereret fase eller blastkrise CML, som er resistent eller intolerant over for tidligere behandling, inklusive imatinib. Ph+ akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og CML i lymfoid blastkrise med resistens eller intolerance over for tidligere behandling.
Imatinib	L01XE01	Er indiceret til behandling af voksne og børn med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom (ber-abl) positiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML), for hvilke knoglemarvs-transplantation ikke anses for førstevalgsbehandling. Voksne og børn med Ph+ CML i kronisk fase efter manglende effekt af alfa-interferonbehandling, eller i accelereret fase eller blastkrise. Voksne og børn med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastær leukæmi (pH+ ALL) med tilbagefald eller refraktær sygdom som monoterapi. Voksne patienter med myelodysplastisk syndrom/myelo-proliferative sygdomme (MDS/MPD), som er forbundet med platelet-derived growth factor receptor-omlejring (PDGFR-omlejring). Voksne patienter med refraktært hypereosinofil syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukæmi (CEL) uden FIP1L1-PDGFRa-omlejring.
Nilotinib	L01XE08	Er indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase.
Ponatinib	L01XE24	Kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase, accelereret fase eller blastær fase, der er resistent over for dasatinib eller nilotinib, der er intolerant over for dasatinib eller nilotinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant, eller som har T3 15I-mutationen. Philadelphia-kromosompositiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL), der er resistent over for dasatinib, der er intolerant over for dasatinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant, eller som har T315I-mutationen.

*Der ses forskelle i de godkendte indikationer, hvilket kan tilskrives den omstændighed, at SPC'erne er godkendt på forskellige tidspunkter i TKI'ernes udvikling.

6 Metode

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

6.1 Kliniske spørgsmål

- Er der klinisk relevante forskelle på effekt (overlevelse, progression til AP/BC samt sygdomsmængden) og bivirkninger for imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib og ponatinib som 1. linje 1. valg hos voksne CML-patienter i kronisk fase?

Derudover ønsker fagudvalget belyst:

- Inducerer den nye generation af tyrosinkinaseinhibitorer (dasatinib, nilotinib, bosutinib og ponatinib) en højere risiko for kardiovaskulære hændelser end imatinib hos patienter med kronisk myeloid leukæmi?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

P1: Voksne ≥ 18 mandlige og kvindelige behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase uden væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjertheinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandelbar diabetes) (1. linje 1. valg)

P2: Voksne ≥ 18 mandlige og kvindelige behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase med væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjertheinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandelbar diabetes) (1. linje 1. valg)

Interventioner

P1: I₁, I₂ og I₃, I₄ og I₅,

P2: I₁, I₂ og I₃, I₄ og I₅,

- I₁: Tablet dasatinib 100 mg, 1 gang daglig
- I₂: Tablet imatinib, 400 mg, 1 gang daglig
- I₃: Kapsel nilotinib, 300 mg, 2 gange daglig

De to interventioner

- I₄: Tablet bosutinib 500 mg, 1 gang daglig
- I₅: Tablet ponatinib 45 mg, 1 gang daglig

Har for nærværende kun indikation til 2. linje-behandling ved utilstrækkelig effekt, resistens eller intolerance ved en eller flere af ovennævnte TKI'er.

Komparatorer

- C₁: dasatinib, imatinib, nilotinib, bosutinib og ponatinib sammenlignes indbyrdes
- C₂: dasatinib, imatinib, nilotinib, bosutinib og ponatinib sammenlignes indbyrdes

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O1: **Kvantitativ respons** (cytogenetisk respons (CCyR efter 12 mdr.), molekylært respons (Major-BCR-ABL-transkript $\leq 0,1$ % = MR3 efter 12 mdr.)) [kritisk]
- O2: **Dødelighed** (total ved 12 mdr. og seneste opfølgingsår samt leukæmi-relateret død 12 mdr. og seneste opfølgingsår) [kritisk]
- O3: **Progression til AP/BC** ved 12 mdr. og seneste opfølgingsår [kritisk]
- O4: **Toksicitet** (inkl. kardiovaskulære hændelser (AE)) [vigtigt]

Valget af 2. linje-behandling vil være stærkt individuelt, og generelle regler er ikke hensigtsmæssige. Valget af lægemiddel kan afhænge af bivirkningsprofilen eller af resistens som følge af mutationer samt andre sygdomme.

Bosutinib (I₄) kan anvendes som 1. linje 2. valg, 2. linje-behandling eller højere, når imatinib, nilotinib eller dasatinib ikke er hensigtsmæssige valg (godkendt indikation).

Ponatinib (I₅) kan anvendes som 2. linje-behandling, når bosutinib, dasatinib, imatinib eller nilotinib ikke er hensigtsmæssige valg (godkendt indikation). Som klinikken er i dag, med få specielle undtagelser, er ponatinib en 3. linje-behandling og vil ikke blive omtalt yderligere i dette baggrundsnotat.

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

På baggrund af ovennævnte PICOer er der foretaget en systematisk litteratursøgning i PubMed 29/11 2015 (bilag 1 - Litteraturflow og søgestreng).

Der søges på to tidsperioder, fra 2009-2015 og fra 2012-2015, for at sikre tilgængeligheden af publiceret litteratur.

Princippet i søgestrengen er at identificere CML, kronisk fase, 1. linje og 2. linje-behandling og derefter indskrænke søgningen til randomiserede kliniske studier og systematiske metaanalyser og reviews, men udtrykkelig at udelade abstracts, editorials, observationelle studier og kasuistikker.

Enkelte studier er kun udgivet som abstract ved ASH 2014 samt ASH 2016, men har dannet baggrund for ændringer i de gældende nationale produktresuméer og er derfor taget med.

RADS tager i dette baggrundsnotat udgangspunkt i søgningen 2012-2015. Den anførte søgning medfører 90 hits, som er gennemgået (se bilag 1 - Litteraturflow og søgestreng).

Det viser sig, at der i materialet trods indeksering er referencer, som er uden relevans. Der er yderligere under arbejdet medtaget 16 referencer, heraf 1 meta-analyse samt en retrospektiv kohorteundersøgelse baseret på registerdata, som er fremkommet ved håndsøgning.

Derudover er 19 referencer medtaget fra tidligere søgning.

RADS har gennemgået det samlede søgeresultatet og mener, at nettoresultatet er retvisende.

7 Effekt og bivirkninger

I det følgende gennemgår RADS resultaterne af sammenligningerne:

- Dasatinib 100 mg x 1 vs. imatinib 400 mg x 1
- Nilotinib 300 mg x 2 vs. imatinib 400 mg x 1
- Nilotinib 400 mg x 2 vs. imatinib 400 mg x 1
- Bosutinib 500 mg x 1 vs. imatinib 400 mg x 1

For hver sammenligning beskriver RADS resultaterne vedrørende de valgte effektmål.

Studiekarakteristika

De randomiserede studier af CML indskrænker sig til 1. linje 1. valg. Tilgængelige studier af højere linjer er enkeltarmsstudier. Der er evidens for, at alle tyrosinkinaseinhibitorer er sammenlignet med imatinib fra randomiserede studier. Som det er tilfældet for næsten al onkologisk medicinsk litteratur, er der ikke foretaget placebo-kontrollerede undersøgelser, væsentligst af etiske årsager. Der er heller ikke foretaget blinde undersøgelser. Blinding ville på grund af bivirkningsprofiler og forskelle i administration være illusorisk.

Den anvendte søgestreng findes i bilag 1 - Litteraturløb og søgestreng. I alt er 12 randomiserede kontrollerede studier medtaget [9,10,11,12,13,14,15-17,18,19,20]. De sammenligner alle et nyere TKI (dasatinib, nilotinib, bosutinib) mod imatinib i 1. linje. Der forefindes ikke randomiserede kontrollerede studier, der sammenligner dasatinib, nilotinib, bosutinib eller ponatinib indbyrdes.

Der anvendes både traditionelle effektmål i form af overlevelsesstatistik og surrogatmarkører af forskellig type. Valget af primært endepunkt, cytogenetisk remission efter ét år, er et traditionelt valg af en surrogatmarkør med dokumenteret prognostisk betydning for progression og overlevelse. [5,6,21]. Dog ses i flere studier også et valg af major molekulær respons efter ét år som primært endepunkt. Der er fortsat debat om, hvilken er den bedste surrogatmarkør for overlevelse [22]. I BELA-studiet [13] er CCyR det primære endepunkt, og der har været lokale problematikker omkring håndteringen af cytogenetik.

Det er generelt for alle studier, at der har været relativt snævre in- og eksklusionskriterier, idet den ældre population samt patienter med komorbiditet (hepatitis, renal samt med præeksisterende kardial eller vaskulær sygdom) er ekskluderet. Dette kan have en negativ indflydelse på resultaternes overførbare til daglig klinisk praksis. Håndtering af frafald i studierne er ikke ensartet håndteret.

I de randomiserede studier har man ikke udøvet kontrolarmen (imatinib) i henhold til rekommandationen. Til gengæld gælder for alle randomiserede studier, at der er et mindre veldefineret frafald, som med stor sandsynlighed er begrundet i de behandlende lægers tilbøjelighed til at følge rekommandationen fremfor at lade patienten fortsætte til hæmatologisk recidiv [28].

Ponatinib er blevet undersøgt i frontline behandling til nydiagnosticerede CML-patienter i kronisk fase i et fase 3 studie med N=307 og med 1:1 randomisering [23]. Primære outcome var MMR efter 12 mdr., og der var planlagt opfølgningsperiode på hhv. 5 år for MMR og CCyR og 8 år for overall survival.

Studiet lukkede ned på grund af høje rater af større arterielle trombotiske hændelser (7 % i ponatinib-armen vs. 1 % i imatinib-armen). Data forligger kun som abstract [23], og gennemgang af studiet er ikke medtaget.

Tabel 2 angiver studiekarakteristika for de inkluderede studier i 1. linje:

Studie	Intervention Komparator Primært endepunkt	Studiestørrelse og opfølgnings periode	Patientkarakteristika	Kommentar
DASISION	Dasatinib 100 mg x 1 Imatinib 400 mg x 1 cCCyR inden for 12 mdr.	N=519 (1:1) Opfølgning: 5 år	Nylig (median 1 md.) diagnosticeret CML i kronisk fase Alder* 46/49 Mænd: 59 % Ingen tidligere behandling for CML på nær anagrelid eller hydroxyurea. ECOG PS: 0-2 Hasford risk: Høj risikogruppe ca. 19 % i begge arme	Der ses en vis usikkerhed ved resultaterne som følge af frafald. Desuden er der en vis usikkerhed, når resultater angives som en fraktion inden for et tidsrum ("by") i stedet for på et bestemt tidspunkt ("at"), idet patienter, som efterfølgende har mistet responset, tælles med.
S0325	Dasatinib 100 mg x 1 Imatinib 400 mg x 1 MR4 ved 12 mdr.	N=243 (1:1) Opfølgning: 5 år	Nylig (ikke mere end 6 mdr.) diagnosticeret CML i kronisk fase Alder* 47/50 Mænd: 61 % Ingen tidligere behandling for CML på nær anagrelid eller hydroxyurea. Zubrod: PS: 0-1: 99 % Hasford risk: Høj risikogruppe ca. 30 % i begge grupper	Mulighed for at eskalere i dosis efter 6 mdr. 50 % af cytogenetisk data mangler
NordCML006	Dasatinib 100 mg x 1 Imatinib 400 mg x 1 Antal af Ph+ CD34+CD38-knoglemarvsceller efter 6 mdr.	N=46 (1:1) Opfølgning: 3 år	Nylig (median 33 dage) diagnosticeret CML i kronisk fase Alder* 53/58 Mænd: 48 % Ingen tidligere behandling for CML på nær anagrelid eller hydroxyurea. ECOG PS: 0-2 Hasford risk: 9 % høj, resten lav til intermediate	Lille studie Dosistitrering muligt (op/ned) for både DA og IM Komplet opfølgning af alle ptt. Stringent ITT analyse
ENESTnd	Nilotinib 300 mg x 2 Nilotinib 400 mg x 2 Imatinib 400 mg x 1 MMR ved 12 mdr.	N=846 (1:1:1) Opfølgning: 5 år	Nylig (ikke mere end 6 mdr.) diagnosticeret CML i kronisk fase Alder* 47/50 Mænd: 58 % Ingen tidligere behandling for CML på nær anagrelid eller hydroxyurea. PS: 0-1: 99 % Hasford risk: Høj risikogruppe ca. 30 % i begge grupper Baseline Framingham generel kardiovaskulær score var beregnet for alle evaluerbare patienter	Studiet ikke powered til at sammenligne de to nilotinib-arme Dosiseskalering ikke tilladt Præeksisterende kardiovaskulær risiko: hovedparten af patienterne havde scores, der placerer dem i lav-risikogruppen. Kun få patienter (40/38/339) er i høj-risikogruppen

Studie	Intervention Komparator Primært endepunkt	Stu diestørrelse og opfølg nings periode	Patientkarakteristika	Kommentar
ENEST1st	Nilotinib 300 mg x 2 MR4 ved 18 mdr.	N=1089 (ITT) Cytogenetisk analyse N=983 Molekylær analyse N=1052	Nylig (median 0,9 mdr.) diagnosticeret CML i kronisk fase Alder* 53 Tidligere behandling: Imatinib 7,3 % Derudover anagrelid og hydroxyurea. SOKAL risk: 18 % i høj risiko Dog 10 % mangler score	Singlearm Dosiseskaler ing ikke tilladt – Dosis interruption, hvis AE Opfølgning af ptt, der går ud af studiet tidligt
GIMEMA	Nilotinib 400 mg x 2 MR3 ved 6 år	N=73	Nylig (?) diagnosticeret CML i kronisk fase Alder* 51 (27 % <65) 46 % en eller flere CV-risikofaktorer SOKAL risk: 14 % høj PS: 0-1	Singlearm Eksklusion PS ≥2 Ingen ptt. mistet under opfølgning
BELA	Bosutinib 500 mg x 1 Imatinib 400 mg x 1 CCyR ved 12 mdr.	N=502 (1:1) Opfølgning: 24 mdr. 30 mdr. safety data Studiet er ongoing	Nylig (≤6 mdr.) diagnosticeret CML i kronisk fase Alder* 48/47 Ca. 12 % ≥65 Mænd: 56 % Ingen tidligere behandling for CML på nær anagrelid eller hydroxyurea SOKAL risk: 18 % high ECOG PS: 0-1:100 % (74 % PS 0)	Dosiseskaler ing Patienter udgår, hvis de ikke tåler mindst 300 mg BO el. IM Primære outcome blev ikke nået
*median alder for hver behandlingsgruppe				

