

Behandlingsvejledning 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 Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalg for Medicinsk Behandling af Kronisk Myeloid Leukæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	Oktober 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 263834 Offentliggjort: Oktober 2016

Formål

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

Konklusion vedr. lægemidlerne

Første linje 1. valg

Det er fagudvalgets holdning, at følgende lægemidler alle kan rekommanderes som førstelinjebehandling 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 algoritmeafsnit)

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 beskednen 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, hjerteinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlelig 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	

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

P2 udgør 20 % af patienterne = 12 ptt	Voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase med væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlelig 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	

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.

Monitorering af effekten

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 MR.
4. Stigning i fusionstranskript med faktor 3 eller mere, som ikke tvangsfrit kan forklares ved svigtende compliance, indicerer udredning for sekundær resistens.

Kriterier for skift af behandling

Førstelinde-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 bivirkningsmønstret 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, som i deres oprindelige form er validerede i en klinisk kontekst, 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.

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 på ny, 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 (se i øvrigt baggrundsnotat, afsnit 15).

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. 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 præmaturligt 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 præmaturligt at fastlægge regler for systematisk seponering af TKI ved CML.

Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

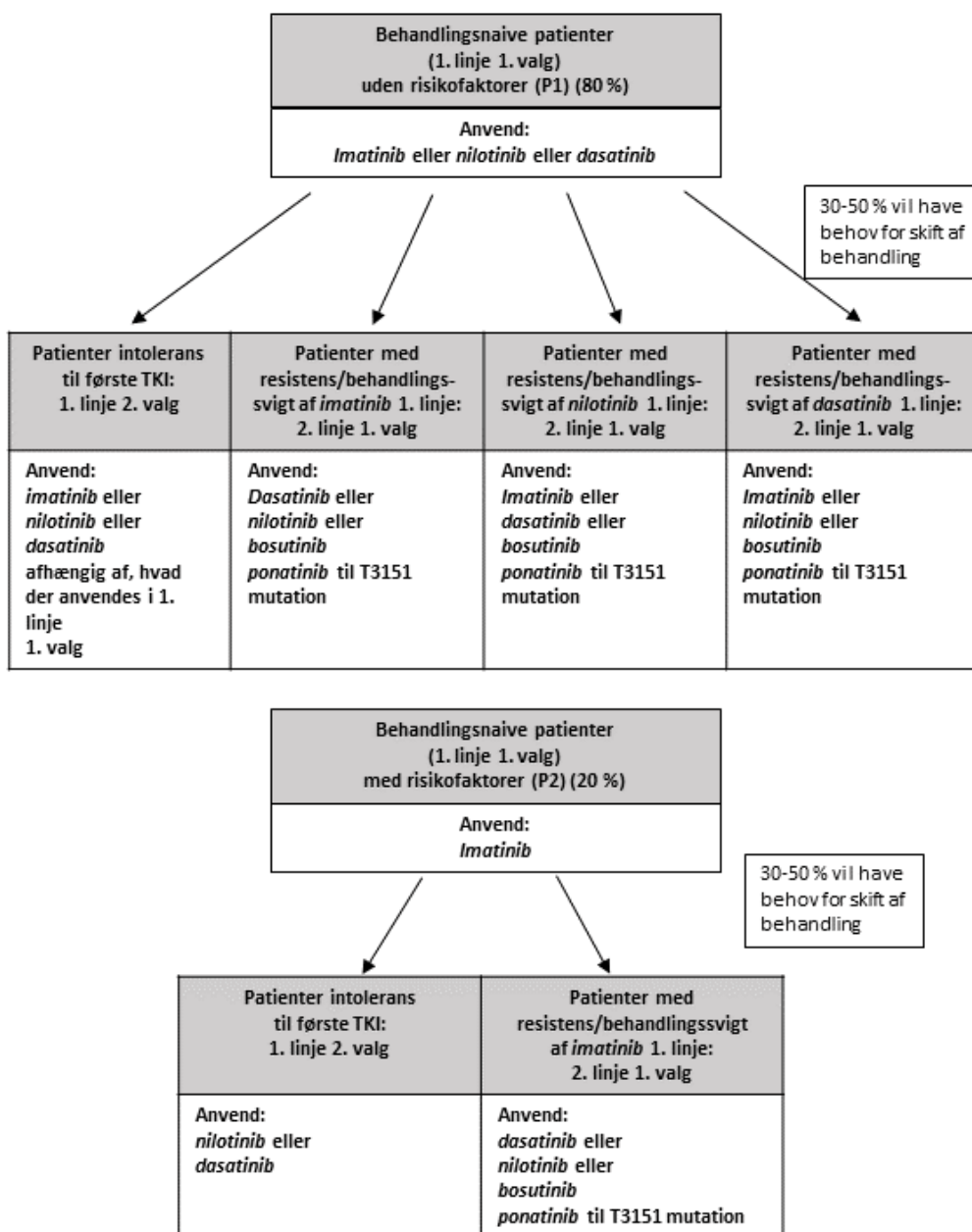
Formålet med dette sammenligningsgrundlag er at sikre korrekt fastlæggelse af ækvipotente behandlinger i henhold til den godkendte behandlingsvejledning for terapiområdet. Baggrundsnotatet omfatter nye patienter.

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.

Algoritme



Fagudvalgets sammensætning

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

Ændringslog

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