Direkte sammenligninger

1. linje

Dasatinib sammenlignet med imatinib

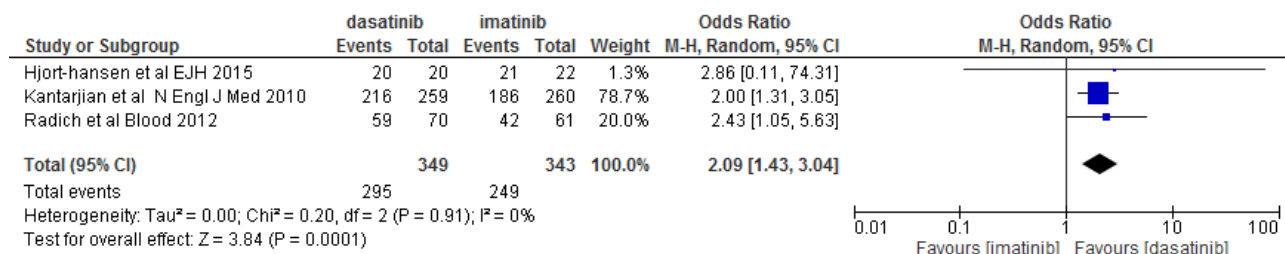
Kritiske effektmål: O1

Komplet cytogenetisk respons (cCCyR/CCyR)

DASISION-studiet: Det primære endepunkt var fraktionen af patienter med bekræftet komplet cytogenetisk remission (cCCyR) opnået inden for 12 mdr. efter påbegyndelse af behandling [9]. Det primære endepunkt viste signifikant fordel for dasatinib (77 % vs. 66 %, $p=0,007$) efter 12 mdr., men kunne ikke udvise signifikant forskel ved 5 år cCCyR (dasatinib 83 % vs. imatinib 78 %, $p=0,19$) [24,25]. De tilsvarende CCyR-rater sås tilsvarende at være signifikant højere for dasatinib end imatinib inden for 12 mdr., 83 % vs. 72 % ($p=0,001$).

Tilsvarende i S0325 studiet sås højere CCyR i dasatinib-gruppen sammenlignet med imatinib; CCyR ved 12 mdr. dasatinib vs. imatinib (84 % vs. 69 %, $p=0,04$) [20].

NordCML006-studiet viste ved 12 mdr. en ligeværdig respons dasatinib vs. imatinib (100 % vs. 95 %, $p=0,33$) [18].



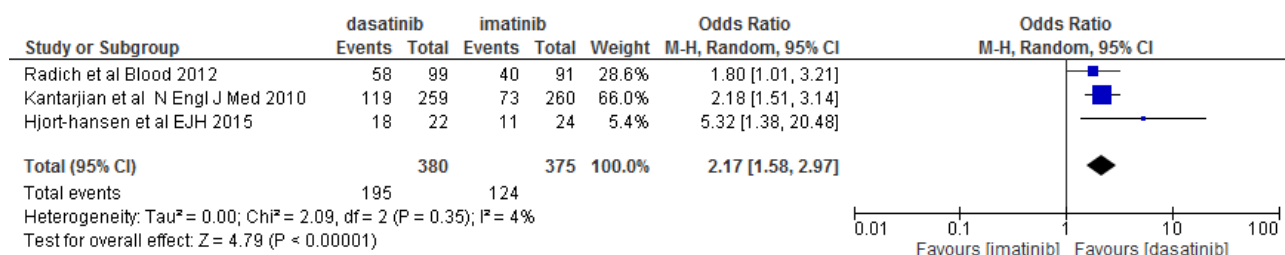
Der er evidens af moderat kvalitet for, at dasatinib 100 mg x 1 medfører signifikant bedre komplet cytogenetisk respons end imatinib 400 mg x 1 efter 12 mdr. Der er for DASISION indirekthed, hvilket har medført nedgradering af evidensen. Der er nedgraderet for frafald og mangelfuld dataindsamling og desuden en vis usikkerhed, når resultatet angives som en fraktion inden for et tidsinterval ("by") i stedet for på et bestemt tidspunkt ("at"), idet patienter, som efterfølgende kan have mistet responset, tælles med.

Komplet molekylær respons

I DASISION-studiet var et af de sekundære endepunkter molekylær remission, defineret som MR3 til ethvert tidspunkt. Med hensyn til MR3 fandtes signifikant fordel for dasatinib både efter 12 mdr. (46 % vs. 28 %, $p < 0,0001$ (by)) og ligeså fordel til fordel for dasatinib efter 5 års opfølgning (76 % vs. 64 %, $p = 0,002$ (by)) [9,24,25].

S0325-studiet viste tilsvarende MR3 ved 12 mdr. fordel for dasatinib sammenlignet med imatinib (59 % vs. 44 % (at), $p=0,05$, og 47 % vs. 33 % (by)) [20].

I NordCML006-studiet sås op til 12 mdr. en signifikant forskel til fordel for dasatinib ($p=0,02$), men denne forskel blev herefter udlignet, således at der ved 36 mdr. sås en ligeværdig respons [18].



Der er evidens af moderat kvalitet for, at dasatinib 100 mg x 1 er signifikant bedre end imatinib 400 mg x 1 efter 12 mdr., da der er nedgraderet for indirekthed som følge af anvendelse af surrogatmål, for usikkerhed som følge af frafald og desuden en vis usikkerhed, når resultatet angives som en fraktion inden for et tidsrum ("by") i stedet for på et bestemt tidspunkt ("at"), idet patienter, som efterfølgende har mistet responset, tælles med.

Kritiske effektmål: O2

Samlet overlevelse (OS)

Der ses ved 60 mdrs.-opfølgningen i DASISION-studiet ikke forskel på den samlede overlevelse med dasatinib OS 90,9 %; 95 % CI (86,6-93,8) vs. imatinib OS 89,6 %; 95 % CI (85,2-92,8); HR=1,01, 95 % CI (0,58-1,73), p=0,98 [24,25].

I S0325-studiet sås ved 36 mdrs.-opfølgningen tilsvarende resultater for den samlede overlevelse; ingen forskel mellem de to behandlinger dasatinib OS 97 %; 95 % CI (91-99) vs. imatinib 97 %; 95 % CI (90-99) [20]. NordCML-studiet viste efter 36 mdr. høje OS-rater (100 % for dasatinib og 99 % for imatinib), hvilket heller ikke viser nogen forskel [18].

Der er evidens af lav kvalitet for, at der ikke er nogen forskel på den samlede overlevelse mellem dasatinib 100 mg x 1 og imatinib 400 mg x 1, idet der er nedgraderet for manglende præcision. Der er en vis usikkerhed omkring frafald, skift i kontrolarmen, observationstid (12 mdr.) samt det, at studierne ikke er designet og dermed ikke har statistisk styrke til at vise forskel.

Kritiske effektmål: O3

Antallet af progressioner (AP eller BC)

I DASISION-studiet blev der påvist et lavere antal progressioner til AP/BC ved dasatinib, idet det dog bemærkes, at der er tale om små tal efter 12 mdr. (DA 5 vs. IM 9) [9]. Ved 36 mdr. forekom progression til AP eller BC hos færre patienter, der blev behandlet med dasatinib (n=11; 4,2 %) i forhold til patienter, der blev behandlet med imatinib (n=16; 6,2 %) [19], samt efter 60 mdr. opfølgning var der fortsat få progressioner til enten AP eller BC i studiet, eller efter ophør, dasatinib n=12 (4,6 %) vs. imatinib n=19 (7,3 %) [24,25]. Der er dog ingen sikker evidens for forskel mellem de to behandlinger.

I S0325-studiet blev der kun påvist tre progressioner til AP/BC, heraf to (1,6 %) på imatinib samt en (<1 %) på dasatinib, og dermed sås der ingen forskel på de to behandlinger [20].

I NordCML006-studiet sås blot en (2,1 %) progression på imatinib [18].

Der er evidens af lav kvalitet for, at der er forskel mellem de to behandlinger. Der er nedgraderet for præcision på grund af det meget lave antal events, samt at studierne ikke var designet og dermed ikke har statistisk styrke til dette effektmål.

2. linje

Andenlinje-behandlingen er ikke systematiseret, men der foreligger den mulighed, at den har været tilstrækkelig til at kompensere en initial effektforskel med hensyn til surrogatmarkører, inden effekten blev udmøntet i overlevelsesforskel. Toksiciteten var lav, dog bemærkes et signifikant øget antal patienter med pleuraeffusion (14 %) i gruppen, som fik behandling med dasatinib. Resultaterne i kontrolarmen (imatinib) var i god overensstemmelse med andre beslægtede studier (IRIS, ENESTnd) [4,6] og med observationelle studier af imatinib-behandling [5,21].

1. linje

Nilotinib sammenlignet med imatinib

Kritiske effektmål O1:

Komplet cytogenetisk respons (cCCyR/CCyR)

I ENESTnd-studiet sås med hensyn til komplet cytogenetisk remission efter 12 mdr. en signifikant fordel til nilotinib (80 % for 300 mg x 2-gruppen og 78 % for 400 mg x 2-gruppen vs. 65 % i imatinib-gruppen, $p < 0,001$ for begge sammenligninger) [11].

Effektmålet var et sekundært endepunkt.

Der er evidens af moderat kvalitet for, at nilotinib i doser på enten 300 mg eller 400 mg x 2 daglig giver bedre komplet cytogenetisk respons end imatinib 400 mg x 1 daglig efter 12 mdr. behandling, idet der er nedgraderet for indirekthed.

Komplet molekylær respons

Det primære endepunkt i ENESTnd var fraktionen af patienter i molekylær remission, specificeret som MR3, opnået efter 12 mdr. behandling (*at 12 months.*) [11]. Valget af primært endepunkt, MR3 efter 12 mdr., er foretaget ud fra ønsket om en moderne, mere dynamisk variable, som suppleres med den traditionelle cytogenetiske undersøgelse, jf. beskrivelsen af dasatinib.

Det primære endepunkt viste signifikant fordel for begge nilotinib-doser over for imatinib (44 %/43 % vs. 22 %, $p < 0,001$), mens der ikke var indbyrdes forskel imellem de to nilotinib-arme.

Under den videre opfølgning øges fraktionen af patienter i MR3 i alle tre arme, men fortsat med forskel til fordel for nilotinib, for ved 60 mdr. at være henholdsvis for nilotinib 300 mg x 2, 77 %/95 % CI (71,6-81,7) vs. nilotinib 400 mg x 2, 77,2 %/95 % CI (71,9-82,9) vs. imatinib 400 mg x 1, 60,4 %/95 % CI (54,5-66,2) ($p < 0,0001$) [17].

Der er evidens af moderat kvalitet for, at nilotinib i doser på enten 300 mg eller 400 mg 2 gange daglig er statistisk signifikant bedre end imatinib med henblik på at give komplet molekylær respons ved 12 mdr. behandling samt i den videre opfølgning af patienterne, idet der er nedgraderet for indirekthed.

Kritiske effektmål O2:

Samlet overlevelse (OS)

Efter 60 måneders behandling ses der ingen forskel på den samlede overlevelse mellem nilotinib 300 mg x 2 dagligt og imatinib 400 mg x 2 dagligt, idet der var rapporteret dødsfald: nilotinib 300 mg x 2, $n=18$ (OS=93,7 %; 95 % CI (90,8-96,69) med HR vs imatinib på 0,8026 95 % CI (0,4305-1,4964) og $p=0,4881$) [17]. Der sås dog en signifikant forskel i gruppen nilotinib 400 mg x 2, $n=10$ (OS 96,2; 95 % CI (93,9-98,5) med HR vs imatinib på 0,4395 95 % CI (0,2081-0,9281) og $p=0,0266$). I imatinib 400 mg x 1 sås $n=22$ 95 % CI (88,3-95,0). CML-relateret død var mere udtalt i imatinib armen, $n=16$, versus nilotinib 300 mg x 2, $n=6$, og nilotinib 400 mg x 2, $n=4$. Også efter 72 mdr. behandling sås ingen forskel på samlet overlevelse (nilotinib 300 mg x 2, OS=92% ($p=0,709$), nilotinib 400 mg x 2, OS=96 % ($p=0,031$) og imatinib 400 mg, OS= 91 %) [27].

Der er evidens af lav kvalitet for, at der ikke er nogen forskel på den samlede overlevelse mellem nilotinib 300 mg x 2, nilotinib 400 mg x 2 og imatinib 400 mg x 1, idet der er nedgraderet for manglende præcision. Der er en vis usikkerhed omkring frafald, observationstid (ved 12 mdr.) samt det, at studierne ikke er designet og dermed ikke har statistisk styrke til at vise forskel.

Kritiske effektmål O3:

Antallet af progressioner (AP eller BC)

Der blev i ENESTnd (12 mdr.) påvist et signifikant lavere antal tidlige progressioner ved nilotinib, idet det dog bemærkes, at der er tale om små tal (hhv. 2,1 og 11) ($p=0,03$ i nilotinib 300 mg x 2 og $p=0,02$ i nilotinib 400 mg x 2) [11].

Denne tendens fortsætter ved 5 års og 6 års opfølgning, hvor nilotinib demonstrerer signifikant færre progressioner til AP/BC [17,26,27].

Progression til accelereret fase eller blastkrise i behandling blev observeret hos totalt 17 patienter: 2 patienter på nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 3 patienter på nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og 12 patienter på imatinib 400 mg 1 gang dagligt. Der blev kun rapporteret 1 tilfælde af progression (ved 6 års opfølgning [26,27]) til accelereret fase/blastkrise under behandling efter 2-års-analysen. I hele studiet forekom progression (on study) til AP/BC hos signifikant færre patienter, 10 patienter på nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 6 patienter på nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og 21 patienter på imatinib 400 mg 1 gang dagligt ($p=0,05$ og $0,006$ vs. imatinib).

Der er evidens af lav kvalitet for, at der er forskel mellem de to behandlinger. Der er nedgraderet på grund af manglende præcision (det meget lave antal hændelser), samt at studierne ikke var designet og dermed ikke har statistisk styrke til at vise forskel.

I ENEST1st [16] blev 1. linje-behandling med nilotinib 300 mg x 2 hos patienter med nyligt diagnosticeret CML undersøgt hos 1089 patienter, og dette studier viser tilsvarende høje Molekylære Responrater MMR ($n=1052$) 56,3 %; 95 % CI (53,3-59,3) efter 12 mdr. og 61,2 %; 95 % CI (58,3-64,2) efter 24 mdr.

82,5 %; 95 % CI (80,1-84,9) $n=983$ viste cytogenetisk respons efter 12 måneder. Overlevelse efter 24 mdr. var 98,9 %; 95 % CI (98-99,4) med 13 dødsfald. 6 patienter progredierede til AP/BC under behandlingen.

Data understøtter de data, der blev fundet i ENESTnd, omend resultaterne er bedre. Dette kan tilskrives, at behandlerne generelt er blevet bedre til at håndtere nilotinib-behandlede patienter.

I GIMEMA studiet [15] blev 1. linje-behandling med nilotinib 400 mg x 2 hos patienter med nyligt diagnosticeret CML undersøgt hos 73 patienter over en periode på 6 år. Kun meget få patienter var i højrisikogruppen. Studiet viser efter både 12 mdr. og 72 mdr. høje molekylære responrater, og 72 mdr. data viser kumulativ komplet molekylær respons på 98 %. Overlevelse efter 72 mdr. var 96 %, kun 1 patient døde efter progression til BC under behandlingen [26,27].

Studiets resultater er i god overensstemmelse med data fra ENESTnd på effektsiden.

2. linje

Andenlinje-behandlingen er ikke systematiseret, men der foreligger den mulighed, at den har været tilstrækkelig til at kompensere for en initial effektforskel med hensyn til surrogatmarkører, inden effekten blev udmøntet i overlevelsesforskel. Toksiciteten var lav, dog bemærkes et signifikant øget antal patienter med pleuraeffusion (14 %) i gruppen, som fik behandling med dasatinib. Resultaterne i kontrolarmen (imatinib) var i god overensstemmelse med andre beslægtede studier (IRIS, ENESTnd) [4,6] og med observationelle studier af imatinib-behandling [5,21]

1. linje bosutinib sammenlignet med imatinib

Bosutinib er ikke registreret til 1. linje 1. valgs-behandling, og der er derfor væsentligt mindre erfaring med dette produkt som 1. linje 1. valg.

Kritiske effektmål O1:

Komplet cytogenetisk respons (cCCyR/CCyR)

Det primære i BELA-studiet var komplet cytogenetisk respons ved 12 mdr. Man så dog ikke forskel på bosutinib 70 %; 95 % CI (64-76) vs. imatinib 68 %; 95 % CI (62-74) $p=0,6$.

Studiet opnåede derfor ikke sit primære endepunkt [13].

Ved øvrig opfølgning 24 mdr. viser bosutinib ligeværdig effekt med imatinib (58 % vs. 65 %) [14].

Der er evidens af moderat kvalitet for, at der ikke er forskel på behandling med bosutinib og imatinib for at opnå komplet cytogenetisk respons efter 12 mdr., idet der er nedgraderet for indirekthed.

Komplet molekylær respons

MMR-raten var ved 12 mdr. signifikant højere for bosutinib 41 %; 95 % CI (35-47) vs. imatinib (27 %; 95 % CI (22-33), $p < 0,001$ [13].

Ved 24 mdr. ses MMR-rater på henholdsvis bosutinib 47 % og imatinib 41 %, hvilket ikke viser forskel mellem de to behandlingsarme [14].

Der er evidens af moderat kvalitet for, at der er signifikant højere MMR-rate efter 12 mdr. med bosutinib 500 mg x 1 vs. imatinib 400 mg x 1, idet der er nedgraderet for indirekthed.

Kritiske effektmål O2:

Samlet overlevelse

Der sås færre dødsfald i bosutinib-armen ($n=4$ (3 CML-relaterede)) vs. imatinib ($n=10$ (8 CML-relaterede)), med OS på henholdsvis >99 % og 97 % (bosutinib vs. imatinib) ved 12 mdr. [13]. Så ingen forskel mellem de to behandlinger ved 12 mdr. Ved 2 års opfølgning sås OS på 97 %; 95 % CI (94-99) vs. 95 %; 95 % CI (91-97) med median OS, som endnu ikke er nået for begge arme. Ved 2 års opfølgning skyldtes de fleste dødsfald (6/7 på bosutinib og 10/13 på imatinib) CML-progression [14].

Der er evidens af lav kvalitet for, at der ikke er nogen forskel på den samlede overlevelse mellem bosutinib 500 mg x 1 og imatinib 400 mg x 1, idet der er nedgraderet for manglende præcision. Der er en vis usikkerhed omkring frafald, observationstid (kort opfølgning) samt det, at studierne ikke er designet og dermed ikke har statistisk styrke til at vise forskel.

Kritiske effektmål O3:

Antallet af progressioner (AP eller BC)

Færre patienter i bosutinib-armen ($n=4$, 2 %) fik påvist progressioner til AP/BC i forhold til imatinib ($n=10$, 4 %) på behandlingen efter de første 12 mdr. [13]. Der var dog ikke signifikant forskel ($p=0,12$). Ved 24 mdr. opfølgning påvises ingen nye progressioner under behandling med bosutinib siden 12 mdr.-opfølgningen, hvorimod der var 4 påviste progressioner på imatinib [14].

Den samlede incidens for AP/BC-progressioner var henholdsvis 2 % for bosutinib og 5 % for imatinib, hvilket er signifikant til fordel for bosutinib ($p=0,03$).

Der er evidens af lav kvalitet for, at der er forskel på behandling med bosutinib 500 mg x 1 og imatinib 400 mg x 1 med henblik på påvisning af progressioner efter både 12 og 24 mdr., idet der er nedgraderet på manglende præcision og på grund af, at studiet ikke har statistisk styrke til at påvise forskel.

Oversigt TKI-studieopfølgning:

Studie	Behandling	CCyR % (kumulativ)	MMR %	OS %	Længste opfølgning (år)
IRIS	Imatinib ($n=304$)	83 (6 år)	86 (6 år)	85 (6 år)	8
DASISION	Dasatinib ($n=259$)	86 (2 år)	76 (5 år)	91 (5 år)	5
	Imatinib ($n=260$)	82 (2 år)	64 (5 år)	90 (5 år)	
ENESTnd	Nilotinib 300 mg ($n=282$)	87 (2 år)	77 (6 år)/	92 (6 år)	6
	Nilotinib 400 mg ($n=281$)	85 (2 år)	79 (6 år)	96 (6 år)	
	Imatinib ($n=283$)	77 (2 år)	61 (6 år)	91 (6 år)	
BELA	Bosutinib ($n=250$)	79 (2 år)	47 (2 år)	97 (2 år)	2
	Imatinib ($n=252$)	80 (2 år)	41 (2 år)	95 (2 år)	

Indirekte sammenligninger

Der foreligger ikke direkte sammenligninger af andengenerations TKI ved CML. De randomiserede, kontrollerede studier udviser dog betydelige ligheder med hensyn til design og effektparametre.

En netværks-metaanalyse fra 2014 [47] har foretaget en indirekte sammenligning af dasatinib vs. nilotinib med imatinib som kontrolarm. Netværksanalysen er baseret på de randomiserede studier, hvor disse TKI'er blev anvendt som 1. linje-behandling. Effektmål var MMR "by" eller "at" 12 mdr.

I denne netværks-metaanalyse konkluderede man, at nilotinib var associeret med den højeste respons af MMR ("by") ved måned 12 sammenlignet med dasatinib og imatinib.

RADS tillægger dog ikke denne afgørende værdi, men konstaterer, at resultaterne fra denne analyse er i overensstemmelse med resultater rapporteret fra øvrige individuelle studier.

Vigtigt effektmål O4:

Bivirkninger – generelt

RADS har gennemgået bivirkningsprofilerne ud fra de gældende produktresuméer samt publiceret litteratur [29,30,35]. Abdominal smerter, kvalme, diarré, muskelsmerter, artralgi, træthed, fatigue og asteni ses uafhængigt af præparatvalg og doseringshyppighed hos 1-10 % af patienterne. De fleste bivirkninger er milde til moderate og forsvinder enten spontant eller efter symptomatisk behandling. Af alvorligere almindelige gastrointestinale bivirkninger ses ved dasatinib-behandling en øget risiko for grad 3-4 gastrointestinale blødninger, formentlig forårsaget af trombocytdysfunktion [29]. Dette genfindes ikke hos de øvrige TKI. Tallet er dog lavt og dermed behæftet med stor usikkerhed. Dasatinib forårsager næsten som den eneste pulmonal toksicitet i form af unilaterale eller bilaterale pleurale effusioner, som kan være associeret med pulmonale infiltrater og pericarditis, og som er set i op mod 30 % af patienterne. Patogenesen for dette er uklar [29,30].

Alle præparater metaboliseres via CYP3A4 og forårsager derfor interaktioner i kombination med induktorer og hæmmere af CYP3A4. For komplet oversigt over bivirkninger henvises til www.produktresume.dk.

Helt overordnet er langtidsikkerheden ikke helt afklaret, specielt for de nyeste TKI'er, og det ser ud til, at de forårsager flere kardiovaskulære og pulmonale bivirkninger, som kan medføre mere irreversible problemer, særligt hos patienter med komorbiditet.

Bivirkninger – specifikt kardiovaskulære

Med længere opfølgning er der blevet rejst bekymring om vaskulær toksicitet relateret til TKI-brug. En bred vifte af kardiovaskulære bivirkninger er set ved behandling med TKI. Disse bivirkninger er ikke altid reversible ved ophør med behandling og kan medføre øget morbiditet og mortalitet, hvis de ikke håndteres sufficent.

QT-forlængelse er observeret ved nilotinib, bosutinib og dasatinib, men frekvensen er højest ved nilotinib-behandling [31]. Imatinib blev markedsført, før der blev stillet krav til undersøgelse af effekten på QT-intervallet. Ponatinib er ikke undersøgt grundigt for QT-forlængelse, og patienter med QTc >470 ms og med kendt hjertesygdom blev ikke inkluderet i det primære fase 3-forsøg, som lå til grund for markedsføringstilladelsen. Ponatinib er derfor fortsat under observation. Der er ikke rapporteret Torsades de pointes-tilfælde ved behandling med TKI, men der har været eksempler på pludselig død i studier med nilotinib [30,26]. Nilotinib, bosutinib og dasatinib bør anvendes med forsigtighed til patienter med medfødt lang QT, med ukontrollerede eller væsentlige kardielle lidelser inklusive nylig myokardieinfarkt, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi. Endvidere patienter, som tager antiarytmika eller andre substanser, der kan føre til QT-forlængelse. Det er tilrådeligt at monitorere tæt, om der er effekt på QT-intervallet, og EKG-monitorering er anbefalet før og under behandling med nilotinib [26].

Pulmonal Arteriel Hypertension er udelukkende observeret hos patienter i dasatinib-behandling. Hyppigheden af denne alvorlige bivirkning er set i op mod 3 % af patienter [30,33]. Det anbefales derfor at undersøge for tilgrundliggende kardiell sygdom i form af ekkokardiografi hos patienter med symptomer på kardiell sygdom og at overveje det hos patienter med risikofaktorer for kardiell sygdom [24].

Kardiovaskulære, cerebrovaskulære eller perifere vaskulære arterielle okklusioner er særligt set ved behandling med ponatinib og nilotinib. For nilotinib har der i særdeleshed været indberettet alvorlige perifere arterielle okklusioner, som i nogle tilfælde forårsagede amputation af den involverede ekstremitet. Hyppigheden er rapporteret til op mod 1,4 % for nilotinib og 6,9 % for ponatinib. Perifere arterielle okklusioner optræder formentlig dosisafhængigt og ses hyppigst hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer [26,30,33].

Alvorlig iskæmisk hjertesygdom er set hos op mod 6,1 % hhv. 9,6 % af patienter i behandling med nilotinib og ponatinib, og cerebrovaskulære iskæmiske hændelser er set i op mod 2,2 % hhv. 7,3 % af patienter [26,33,32]. Nilotinib øger samtidig serumkoncentrationen af total-kolesterol foruden blodglukose, hvorfor serumkolesterol samt blodglukose skal monitoreres under behandling [26,33]. For ponatinib er der ud over ovennævnte hyppige komplikationer set udvikling af venøse okklusive bivirkninger hos 5,0 % af patienter og af arteriel hypertension hos op mod 26 % af patienter [32,33].

For de øvrige TKI fandt man i registreringsstudiet for dasatinib en hyppighed af arterielle iskæmiske tilfælde på 5 %, n=12 mod kun 2 %, n=5 ved imatinib [25].

En nylig retrospektiv kohorteundersøgelse baseret på 896 patienter i kronisk fase i det svenske CML-register finder, at hyppigheden af myokardieinfarkt er ca. 3,6 gange større hos patienter behandlet med nilotinib og 2,4 gange højere hos patienter behandlet med dasatinib i forhold til imatinib. Langt størstedelen af patienterne fik dasatinib og nilotinib som 2. linje-behandling [34]. For bosutinib er der foreløbigt kun set data, hvor bosutinib anvendes både som 1. linje-behandling og som 2. linje-behandling, hvor arteriel vaskulær toksicitet er på niveau med imatinib. Således ses i BELA-studiet, at kardiovaskulære bivirkninger er ens i de to arme [14,35].

Delkonklusion:

Surrogatmarkørerne udviser en hurtigere indtrædende samt en dybere effekt af andengenerationsstofferne, som dog endnu ikke afspejles i den samlede overlevelse. Den dybere respons, som ses hos de fleste patienter, når behandlingen fortsættes, skyldes formodentlig adherence til daglig dosering.

RADS har størst bekymring for okkulte, irreversible bivirkninger. Til disse regnes acceleration af arteriosklerose, som med lav hyppighed mistænkes ved andengenerations TKI samt pulmonal arteriel hypertension, som ganske sporadisk rapporteres ved dasatinib-behandling. Det er dog RADS' opfattelse, at disse bivirkningers sjældenhed ikke berettiger en praksis, der vil medføre en diskrepans mellem eksisterende EMA-godkendelse og dansk praksis. Ved behandling med dasatinib ses en øget risiko for gastrointestinale blødninger. Denne bivirkning er rapporteret i grad 3/4 hos ca. 1 % af patienter behandlet med dasatinib. Tallet er lavt og dermed behæftet med stor usikkerhed. Da disse patienter vil være under sagkyndig klinisk-hæmatologisk kontrol, findes dette problem ikke væsentligt i det samlede billede.

Der ses ved dasatinib, nilotinib, (bosutinib) og ponatinib en øgning i antallet af kardiovaskulære hændelser sammenlignet med imatinib. Med hensyn til bosutinib ses en tilsvarende trend mod øget antal af kardiovaskulære hændelser vs. imatinib, omend data fortsat er sparsom.

For imatinib er der tilgængelige data for >10 års brug som 1. linje-behandling og 5-6 års 1. linje-behandling med dasatinib og nilotinib.

Som patienten bliver ældre, kan samtidig sygdom udvikles, eller allerede eksisterende sygdomme kan progredierte og blive klinisk relevante. Derfor må fordele og ulemper for den enkelte behandling i forhold til patienten nøje overvejes, så som patientens kardiovaskulære risikostatus, alder og komorbiditet.

De fleste progressioner optræder indenfor de første 2-3 år efter initiering af TKI-behandling. Langtidsbivirkninger, specielt de kardiopulmonale, vil kunne påvirke behandlingsvalget afhængig af patientens komorbiditet, alder samt risikoprofil i øvrigt.

Som 1. linje 1. valgs-behandling til voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase uden væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom,

hjerterinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlig diabetes) kan enhver af de TKI'er, der er godkendt til 1. linje-behandling, vælges. Disse omfatter imatinib, dasatinib og nilotinib.

Øvrige overvejelser/overgang fra evidens til anbefaling

Fokus på den kardiovaskulære risiko er først kommet efter, at de fleste studier er afsluttet. Der er derfor i de randomiserede studier ikke generelt scoret for kardiovaskulær risiko samt for risikofaktorer som svær KOL og diabetes. Kun i ENESTnd var Framingham generel kardiovaskulær-score beregnet for alle evaluerbare patienter. Hovedparten af patienterne i dette studie havde dog scores, der placerede dem i lavrisikogruppen. Kun få patienter (40/339 og 38/339) var i højrisikogruppen [11].

På baggrund af de tilgængelige data fra de respektive randomiserede studier vælger RADS at foretage en ekstrapolering af data og tilgodese patientsikkerheden. Dette betyder, at for patientpopulationen (P₂) med væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjerterinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlig diabetes) anbefales imatinib som 1. linje 1. valg. Der er for denne anbefaling lav evidens, og anbefalingen vil derfor være en svag anbefaling for anvendelse af imatinib.

8 Adherence

RADS har foretaget en struktureret gennemgang af de nuværende registrerede præparater af de for baggrundsnotatet relevante behandlingsmuligheder (bosutinib, dasatinib, imatinib, ponatinib og nilotinib) i forhold til adherence.

Ud fra en adherence/convenience-relateret betragtning vurderer fagudvalget, at der ikke er tilstrækkelige fagligt begrundede forskelle, der kan medføre præference for et eller flere af præparaterne som 1. valg i 1. linje. Tilsvarende er der heller ikke afgørende adherence/convenience-relaterede aspekter, der kan medføre præference for enten bosutinib eller ponatinib som 1. valg i 2./3. linje.

Der er tale om præparater til daglig peroral indtagelse med forskelle i dispenseringsform og indtagelsesmåde og -hyppighed.

I et mindre finsk adherence-studie, der evaluerede adherence på de tilgængelige TKI'er på daværende tidspunkt (imatinib, dasatinib og nilotinib) [36], fandt man, at den væsentligste årsag til manglende adherence er forglemmelse (48 % af patienterne). Som følge af få patienter i nilotinib- (9/86) og dasatinib- (9/86) grupperne var det ikke muligt at lave en reel sammenligning imellem de tre lægemidler, men umiddelbart sås ingen forskel i adherence. Forfatterne konkluderede i studiet, at ved brug af grundig instruktion og medinddragelse af patienten kan adherence øges.

Ved individuelle forhold med væsentlig indflydelse på adherence kan 1. valget på baggrund af baggrundsnotatets lægemiddelrekommandation ud fra en samlet betragtning fraviges. Det kan f.eks. være behovet for fleksibel dosering, forventning om non-adherence med den rekommanderede farmakologiske behandling, problemer med indtagelse af den konkrete lægemiddelform (synkebesvær, sonde), m.m.

9 Håndtering af lægemidlerne

RADS har foretaget en struktureret gennemgang af præparaternes produktresuméer og EPARs m.h.t. lægemiddelhåndtering og patientsikkerhedsdata (se bilag 4).

De nuværende registrerede præparater er alle jf. de respektive produktresuméer til peroral indgift (kapsel/tablet) med væsentlige, men efter fagudvalgets mening ikke diskvalificerende, forskelle inden for dispenseringsform (+/- deles/åbnes) og doseringstidspunkt (1-2 gange dagligt, sammen med/forskudt fra mad).

RADS har ikke fundet diskvalificerende forhold i de gennemgåede EPARs for præparaterne (EMAs hjemmeside).

På den baggrund mener RADS ikke, at der samlet set er tilstrækkelige fagligt dokumenterede forskelle i lægemiddelhåndtering.

RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

Behandleren skal uanset efterlevelse af/fravigelse fra 1. valg eller ved præparatskift sikre patientsikkerheden gennem en systematisk vurdering af alle patientsikkerhedsmæssige betydende aspekter, herunder:

1. Grundig medicinanamnese inkl. naturlægemidler pga. risiko for interaktioner.
2. Afdækning af væsentlige, individuelle patientforhold med betydning for adherence og patientsikkerhed.
3. Grundig instruktion af patienten i korrekt administration (indtagelsestidspunkt, fødevarer, glemt dosis, m.m.).
4. Monitorering af udvalgte parametre (blodtal, hjertefunktion, lever-/nyrepåvirkning) med de rigtige intervaller.
5. Information om bivirkninger, korrekt opbevaring, m.m.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen for Lymfekræft og Leukæmi, LyLe, lægger vægt på:

- At patienten får den bedste behandling og dermed al tilgængelig medicin, der er for at kunne holde sygdommen under kontrol
- At patientens ønske om at opnå højeste grad af livskvalitet respekteres, dvs. sikre færrest mulige bivirkninger således, at livet kan leves som før
- At al medicinsk behandling forsøges inden knoglemarvs-/stamcelletransplantation, da en sådan intervention har stor indflydelse på patientens situation og kan have svære senfølger
- At dokumentationen for muligheden for seponering af medicinsk behandling følges tæt og overvejes, når dette synes muligt

RADS lægger størst vægt på:

- Effekten, da behandlingssvigt er forbundet med alvorlige risici
- Bivirkninger og interaktioner vurderes som sekundære og afhjælpes gennem understøttende behandling og monitorering
- At patientens kardiovaskulære risikofaktorer kræver individualiserede overvejelser omkring valg af behandling
- At der er langtidserfaring med brugen af de rekommanderede lægemidler

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS bemærker ved en samlet vurdering af PICO, at de randomiserede studier bør tillægges størst vægt. De "hårde" endepunkter, som præger studier af andre maligne sygdomme, er fåtallige og kvaliteten af evidensen af lav kvalitet. Selvom surrogatmarkører er nødvendige, finder RADS det vanskeligt at vurdere de enkelte markørers samlede betydning over for traditionel overlevelsestatistik. Det er et fælles træk for de randomiserede studier, at surrogatmarkørerne påpeger en tidligt opstående effektforskel, mens den samlede overlevelse ikke med sikkerhed er forskellig. For nilotinib er der desuden påvist et signifikant lavere antal tidlige progressioner uden signifikant forskel i overlevelse (evidens af lav kvalitet).

Observationer fra seneste opfølgende behandlinger synes at bekræfte den tidligere påviste meget lave forekomst af sene progressioner hos responderende patienter uanset behandling. Patienter i de randomiserede studier ophørte med 1. linje 1. valg enten på grund af intolerance eller resistens/behandlingssvigt og er dermed ikke fulgt i tilstrækkeligt omfang, hvilket betyder, at frafaldet har en vis usikkerhed. Dog betydelig for gennemførlighed af behandlingen.

RADS mener, at den generelle bivirkningsprofil på alle TKI'er er god og ikke retfærdiggør nogen præference for ét af stofferne.

De individuelle farmakologiske og kliniske egenskaber for de tre præparater medfører, at der for visse mindre patientgrupper er individuelle hensyn, f.eks. forskellige relative kontraindikationer og komorbiditet.

RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

Komorbiditet har for et mindre antal patienter så stor betydning, at visse af stofferne er mindre egnet, det gælder patienter med stor kardiovaskulær risiko (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjertheinsufficiens) samt svær KOL, pleuraexudater eller svært behandelbar diabetes mellitus.

RADS mener derfor ikke, at der er tilstrækkelig faglig dokumentation for en præference for ét af de registrerede præparater til den store gruppe af typiske CML-patienter uden særlig komorbiditet (P₁), men for gruppen af CML-patienter med komorbiditet (P₂) vil imatinib anbefales.

Dette er også i overensstemmelse med international opinion.

Første linje 1. valg

Det er fagudvalgets holdning, at følgende lægemidler alle kan rekommanderes som førstelinje behandling til en stor majoritet af patienter med debuterende CML, kronisk fase:

- Tablet dasatinib, 100 mg, 1 gang daglig
- Tablet imatinib, 400 mg, 1 gang daglig
- Kapsel nilotinib, 300 mg, 2 gange daglig med 12 timers interval

Første linje 2. valg

Vælges ved erkendt intolerance til 1. valg (se algoritme afsnit 17)

Anden linje 1. valg

Vælges ved erkendt resistens til 1. valg og vil være stærkt individuelt, og generelle regler vil næppe være hensigtsmæssige.

Da der allerede er en stor pulje af behandlinger, som ikke på det foreliggende skal ændres, vil valget af ét præparat som 1. linje i en årelang periode kun have beskeden indflydelse på det samlede forbrug af TKI.

P1 udgør 80 % af patienterne = 48 ptt	Voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase uden væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjertheinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandelbar diabetes)
Anvend som 1. linje 1. valg til min. 80 % af populationen	Tablet dasatinib, 100 mg, 1 gang daglig el. Tablet imatinib, 400 mg, 1 gang daglig el. Kapsel nilotinib, 300 mg, 2 gange daglig med 12 timers interval
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	
P2 udgør 20 % af patienterne = 12 ptt	Voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase med væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjertheinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandelbar diabetes)
Anvend som 1. linje 1. valg til min. 90 % af populationen	Tablet imatinib 400 mg, 1 gang daglig
Overvej	Tablet dasatinib, 100 mg, 1 gang daglig el. Kapsel nilotinib, 300 mg, 2 gange daglig med 12 timers interval
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Formålet med dette sammenligningsgrundlag er at sikre korrekt fastlæggelse af ækvipotente behandlinger i henhold til den godkendte behandlingsvejledning for terapiområdet. Baggrundsnotatet omfatter nye patienter.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Dasatinib (ATC L01XE06)	1 tablet/kapsel à 100 mg x 1	daglig	100 mg
Imatinib (ATC L01XE01)	1 tablet/kapsel à 400 mg x 1	daglig	400 mg
Nilotinib (ATC L01XE08)	2 tablet/kapsel à 150 mg x 2	daglig	600 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.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Baggrundsnotatet indbefatter alle danske patienter debuterende fra behandlingsvejledningens ikrafttræden med CML i kronisk fase. Primær accelerationsfase, primær blastkrise, recidiv efter forudgående allogene stamcelletransplantation eller forudgående interferon-behandling samt progression efter forudgående pausering med TKI-behandling er ikke omfattet af vejledningen. Som ovenfor anført bør tidligere diagnosticerede patienter i effektiv og veltolereret behandling, hvad enten det måtte være 1. eller 2. eller højere linje, fortsætte med det præparat, de aktuelt får.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

1. Initialt ses patienten ambulant ca. dag 14, 28, 56 og 84 med henblik på kontrol af miltstørrelse, blodprøver med henblik på knoglemarvs-, lever- og nyrefunktion samt til vurdering og håndtering af eventuelle bivirkninger og sikring af compliance.
2. Knoglemarvsundersøgelse med cytogenetisk undersøgelse foretages i videst muligt omfang i overensstemmelse med de til enhver tid gældende anbefalinger fra European Leukemia Net (<http://www.leukemia-net.org>). Man sikrer sig på relevant tidspunkt, at der er opnået komplet cytogenetisk remission. Herefter kun ved mistanke om progression.
3. Blodprøve med molekylærbiologisk undersøgelse foretages hver 3. måned i de første 3 år. Herefter efter skøn med 3–6 måneders interval, forudsat der er opnået MR3.
4. Stigning i fusionstranskript med faktor 3 eller mere, som ikke tvangsfrit kan forklares ved svigtende compliance, indikerer udredning for sekundær resistens.

15 Kriterier for skift af behandling

Førstelinge-behandling gives kontinuerligt, indtil én af følgende situationer foreligger:

1. Der foreligger intolerance
2. Behandlingsresultatet svarer ikke til veldefinerede krav for respons i relation til behandlingsvarighed
3. Tidligere opnået remission mistes

Ad 1. Absolut kontraindikation mod fortsat behandling er ekstremt sjælden. Da der er tale om vedvarende behandling, bør det også respekteres, at én eller flere mere moderate bivirkninger

kan udløse et skift til 2. linje-behandling. Selvom bivirkningsmønsteret for forskellige TKI er ret ensartet, er der sjældent krydsintolerance. RADS anbefaler, at der ved de ambulante kontroller udføres en systematisk bivirkningsregistrering med gradering med henblik på ensartethed i behandling.

Non-hæmatologiske grad 3-bivirkninger, gentagne grad 2-bivirkninger trods energisk symptomatisk behandling samt multiple grad 1-bivirkninger trods energisk symptombehandling kan opfattes som intolerance.

Ad 2. Efter godkendelse af de mere potente andengenerations-TKI til brug i 1. linje er kravene til respons blevet skærpet og er ens for imatinib, dasatinib og nilotinib. Der er i Danmark tradition for anvendelse af European Leukemia Nets reviderede kriterier [38], som i deres oprindelige form er validerede i en klinisk kontekst [5], og som Fagudvalget også vil støtte. Primær resistens vurderes således efter ELN-rekommandationer som manglende opnåelse af defineret respons til adækvat tid ("failure"). Manglende opnåelse af optimalt respons, som ikke defineres som "failure", kræver tættere monitorering med henblik på tidlig identifikation af behandlingssvigt.

Ad 3. Der findes rimeligt validerede kriterier og anvisninger på nødvendig udredning, som kan vejlede med hensyn til behandlingsskift [39].

Ved sekundær resistens, der ikke skyldes mangelfuld adherence, skal sekundært præparatvalg vejledes af ABL-mutationsundersøgelse.

Ved skift fra et TKI til et andet TKI skal patienten instrueres grundigt påny, bl.a. i forhold til ændrede administrationsrutiner, monitoreringsbehov, bivirkninger og opbevaringsforhold.

Allogen knoglemarvstransplantation (alloKMT):

Indikation for alloKMT ved CML fremgår af rekommandation fra Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg [40]. Materialet opdateres regelmæssigt. For voksne patienter med CML er alloKMT som regel 3. eller 4. linje-behandling, og forudsætningerne for alloKMT skal være opfyldt med hensyn til identificeret donor og komorbiditet. Dansk praksis følger rekommandation fra European Leukemia Net [40,41] og iht. kriterier for:

1. kronisk fase (CP):
 - a. resistens for mindst én andengenerations TKI;
 - b. intolerance for mindst én andengenerations TKI angives som indikation, men det anbefales at inddrage alle TKI registreret til CML-behandling i kronisk fase (inkl. symptomatisk behandling for bivirkning), før alloKMT overvejes;
2. accelereret fase (AP) eller blastkrise (BP):
 - a. nydiagnosticeret: alloKMT efter sygdomskontrol for alle i BP og for alle i AP, som ikke opnår optimalt respons på øget dosis TKI. For patient i BP kan tillægges kombinationskemoterapi for at opnå sygdomskontrol;
 - b. sygdomsprogression fra CP: alloKMT indiceret til alle ved AP eller BP efter TKI-behandling af CP, efter skifte til ethvert andet TKI, som ikke har været anvendt, og for T315I-mutation med anvendelse af ponatinib. BP behandles efter retningslinje for akut leukæmi.

Vævstypeundersøgelse anbefales

- I. på diagnosetidspunkt blandt søskende ved højrisiko-score eller aberrant kromosomforandring i Ph-positive klon;
- II. ved skifte fra 1. valgs-behandling blandt søskende ved resistens;
- III. ved resistens for andengenerations TKI blandt søskende (hvis ikke udført tidligere) samt overveje ubeslægtet donorsøgning og alloKMT;
- IV. ved AC eller BP, uanset tidspunkt i CML-forløb, blandt søskende inklusiv ubeslægtet donorsøgning ved behov, når alloKMT kan overvejes.

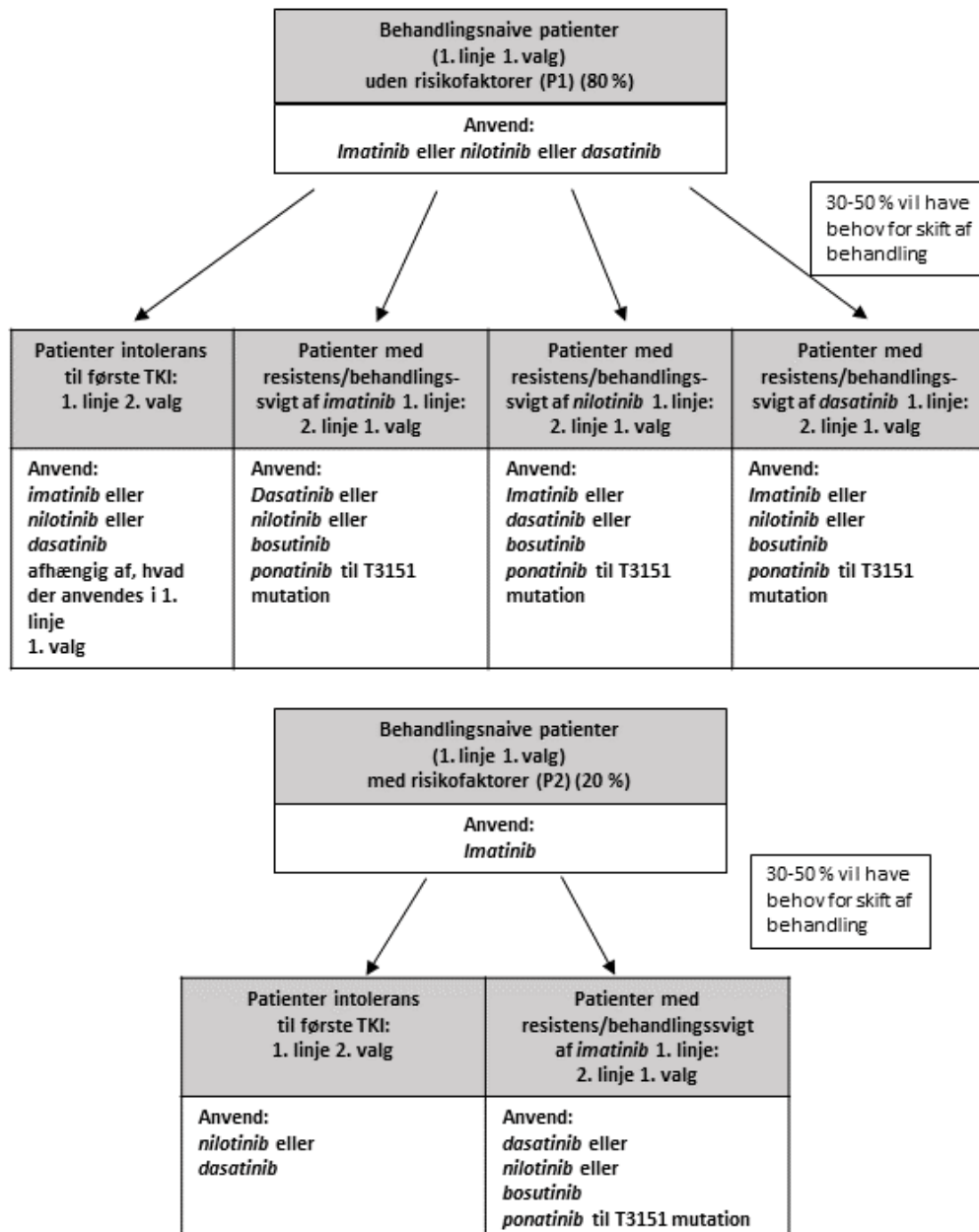
16 Kriterier for seponering af behandling

Svære bivirkninger eller graviditetsønske kan give anledning til et ønske om at seponere TKI-behandling. Seponering af TKI skønnes at være en sikker procedure, forudsat patienterne opfylder inklusionskriterier i EURO-SKI undersøgelsen og forudsat, der udføres en ekstraordinært hyppig kontrol af fortsat effekt hos de pågældende patienter efter samme skabelon [46]. For kvinder, der ønsker ophør med TKI-behandling med henblik på graviditet, skal alle forhold være drøftet, især om behov for genoptaget behandling i graviditeten. Opmærksomheden henledes på, at den optimale behandlingsvarighed inden seponering ikke kendes, og at der ikke foreligger et populationsbaseret skøn over antallet af stop-kandidater, hvorfor det endnu er præmaturot at estimere den kvantitative betydning. EURO-SKI data omfatter kun patienter i 1. linje-behandling og foreligger kun som abstract, præsenteret ved EHA 2016. Det er således præmaturot at fastlægge regler for systematisk seponering af TKI ved CML.

17 Algoritme

1. linje anvendes om enhver TKI-behandling, som bruges, indtil der opstår resistens/behandlingssvigt. Det vil sige, at patienter, der ikke har resistens/behandlingssvigt, men som oplever intolerance i en sådan grad, at behandling må skiftes, vil blive skiftet fra 1. linje 1. valg til 1. linje 2. valg.

Ved resistens/behandlingssvigt vil man gå over til 2. linje-behandling og muligvis højere linjer. Som 3. linje ved intolerance eller behandlingssvigt til 2 TKI'er anvendes en hvilken som helst af de ikke afprøvede TKI'er; alloSCT er rekommanderet hos egnede patienter.



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

På baggrund af dette notats opdeling af patientgrupper, anbefalede lægemiddelvalg, estimerede patientantal samt typiske doser udarbejdes pejlemærker til monitoreringen. De udvalgte pejlemærker indarbejdes i den kvartalsvise monitorering på RADS behandlingsvejledninger.

Et pejlemærke defineres som forventet forbrug af et eller flere lægemidler inden for en eller flere patientgrupper som følge af denne behandlingsvejledning. Pejlemærket kan udtrykke, at forbruget enten skal fastholdes, stige eller falde.

Der er for nærværende 15 etablerede patientkohorter (660 patienter), som vil fortsætte med den behandling, de får.

RADS ønsker at gøre opmærksom på, at imatinib som 1. linje-behandling i uprotokolleret sammenhæng kun vil forblive opretholdt hos 50–70 % af patienterne efter få år, når man anvender kriterier for skift til 2. linje som beskrevet [5,6,42,43].

For øvrige TKI (dasatinib og nilotinib) er der mindre resistens og dermed færre skift som følge af dette. For dasatinib og nilotinib kender man ikke de tilsvarende tal, hverken fra randomiserede studier eller observationelle studier, ligesom kriterierne for skift ikke er så alment accepterede [44]. Da disse præparater tåles lige så godt som imatinib og i færre tilfælde vil møde kriterierne for skift, er der grund til at formode, at puljen af 1. linje-behandlede i højere grad vil forblive intakt med disse to præparater.

Cirka 60-65 nye patienter forventes årligt at kunne følge behandlingsvejledningen for ikke tidligere behandlede CML-patienter.

Erfaringsmæssigt må det forventes, at ca. 30-50 % af disse patienter skifter behandling inden for det første år pga. intolerance, resistens/behandlingssvigt og adherenceproblemer.

Det forventes, at langt hovedparten af nye patienter kan initieres med det anbefalede 1. valg. Men da forbruget til naive patienter eller patienter, der skiftes, ikke kan udskilles separat i disse tal, kan det ikke entydigt monitoreres, i hvilken grad retningslinjerne for nystartede patienter følges. En sådan monitorering vil kræve en specifik monitoreringsprocedure, som ikke er etableret for nærværende.

Taget i betragtning, at der er omkring 660 patienter i TKI-behandling i Danmark, vil 60 behandlingsnaive/nye patienter udgøre en meget beskedent del (cirka 9 %).

RADS mener dog alligevel, at det er relevant at monitorere på forbrugsmønster af TKI i de enkelte regioner baseret på data fra udvalgte afdelinger, som behandler de pågældende patienter. Det vil ud fra apotekets data være muligt at følge forbruget af de enkelte TKI-præparater.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS bemærker, at der med meget stor sandsynlighed ikke vil blive udført flere sammenlignende studier mellem imatinib vs. dasatinib respektive nilotinib som 1. linje-behandling, ligesom der ikke er forventning om direkte sammenligning mellem dasatinib og nilotinib eller direkte sammenligninger med bosutinib. Ændringer af fagudvalgets konklusioner vil dermed formentlig kun kunne ske på basis af yderligere modning af foreliggende studiers resultater samt nye data for seponering af behandling. Der er pågående studier, hvor man undersøger mulighederne for ophør med behandling (behandlingsfri remission), og herved kan afsløres klinisk betydende forskelle.

Nye lægemidler vil blive indskrevet fortløbende.

20 Referencer

- (1) Thygesen LC, Nielsen OJ, Johansen C. Trends in adult leukemia incidence and survival in Denmark, 1943-2003. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1671-80.
- (2) Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2514-20.
- (3) Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012; 119: 3403-12.
- (4) Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012.
- (5) de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3358-63.
- (6) Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054-61.
- (7) Corm S, Roche L, Micol JB, et al. Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990-2007: a population study. *Blood* 2011; 118: 4331-7.
- (8) Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012; 118: 3123-7.
- (9) Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260-70.
- (10) Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123-9.
- (11) Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-9.
- (12) Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 841-51.
- (13) Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I, Giskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012 Oct 1;30(28):3486-3492.

- (14) Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillie L, Pavlov D, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 2015 Jan;168(1):69-81
- (15) Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, D'Adda M, Stagno F, et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2015 Sep;100(9):1146-1150.
- (16) Hochhaus A, Rosti G, Cross NC, Steegmann JL, le Coutre P, Ossenkoppele G, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENESTnd study. *Leukemia* 2016 Jan;30(1):57-64.
- (17) Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016 May;30(5):1044-1054.
- (18) Hjorth-Hansen H, Stenke L, Soderlund S, Dreimane A, Ehrencrona H, Gedde-Dahl T, et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *Eur J Haematol* 2015 Mar;94(3):243-250.
- (19) Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boque C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014 Jan 23;123(4):494-500.
- (20) Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012 Nov 8;120(19):3898-3905.
- (21) Tauchi T, Kizaki M, Okamoto S, et al. Seven-year follow-up of patients receiving imatinib for the treatment of newly diagnosed chronic myelogenous leukemia by the TARGET system. *Leuk Res* 2011; 35: 585-90.
- (22) Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: What is the optimal response? *J Clin Oncol* 2011; 29:4260-5
- (23) Lipton et al. *Blood* 2014 abstract 519
- (24) Opdateret produktresumé Dasatinib
- (25) Cortes et al. Abstract 152 2014 "Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION CA180-056)"
- (26) Opdateret produktresumé Nilotinib
- (27) Hughes et al. Abstract P228 "Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: 6-Year follow-up of ENESTnd"
- (28) Simonsson B, Porkka K, Richter J. Second-generation BCR-ABL kinase inhibitors in CML. *N Engl J Med* 2010; 363: 1673; author reply 1673-5.

- (29) Rea D Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Ann Hematol 2015, 94 (suppl 2: S149-S158)
- (30) Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Cadado LF, Garcia-Gutiérrez V, Hochhaus A et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia 2016: 1-24
- (31) Shah R, Morganroth J Update on Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on QT Interval, Left Ventricular Dysfunction and Overall Risk/Benefit. Drug Saf 2015 38: 693-710
- (32) Opdateret produktresumé Ponatinib
- (33) Moslehi J, Deininger M Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. Jour of Clin Oncology Dec 2015 volume 33 No 35
- (34) Dahlén T, Edgren G, Lambe M, Höglund M, Björkholm M, Sandin F et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. Ann Intern Med June 2016
- (35) Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2016 Apr;11(2):71-79.
- (36) Kekale M, Talvensaaari K, Koskenvesa P, Porkka K, Airaksinen M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. Patient Prefer Adherence 2014 Nov 24;8:1619-1627.
- (37) Opdateret produktresumé Imatinib
- (38) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013 Aug 8;122(6):872-884.
- (39) Ernst T, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: clinical impact of BCR-ABL1 mutations and other lesions associated with disease progression. Semin Oncol 2012; 39: 58-66.
- (40) Dansk Hæmatologisk Selskabs website: www.hematology.dk
(<http://hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/diverse-vejledninger>)
- (41) European Leukemia Net (ELN) website: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/index_eng.html / CML
- (42) Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27: 6041-51.
- (43) Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. Blood 2008; 112: 4437-44.
- (44) Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? J Clin Oncol 2011; 29: 4260-5.

(45) Opdateret produktresumé Bosutinib

(46) Richter J Abstract S145 EHA 2016 "Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of european chronic myeloid leukemia patients: Results of the EURO-SKI trial. "

(47) Signorovitch J, Ayyagari R, Reichmann W, Wu E, Chen L. Major molecular response during the first year of dasatinib, imatinib or nilotinib treatment for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A network meta-analysis. Cancer Treatment Reviews 40 (2014) 285-292

Øvrig baggrundslitteratur:

Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010; 11: 1029-35.

Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol 2014 Jul;89(7):732-742.

Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol 2014 Oct;89(10):947-953.

Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. Br J Haematol 2016 Jan;172(1):97-110.

Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood 2011 Oct27;118(17):4567-4576.

Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khoury HJ, Brummendorf TH, Porkka K, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and othertyrosine kinase inhibitors. Blood 2014 Feb 27;123(9):1309-1318.

Marin,D.;Hedgley,C.;Clark,R. E.;Apperley,J.;Feroni,L.;Milojkovic,et al.
Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib, Blood 2012

Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia 2013 Jan;27(1):107-112.

Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012 Oct;26(10):2197-2203.

Hughes TP, Hochhaus A, Kantarjian HM, Cervantes F, Guilhot F, Niederwieser D, et al. Safety and efficacy of switching to nilotinib 400 mg twice daily for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response or failure on front-line imatinib or nilotinib 300 mg twice daily. Haematologica 2014 Jul;99(7):1204-1211.

Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, le Coutre P, Brummendorf TH, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 2014 Apr 10;123(15):2317-2324.

Douxflis J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogne JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016 Feb 4.

Gurion R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Leader A, Ram R, Shacham-Abulafia A, et al. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2013 Jan;98(1):95-102.

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013 Nov 7;369(19):1783-1796. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol* 2015 Apr;94 Suppl 2:S141-7.

Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, Aljurf M, Bouzas LF, Horowitz M, et al. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. *Haematologica* 2013 Aug;98(8):1282-1290.

Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2016 Feb;91(2):252-265.

Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, Kamel-Reid S, Stock W, Paietta E, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014 Jan;164(2):223-232.

Kekäle M, Peltoniemi M, Airaksinen M Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. *Patient Preference and Adherence* 2015;9 1733-1740

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Fagudvalgsformand Jesper Stentoft, fagdidaktisk professor, overlæge, ph.d. (udpeget af Dansk Hæmatologisk Selskab) Ole Weis Bjerrum, overlæge, dr.med. (udpeget af Region Hovedstaden) Thomas Storkholm, farmaceut, souschef (udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse) Lene Udby, overlæge, ph.d. (udpeget af Region Sjælland) Marianne Tang Severinsen, overlæge, ph.d. (udpeget af Region Nordjylland) Dorthe Rønnov-Jessen, specialeansvarlig overlæge (udpeget af Region Syddanmark) Jørn Starklint, specialeansvarlig overlæge (udpeget af Region Midtjylland) Eva Aggerholm Sædder, overlæge (udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)
Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe	

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
2.0	Oktober 2016	Revurdering 2016 Evidensgennemgang samt argumenter for anbefalinger revurderet.

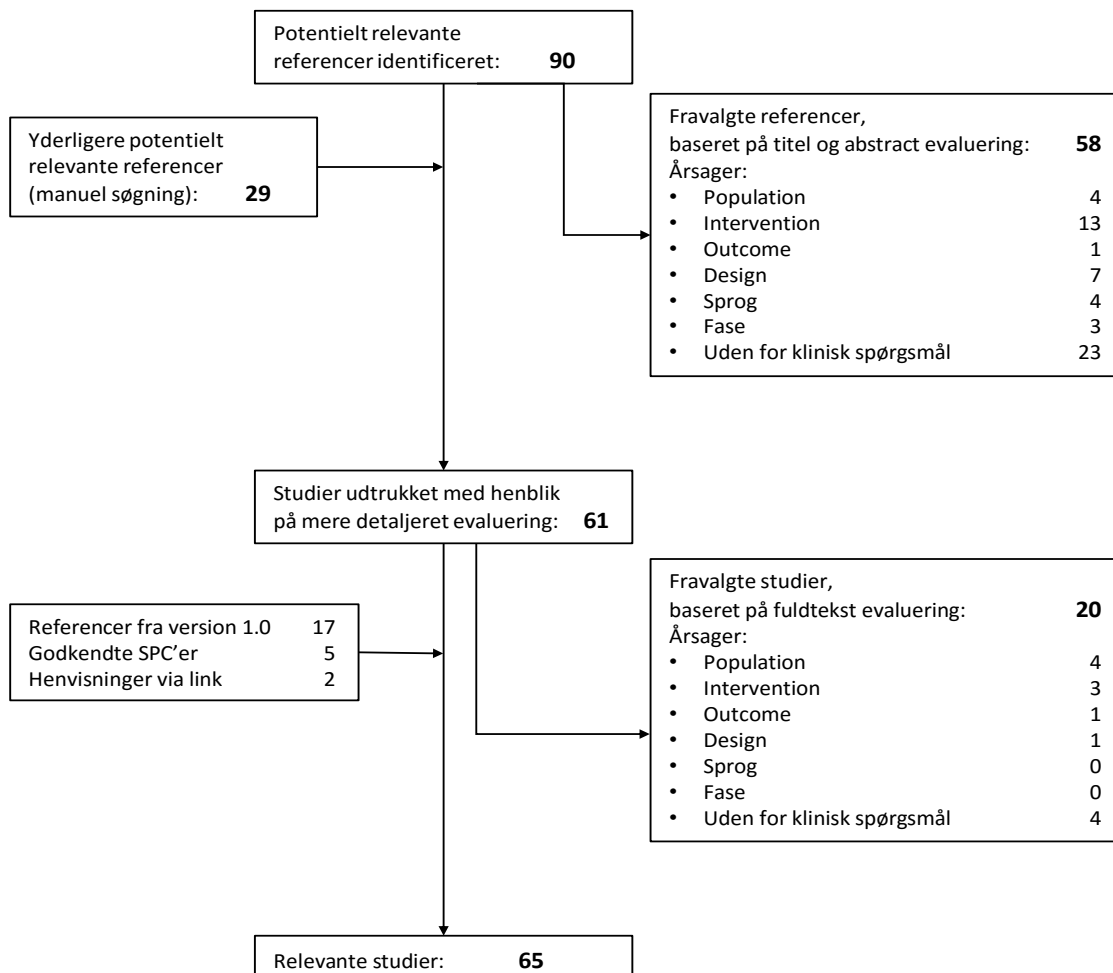
23 Bilagsoversigt

- Bilag 1: Litteraturflow og søgestreng
- Bilag 2: Resultater på kritiske effektmål og bivirkninger
- Bilag 3: Evidensvurderinger
- Bilag 4: Patientsikkerhed og Lægemiddelhåndtering

Bilag 1 - Litteraturflow og søgestreng

Søgestreng(e):

("leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive"[MeSH Terms] OR "chronic myeloid leukemia"[tiab] OR "chronic myelogenous leukemia"[tiab] NOT "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) AND ("Clinical Trial, Phase II"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase IV"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Observational Study"[Publication Type] NOT "Case Reports"[Publication Type] NOT "Editorial"[Publication Type])



Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål og bivirkninger

1. linje Dasatinib vs. Imatinib hos nydiagnosticerede voksne CML patienter

Reference	Komplet cytogenetisk respons CCyR % (12 mdr.)	Molekylært respons MR3 (12 mdr.)	Progression AP eller BP Absolut #	Dødelighed Total 12 mdr. / seneste opfølgning	Dødelighed Leukæmi- relateret 12 mdr. / seneste opfølgning	Svigt (ELN)	Toksicitet
Kantarjian H et al. NEJM June 2010 DASISION 12 mdr. data N=519 [9]	Dasatinib 83 % (by) 95 % CI (78-88) cCCyR: 76,8 % 95 % CI (71,2-81,8)	Dasatinib 46 % (by) 95 % CI (40-52)	Dasatinib 5 (1,9 %)	Dasatinib 4 (2 %) OS 97 % 95 % CI (95-99)	NA	Dasatinib 6 2,3 %	Flere trombocytopenia (19 % vs. 10 %) Pleural effusion (10 % vs. 0 %) 1 død pga. CV-hændelse
	Imatinib 72 % (by) 95 % CI (66-77) cCCyR: 66,2 % 95 % CI (60,1-71,9)	Imatinib 28 % (by) 95 % CI (23-34)	Imatinib 9 (3,5 %)	Imatinib 1 (<1 %) OS 99 % 95 % CI (97-100)	NA	Imatinib 10 3,9 %	Ødem (42 % vs. 19 %) Hypofosphatemia (21 %) 1 død på grund af CV-hændelse
	RR: 1,17; 95 % CI (1,06-1,28) p=0,001 cCCyR: p=0,0075	RR: 1,63; 95 % CI (1,29-2,07) p=<0,0001		NA	NA		
Jabbour et al. Blood, Jan 2014 DASISION Median 3Y [19]			Dasatinib 8 (3%) 95 % CI (1,3-6,0)	Dasatinib 17 OS 93,7 %	NA	Dasatinib 8 3,1 %	Pleural effusion (19 % vs. <1 %) Grade 3/4 = 2 % Infektion (behandlings- og ikke behandlingsrelateret 33 %)
			Imatinib 13 (5 %) 95 % CI (2,7-8,4)	Imatinib 20 OS 93,2 %	NA	Imatinib 12 4,7 %	Ødem (44 %) Hypofosphatemia grade 3/4: 28 % Infektion (behandlings- og ikke behandlingsrelateret 25 %)
			RD: -1,9 % 95 % CI (-5,7-1,8)	NA	NA		

Reference	Komplet cytogenetisk respons CCyR % (12 mdr.)	Molekylært respons MR3 (12 mdr.)	Progression AP eller BP Absolut #	Dødelighed Total 12 mdr. / seneste opfølgning	Dødelighed Leukæmi- relateret 12 mdr. / seneste opfølgning	Svigt (ELN)	Toksicitet
J. Cortes Abstract DASISION Sidste opfølgning 5Y og gældende SPC 2016 [25]	Dasatinib 88 % (by) cCCyR 83 % (by)	Dasatinib 76 % (by) 95 % CI (70,8-81,5)	Dasatinib 12 (4,6 %)	OS 90,9 % 95 % CI (86,6-93,8)	*	NA	Pleural effusion (29 %) grade 1/2 Arterial ischemic hændelse 12 ptt (5 %) CV-hændelse 16 ptt
	Imatinib 84 % (by) cCCyR 78 % (by)	Imatinib 64 % (by) 95 % CI (58,1-70,1)	Imatinib 19 (7,3 %)	OS 89,6 % 95 % CI (85,2-92,8)	*	NA	Arterial ischemic hændelse 6 ptt (2%) CV-hændelse 2 ptt
	cCCyR: p=0,187	p=0,002		HR = 1,01 95 % CI (0,58-1,73) p=0,98			
Hjort-Hansen et al. NordCML006 EJH 2014 Min. 36 mdr. N=46 [18]	Dasatinib 100 % (at)	Dasatinib 81 % (at)	Dasatinib 0	Dasatinib 0 OS 100 %	Dasatinib 0 %	Dasatinib 1 (2 %)	Pleural effusion 27 % (9 % grade 3/4)
	Imatinib 95 % (at)	Imatinib 46 % (at)	Imatinib 1 (2,1 %)	Imatinib 1 OS 99,9 %	Imatinib 0 %	Imatinib 3 (6,5 %)	Forøget leverenzymmer (4 %) og Hypopfosphataemia 13 % Grade 3/4) 1 død på grund af lungecancer ved 20 mdr.
	RR = 1,05 (0,95-1,15) p=0,32	RR = 1.76 (1,06-2,92) p=0,02					
Radich et al. Blood 2012 S0325 second phase Median 3 Y N=246 [20]	Dasatinib 84 % (at) 95 % CI (74-92)	Dasatinib 59 % (at) 95 % CI (48-69) 47 % (by)	Dasatinib 1 <1 %	Dasatinib 7 OS 97 % (3Y) 95 % C (91-99)	Dasatinib 0 (2 ej oplyst)	Dasatinib 6 3 %	Pleural effusion (17 %) Total 58 % grade 3/4
	Imatinib 69 % (at) 95 % CI (56-80)	Imatinib 44 % (at) 95 % CI (34-55) 33 % (by)	Imatinib 2 1,6 %	Imatinib 4 OS 97 % (3Y) 95 % CI (90-99)	Imatinib 2	Imatinib 1 1 %	Ødem (alle) 50 % Total 35 % grade 3/4
	RR = 0,82 (0,67-0,99) p=0,04	RR = 0,75 (0,56-1,0) p=0,05					

1. linje Nilotinib vs. Imatinib hos nydiagnosticerede voksne CML-patienter

Reference	Komplet cytogenetisk respons CCyR % (12 mdr.)	Molekylært respons MR3 (12 mdr.)	Progression AP eller BP Absolut #	Dødelighed Total 12 mdr. / seneste opfølgning	Dødelighed Leukæmi- relateret 12 mdr. / seneste opfølgning	Svigt (ELN)	Toksicitet
Saglio et al. NEJM 2010 ENESTnd	Nilotinib 300 80 % (by), 93 % (at) Nilotinib 400 78 % (by), 93 % (at)	Nilotinib 300 44 % (at) Nilotinib 400 43 % (at)	Nilotinib 300 2 (<1 %) Nilotinib 400 1 (<1 %)	Nilotinib 300 3 OS 98,9 % Nilotinib 400 2 OS 99,2 %	Nilotinib 2 (<1 %)	Nilotinib 300 7 % Nilotinib 400 2 %	Udslæt, GI-bivirkninger (>28 %), hovedpine trombocytopeni
12 mdr. data N=846	Imatinib 65 % (by) 76 % (at)	Imatinib 22 % (at)	Imatinib 11 (4 %)	Imatinib 4 OS 98,6 %	Imatinib 4 (1,4 %)	Imatinib 6 %	Perifert ødem Kvalme, diarre, neutropeni
[11]	p<0,001 for både Nilotinib 300 og 400	p<0,001 for både Nilotinib 300 og 400					
Hochhaus et al. Leukemia 2016 ENESTnd 5 års data			Nilotinib 300 2 (<1 %) Nilotinib 400 3 (1 %)	Nilotinib 300 18 OS 93,7 %, 95 % CI, (90,8-96,6) Nilotinib 400 10 OS 96,2 %, 95 % CI, (93,9-98,5)	Nilotinib 300 6 (2,1 %) Nilotinib 400 4 (1,4 %)	Nilotinib 300 34 (12 %) Nilotinib 400 13 (4,6 %)	2 CV-dødsfald Flere CV-hændelser Ny eller forværring af kolesterol >50 % af nilotinib ptt mod 4 % i imatinib Øgning i glukose
N=84			Imatinib 12 (4,2 %)	Imatinib 22 OS 91,7 %, 95 % CI (88,3-95,0)	Imatinib 16 (5,6 %)	Imatinib 59 (20,8 %)	1 CV-død
[17]			HR vs. Imatinib (95 % CI) NI 300: 0,46 95 % CI (0,21-0,98) p=0,04 NI 400: 0,27 95 % CI (0,11-0,68) p=0,003	HR vs. Imatinib (95 % CI) NI 300: 0,80 95 % CI (0,43-1,49) p=0,49 NI 400: 0,44 (0,21-0,92) p=0,03	HR vs. Imatinib (95 % CI) NI 300: 0,37 95 % CI (0,14-0,93) p=0,03 NI 400: 0,24 95 % CI (0,08-0,72) p=0,06		

Reference	Komplet cytogenetisk respons CCyR % (12 mdr.)	Molekylært respons MR3 (12 mdr.)	Progression AP eller BP Absolut #	Dødelighed Total 12 mdr. / seneste opfølgning	Dødelighed Leukæmi- relateret 12 mdr. / seneste opfølgning	Svigt (ELN)	Toksicitet
Hochhous et al. Leukemia 2016 European ENEST1st 12/24 mdr data N=1089 [16]	Nilotinib 300 82,5 % 95% CI (80,1-84,9) (by)	Nilotinib 300 56,3 % 95 % CI (53,3-59,3) (at) 68,9 % 95 % CI (66,1-71,7) (by)	6 (0,6 %)	13 (1,2 %) OS 98,9 % 95 % CI (98-99,4)	1 (<1 %)	17 (1,6 %)	Udslæt, GI-bivirkninger og hovedpine CV-hændelser: 8 ptt døde på grund af CV-hændelser Spontan rapportering af lipid og glykose parametre, så ikke erkendt
Gugliotta et al. Haematologica 2015 GIMEMA Median 75 mdr. N=73 [15]	Nilotinib 400 99 %	Nilotinib 400 98 %	1 (1,3 %)	3 OS 96 %	1 (1,3 %)	1 (1,3 %)	CV-hændelser 8 ptt 15 % (11/73) klinisk relevant atherosklerotisk hændelse
Hughes & Larson et al. ENESTnd 6 års opfølgning Haematologica 2015 (kun som abstract) og i gældende SPC [27]			Nilotinib 300 11 (3,9 %) Nilotinib 400 6 (2,1 %)	Nilotinib 300 21 OS 91,6 % 95 % CI (88-95,1) Nilotinib 400 11 OS 95,8 % 95 % CI (93,4-98,2)	Nilotinib 300 6 (2,1 %) Nilotinib 400 4 (1,4 %)	Nilotinib 300 11 (3,9 %) Nilotinib 400 10 (3,6 %)	CV-hændelser 25 % i nilotinib arme (NI 400 16 %) Obs. Perifert ødem 24 % i nilotinib arme (NI 400 14 %)
			Imatinib 21 (7,4 %)	Imatinib 23 OS 91,4 % 95 % CI (88,0-94,7)	Imatinib 16 (5,7 %)	Imatinib 19 (6,7 %)	CV-hændelser 2,5 % Perifert ødem 20 % Ødem 2,5 %
				HR vs. imatinib 95 % CI NI 300: 0,89 95 % CI (0,49-1,61) P=0,71 NI 400: 0,46 95 % CI (0,23-0,95) p=0,03	HR vs. imatinib 95 % CI NI 300: 0,37 95 % CI (0,14-0,94) P=0,03 NI 400: 0,24 95 % CI (0,08-0,72) p=0,006		

1. linje Bosutinib vs. Imatinib hos nydiagnosticerede voksne CML patienter

Reference	Komplet cytogenetisk respons CCyR % (12 mdr.)	Molekylært respons MR3 (12 mdr.)	Progression AP eller BP Absolut #	Dødelighed Total 12 mdr. / seneste opfølgning	Dødelighed Leukæmi- relateret 12 mdr. / seneste opfølgning	Svigt (ELN)	Toksicitet
Cortes et al. Jour. Of Clin Oncology 2012	Bosutinib 70 % (at) 95 % CI (64-76)	Bosutinib 41 % (at) 95 % CI (35-47)	Bosutinib 4 (2 %)	Bosutinib 4 OS >99 %	Bosutinib 3 (1,2 %)	8 (3 %)	GI AE: Diarre 68 % (n=168) heraf 26 % grade 3/4 Opkast, kvalme >60 % (n=150) Forhøjet leverenzym Højt antal af ptt. ophører tidligt
BELA 12 mdr. data N=502 [13]	Imatinib 68 % (at) 95 % CI (62-74)	Imatinib 27 % (at) 95 % CI(22-33)	Imatinib 10 (4 %)	Imatinib 10 OS 97 %	Imatinib 8 (3,2 %)	25 (10 %)	Ødem (alt) 38 % (n=97) neutropeni
	P=0,601	p<0,001					
Brümmendorf et al. BJH 2015			Botutinib 4 (2 %)	Bosutinib 7 OS 97 % 95 % CI (94-99)	Bosutinib 6 (2,4 %)	10 (progression + svigt)	GI-bivirkninger, forhøjede leverenzym Dosis interruption og reduktion hyppigere 66 % CV-hændelser 10 % Flere udgår pga. AE (25 %)
BELA 24 mdr. data N=502 [14]			Imatinib 10 (4 %)	Imatinib 13 OS 95 % 95 % CI (91-97)	Imatinib 10 (3,9 %)	33 (progression + svigt)	CV-hændelser 8 % Færre udgår på grund af AE (9 %) Ødem (alt), neutropeni
			p=0,019	OS endnu ikke nået (ongoing)			

Bilag 3 - Evidensvurderinger

Author(s): Kantarjian et al. NEJM 2010 Cortes J et al. 2014 and Approved SPC Radish et al, Blood 2012 Hjort Hansen et al, Eur J of Hem 2015

Date: 2016-06-10

Question: Should dasatinib 100mg x1 vs imatinib 400mg x1 be used for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia?

Settings: multicentre

Bibliography: DASISION (phase 3 study) 12 mo and 3Y, 5Y follow up S0325 NordCML006 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dasatinib 100mg x1	Imatinib 400mg x1	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival 12 måneder (follow-up median 14 months; assessed with: Mortality of any reason at 12 month)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ^{1,2}	none ³	8/258 (3.1%)	3/258 (1.2%)	RR 2.67 (0.72 to 9.94)	19 more per 1000 (from 3 fewer to 104 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival ved sidste opfølgning (follow-up 36 months; assessed with: Mortality of any reason at latest follow up)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious	serious ²	none	20/403 (5%)	22/405 (5.4%)	RR 0.92 (0.51 to 1.65)	4 fewer per 1000 (from 27 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Compleat Cytogentic respons (follow-up 12 months; assessed with: Compleat Cytogentic respons)												
3	randomised trials	no serious risk of bias ⁴	no serious inconsistency	serious ^{4,5,6}	no serious imprecision	none	295/349 (84.5%)	249/343 (72.6%)	OR 2.09 (1.43 to 3.04)	121 more per 1000 (from 65 more to 164 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Major Moleculær respons (follow-up 12 months; assessed with: Major-BCR-ABL- transcript ≤0,1 % efter 12 mdr.)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ^{6,7}	no serious imprecision	none	195/380 (51.3%)	124/375 (33.1%)	OR 2.17 (1.58 to 2.97)	187 more per 1000 (from 108 more to 264 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Progression til AP/BC (follow-up 12 months; assessed with: transformation til accelerated (AP) eller blast phase (BC) efter 12 mdr.)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁸	none	7/403 (1.7%)	11/405 (2.7%)	RR 0.65 (0.25 to 1.67)	10 fewer per 1000 (from 20 more to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Progression til AP/BC (follow-up 36 months; assessed with: Transformation til accelereret fase (AP) og blast fase ved seneste opf)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁸	none	13/403 (3.2%)	18/405 (4.4%)	RR 0.73 (0.36 to 1.46)	12 fewer per 1000 (from 28 more to 20 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival latest (follow-up 60 months; assessed with: Overall survival efter 60 md)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^{2,8}	none	23/259 (8.9%)	26/260 (10%)	RR 0.89 (0.52 to 1.51)	11 fewer per 1000 (from 48 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

¹ ingen statistisk analyse tilgængelig for Percentage of Participants With Overall Survival (OS) ved 12 mdr- kort opfølgning

² downgrade for imprecision - studiet ikke powered for OS data

³ only 1 study

RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

Bilag 3 – Evidensvurderinger

Side 38 af 47

⁴ I S0325 mangler cytogenetisk materiale for 50 %. Det formodes dog at være fordelt ligeligt på begge grupper, men vides ikke.

⁵ resultatet i DASISION angivet som by frem for at - ptt som efterfølgende har mistet respons talt med

⁶ surrogatmål

⁷ resultatet for DASISION er angivet ved by, - dette betyder en vis usikkerhed, idet patienter som efterfølgende har mistet responsen tælles med.

⁸ nedgraderet pga. imprecision, få events

Author(s): Saglio et al Hochhaus et al

Date: 2016-07-26

Question: Should nilotinib vs imatinib 400 mg x1 be used for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia?

Settings: multicenter

Bibliography: Nilotinib vs imatinib for newly diagnosed CML N Engl J Med 2010 Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs. imatinib in chronic phase: 5-year update of the randomised ENESTnd trial, Leukemia 2016

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nilotinib	Imatinib 400 mg x1	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival 12 måneder nilotinib 300 mg x2 (follow-up 12 months; assessed with: Mortality of any reason at 12 month)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	3/282 (1.1%)	4/281 (1.4%)	RR 0.75 (0.17 to 3.31)	4 fewer per 1000 (from 12 more to 33 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival 12 måneder nilotinib 400 mg x2 (follow-up 12 months; assessed with: Mortality of any reason at 12 month)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	2/281 (0.71%)	4/283 (1.4%)	RR 0.5 (0.09 to 2.73)	7 fewer per 1000 (from 13 more to 24 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival ved sidste opfølgning nilotinib 300 mg x2 (follow-up 60 months; assessed with: Mortality of any reason at latest follow up)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	18/282 (6.4%)	22/283 (7.8%)	RR 0.82 (0.45 to 1.5)	14 fewer per 1000 (from 43 more to 39 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
overall survival ved sidste opfølgning nilotinib 400 mg x2 (follow-up 60 months; assessed with: Mortality of any reason at latest follow up)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	10/281 (3.6%)	22/283 (7.8%)	RR 0.46 (0.22 to 0.95)	42 fewer per 1000 (from 4 more to 61 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Compleat Cytogentic respons nilotinib 300mg x2 (follow-up 12 months; assessed with: Compleat Cytogentic respons efter 12 måneder)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ^{3,4}	no serious inconsistency	serious ^{2,3,4}	no serious imprecision	none	226/282 (80.1%)	184/283 (65%)	OR 2.17 (1.48 to 3.18)	151 more per 1000 (from 83 more to 205 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Compleat Cytogentic respons nilotinib 400mg x2 (follow-up 12 months; assessed with: Compleat Cytogentic respons efter 12 måneder)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ^{2,3,4}	no serious imprecision	none	219/281 (77.9%)	184/283 (65%)	OR 1.90 (1.31 to 2.77)	129 more per 1000 (from 59 more to 187 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

Bilag 3 – Evidensvurderinger

Side 39 af 47

								2.76)	more)	MODERATE		
Major Moleculær respons (nilotinib 300mgx2) (follow-up 12 months; assessed with: Major-BCR-ABL- transkript≤0,1% ved12 måneder)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	124/282 (44%)	62/283 (21.9%)	OR 2.80 (1.94 to 4.04)	221 more per 1000 (from 133 more to 312 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Major Moleculær respons (nilotinib 400mgx2) (follow-up 12 months; assessed with: Major-BCR-ABL- transkript≤0,1% ved 12 måneder)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	120/281 (42.7%)	62/283 (21.9%)	OR 2.66 (1.84 to 3.84)	208 more per 1000 (from 121 more to 300 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression til AP/BC nilotinib 300 mg x2 (follow-up 12 months; assessed with: Progression til accelerated (AP) eller blast phase (BC) efter 12 mdr)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	2/282 (0.71%)	11/283 (3.9%)	RR 0.18 (0.04 to 0.82)	32 fewer per 1000 (from 7 more to 37 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression til AP/BC nilotinib 400 mg x2 (follow-up 12 months; assessed with: Progression til accelerated (AP) eller blast phase (BC) efter 12 mdr)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	1/281 (0.36%)	11/283 (3.9%)	RR 0.09 (0.01 to 0.73)	35 fewer per 1000 (from 10 fewer to 38 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression til AP/BC nilotinib 300mg x2 (follow-up 60 months; assessed with: Progression til accelereret fase (AP) og blast fase ved seneste opf)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	10/282 (3.5%)	21/283 (7.4%)	RR 0.48 (0.23 to 0.1)	39 fewer per 1000 (from 57 fewer to 67 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression til AP/BC nilotinib 400mg x2 (follow-up 60 months; assessed with: Progression til accelereret fase (AP) og blast fase ved seneste opf)												
1	randomised trials					none	6/281 (2.1%)	21/283 (7.4%)	RR 0.29 (0.12 to 0.7)	53 fewer per 1000 (from 22 fewer to 65 fewer)		CRITICAL

¹ nedgraderet pga. meget få events - studiet ikke designet og powered til OS

² usikkerhed som følge af frafald

³ ved 12 mdr. manglede der hos 12-14 % af patienterne cytogenetisk data, enten fordi sampling var dårlig eller helt manglede. Disse patienter blev betragtet som havende ingen respons. Usikkerhed som følge af frafald

⁴ surrogatmål

Author(s): Cortes et al. Journal of Clinical Oncology 2012 Brümmendorf et al BJH 2015

Date: 2016-07-29

Question: Should Bosutinib 500 mg x1 vs Imatinib 400 mg x1 be used for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia?

Settings: multicenter

Bibliography: Bosutinib vs imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial Bosutinib vs. imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia : results from the 24 month follow up of the BALA trial

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bosutinib 500 mg x1	Imatinib 400 mg x1	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survial 12 måneder (follow-up 12 months; assessed with: Mortality of any reason at 12 month)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ^{1,2}	none	4/248 (1.6%)	10/251 (4%)	RR 0.40 (0.13 to 1.27)	24 fewer per 1000 (from 35 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival ved sidste opfølgning (follow-up 24 months; assessed with: Mortality of any reason at latest follow up)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	7/248 (2.8%)	13/251 (5.2%)	RR 0.55 (0.22 to 1.35)	23 fewer per 1000 (from 40 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Compleat Cytogentic respons (follow-up 12 months; assessed with: Compleat Cytogentic respons)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ^{3,4}	no serious imprecision	none	175/250 (70%)	171/252 (67.9%)	OR 1.11 (0.76 to 1.61)	22 more per 1000 (from 63 fewer to 94 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Major Molekulær respons (follow-up 12 months; assessed with: Major-BCR-ABL- transkript≤0,1% efter 12 måneder)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	103/250 (41.2%)	68/252 (27%)	OR 1.90 (1.3 to 2.76)	143 more per 1000 (from 55 more to 235 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Progression til AP/BC (follow-up 12 months; assessed with: Progression til accelerated (AP) eller blast phase (BC)after 12 mdr)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁵	none	4/250 (1.6%)	10/252 (4%)	RR 0.4 (0.13 to 1.27)	24 fewer per 1000 (from 35 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Progression til AP/BC (follow-up 24 months; assessed with: progressing til accelereret fase (AP) og blast fase ved seneste opf)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁶	none	4/250 (1.6%)	14/252 (5.6%)	RR 0.29 (0.1 to 0.86)	39 fewer per 1000 (from 8 fewer to 50 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

¹ ingen statistisk analyse tilgængelig for percentage of participants med overall survival (OS) ved 12 mdr. kort opfølgning

² downgrade for imprecision - studiet ikke powered for OS data - få events

³ særligt højt antal tidligt ophør som resultat af toxicitet kan have påvirket CCyR i ITT (disse blev betragtet som non-responders)

⁴ surrogatmål

⁵ downgrade for imprecision studiet ikke powered til dette outcome - meget få events

⁶ No explanation was provided

Bilag 4 - Patientsikkerhed og lægemiddelhåndtering

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalg for Medicinsk Behandling af Kronisk Myeloid Leukæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
Udarbejdet	RADS har udarbejdet bilag 4

Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance

Ud fra et patientsikkerhedsmæssigt perspektiv er det fagudvalgets opfattelse, at der ikke er tilstrækkelige fagligt begrundede forskelle, der kan medføre præference for et eller flere af præparaterne (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib og ponatinib). Ved individuelle forhold med indflydelse på patientsikkerheden og adherence kan behandlingsvejledningens rekommandationer fraviges. Det kan være præparaternes bivirkningsprofil og interaktionsmuligheder, behovet for fleksibel dosering, forventning om non-adherence med den rekommanderede farmakologiske behandling, nedsat organfunktion m.m.

Patientsikkerheden skal uanset valg af TKIer sikres gennem bl.a.:

- grundig medicinanamnese inkl. naturlægemidler pga. risiko for interaktioner.
- grundig instruktion af patienten i korrekt administration (indgiftstidspunkt, fødevarer, glemt dosis m.m.).
- monitorering af udvalgte parametre (blodtal, hjertefunktion, lever-/nyrepåvirkning) med de rigtige intervaller.
- information om bivirkninger, korrekt opbevaring m.m.

I valget af behandling lægger fagudvalget størst vægt på effekten, da behandlingssvigt er forbundet med alvorlige risici. Bivirkninger og interaktioner vurderes som sekundære og afhjælpes gennem understøttende behandling og monitorering.

Ved skift fra et TKI til et andet TKI skal patienten instrueres grundigt på ny, bl.a. i forhold til ændrede administrationsrutiner, monitoreringsbehov, bivirkninger og opbevaringsforhold.

Udvalgte betydningsfulde patientsikkerhedsmæssige forskelle med fagudvalgets kommentarer:

1. Ud fra en farmaceutisk vurdering er der tale om fem veldokumenterede præparater fremstillet af godkendte producenter.
2. De fem præparater er alle til oral indtagelse (kapsel/tablet), så på den vis er de nemme at administrere og skiller sig ikke ud fra hinanden. Der er dog væsentlige, men efter fagudvalgets mening ikke diskvalificerende, forskelle inden for doseringsform og doseringstidspunkt (med/uden mad, +/- deles/knuses).
3. Der er forskelle i interaktionsmuligheder, bivirkninger og monitoreringsbehov, men ingen af de fem præparater skiller sig ud som værende afgørende nemmere.

Emne		Sammenfatning
Doserings- tidspunkt	Glivec (imatinib): Med mad og stort glas vand. Sprycel (dasatinib): Uafhængig af mad, men fast klokkeslæt. Undgå grapefrugtprodukter. Tasigna (nilotinib): Skal indtages 2 gange daglig, skal tages 2 timer før og mindst 1 time efter et måltid. Bosulif (bosutinib): Indtages sammen med morgenmåltid, dog undgå grapefrugtprodukter. Iclusig (ponatinib): Uafhængig af mad, dog undgå grapefrugtprodukter.	Afgørende for effekt og bivirkninger, at patient overholder indgiftstids-punkt(er) og +/- mad. Kommentar: Tasigna adskiller sig væsentligt fra de fire andre ved at skulle forskydes fra mad og tages 2 gange dagligt. Glivec og Bosulif skal (Sprycel og Iclusig kan) indtages ved måltid, hvilket gør det nemmere at huske, samtidig med at der er lagt op til dosering kun 1 gang dagligt.
Dosisjustering	Glivec (imatinib): Skal dosisjusteres ved nedsat lever-/nyrefunktion. Sprycel (dasatinib): Anvendes med forsigtighed ved leverinsufficiens. Tasigna (nilotinib): Anvendes med forsigtighed ved leverinsufficiens. Bosulif (bosutinib): Skal dosisjusteres ved nedsat nyrefunktion, kontraindiceret ved leverinsufficiens. Iclusig (ponatinib): Forsigtighed ved svær lever-/nyreinsufficiens	Glivec skal dosisjusteres ved nedsat lever-/nyrefunktion, mens der som minimum skal udvises forsigtighed ved Sprycel og Tasigna. Kommentar: Må betragtes som et praktisk problem, som behandler kan løse ved grundig anamnese inden ordination og efterfølgende sufficient monitorering.

Emne		Sammenfatning
Lægemiddelform	Glivec (imatinib): Tbl. kan opløses i vand eller æblejuice. Sprycel (dasatinib): Tbl. skal synkes hele. Tasigna (nilotinib): Kapsel kan åbnes, og indhold drysses på en tsk. æblemos og ikke andet. Bosulif (bosutinib): Tbl. skal synkes hel sammen med et glas vand. Iclusig (ponatinib): Tbl. skal synkes hel sammen med et glas vand, må ikke knuses eller opløses.	Sprycel, Bosulif og Iclusig skal synkes hele jf. produktresumé, mens Glivec og Tasigna kan formindskes før indtagelse. Kommentar: Sprycel må ikke deles/knuses pga. risiko for optagelse gennem hud.
Børn, gravide, ammende	Glivec (imatinib): Sparsomme erfaringer fra 3-18 år, til gravide under særlige forhold, ikke til ammende. Sprycel (dasatinib): Mangler erfaringer under 18 år, til gravide under særlige forhold, ikke til ammende. Tasigna (nilotinib): Mangler erfaringer under 18 år, til gravide under særlige forhold, ikke til ammende. Bosulif (bosutinib): Mangler erfaringer under 18 år, til gravide under særlige forhold, ikke til ammende.	Ens for de fem præparater, dog er Glivec som den eneste godkendt til behandling af børn og unge.

Emne		Sammenfatning
Opbevaring	Glivec (imatinib): Ikke over 30° C, beskyttet mod fugt og i originalemballage. Sprycel (dasatinib): Ingen særlige forholdsregler. Tasigna (nilotinib): Ikke over 30° C, beskyttet mod fugt og i originalemballage. Bosulif (bosutinib): Ingen særlige forholdsregler. Iclusig (ponatinib): I originalemballage beskyttet mod fugt og lys.	Sprycel og Bosulif skiller sig ud ved ingen specielle regler til opbevaring. Kommentar: Selv om Sprycel og Bosulif ikke nævner specielle opbevaringsforhold, må opbevaring forventes at ligge inden for sund fornuft = original emballage, ikke for koldt/varmt/fugtigt.
Risiko ved overdosering	Glivec (imatinib): Enkelte tilfælde rapporteret, generelt med positivt udfald. Sprycel (dasatinib): Få tilfælde. Gav signifikant nedsat antal blodplader. Tasigna (nilotinib): Isolerede tilfælde observeret med neutropeni, opkastning og døsighed, men patienter kom sig. Bosulif (bosutinib): Enkelte tilfælde rapporteret. Iclusig (ponatinib): Enkelte tilfælde rapporteret, men patienterne kom sig.	Kommentar: Produktresuméer oplyser om få rapporterede hændelser, generelt med positivt udfald. Risiko for overdosering og glemt dosis kan mindskes med ugedagmærkede blisterpakninger frem for bølter/glas med f.eks. 100 stk.

Emne		Sammenfatning
Monitorering	Glivec (imatinib): Diverse prøver/observationer. Sprycel (dasatinib): Diverse prøver/observationer. Tasigna (nilotinib): Diverse prøver/observationer. Bosulif (bosutinib): Diverse prøver/observationer. Iclusig (ponatinib): Diverse prøver/observationer.	Der skal monitoreres på diverse (blodtal, hjertefunktion m.m.). Kommentar: Ved skift af TKI'er skal monitorering justeres.
Bivirkninger	Glivec (imatinib): Diverse. Sprycel (dasatinib): Diverse. Tasigna (nilotinib): Diverse. Bosulif (bosutinib): Diverse. Iclusig (ponatinib): Diverse.	Kommentar: Bivirkningsprofilen for imatinib, dasatinib og nilotinib, bosutinib og ponatinib varierer, men dog med langt overvejende fællestræk.
Interaktioner	Glivec (imatinib): Bredt spekter, primært inhibitorer og induktorer af CYP3A4. Sprycel (dasatinib): Bredt spekter, primært inhibitorer og induktorer af CYP3A4. Tasigna (nilotinib): Bredt spekter, primært inhibitorer og induktorer af CYP3A4. Bosulif (bosutinib): Bredt spekter, primært inhibitorer og induktorer af CYP3A4. Iclusig (ponatinib): Bredt spekter, primært inhibitorer og induktorer af CYP3A4.	Der skal tages forholdsregler mod diverse interaktionsmuligheder. Kommentar: Ingen skiller sig afgørende ud. Valg af præparat må afhænge af konkret overblik over samlet medicinering inkl. naturlægemidler.

Emne		Sammenfatning
Øvrig	Glivec (imatinib): Udvis forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner pga. risiko for synsforstyrrelser, træthed m.m. Sprycel (dasatinib): Indeholder laktose. Udvis forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner pga. risiko for synsforstyrrelser, træthed m.m. Tasigna (nilotinib): Indeholder laktose. Udvis forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner pga. risiko for synsforstyrrelser, træthed m.m. Bosulif (bosutinib): Påvirker ikke eller kun i mindre grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner, men udvis forsigtighed ved konstaterede gener som træthed, synsforstyrrelser m.m.	Kommentar: Sprycel og Tasigna og Iclusig, men ikke Glivec og Bosulif, indeholder laktose og bør ikke tages ved en række sjældne sygdomme (laktase-mangel, intolerans, malabsorption). Alle fem præparater kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner.
Patientinformation	Glivec (imatinib): Indlægsseddel findes i pakning. Sprycel (dasatinib): Indlægsseddel findes i pakning. Tasigna (nilotinib): Indlægsseddel findes i pakning. Bosulif (bosutinib): Indlægsseddel findes i pakning. Iclusig (ponatinib): Indlægsseddel findes i pakning.	Kommentar: Der er indlægssedler i præparatæskerne, men de korrekte informationer og instrukser til patienten skal ske gennem samtale mellem behandler og patient, evt. suppleret af skriftlig patientinformation fra afdelingen.