

Baggrundsnotat for brug af jernkelerende lægemidler (Iron chelating treatment (ICT)) ved kroniske myeloide neoplasier karakteriserede ved knoglemarvssvigt

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

DER VIL IKKE BLIVE OPDATERET YDERLIGERE I DETTE BAGGRUNDSNOTAT

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Medicinsk behandling af Anæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	November 2016	Version: 1.4 Dok.nr: 226510 Offentliggjort: December 2016

Indholdsfortegnelse

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

1 Formål

Formålet med denne behandlingsvejledning er at tilvejebringe faglig evidens for medicinsk behandling med jernkelerende lægemidler (iron chelating treatment (ICT) til patienter med kroniske myeloide sygdomme karakteriserede ved knoglemarvssvigt. Efter at have gennemgået godkendte produktresuméer på deferoxamin, deferipron og deferasirox samt data bag disse på de anførte hæmatologiske sygdomme, vurderer fagudvalget, at der ikke på nuværende tidspunkt, er en klar og entydig indikation til patienter med kroniske myeloide sygdomme karakteriserede ved knoglemarvssvigt.

RADS vurderer derfor, at ingen af de ICT præparater, som er tilgængelige har en godkendt indikation ved de anførte hæmatologiske sygdomme.

2 Resumé

Formål: At fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for brug af jernkelerende lægemidler (ICT) til hvilke patienter samt hvornår der skønnes behov for ICT behandling.

Metode: Anbefalingerne er baseret på Nordiske Guidelines "Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia" samt data fra publicerede studier, som er vurderet i henhold til GRADE.

Konklusion

- RADS anbefaler, at ICT anvendes til yngre MDS-patienter, der er kandidater til allogen stamcelletransplantation samt til yngre lavrisiko MDS patienter med god performance status og forventet restlevetid >2 år.
- Til øvrige patientgrupper (ældre og/eller højrisko MDS-pt, der ikke er henvist til allogen stamcelle-transplantation, samt til patienter med myelofibrose og CMML) skal der ikke behandles rutinemæssigt med jernkelerende lægemidler. Det tilstræbes at disse patientgrupper kun behandles med jernkelerende lægemidler i forbindelse med klinisk afprøvning.
- Peroral ICT anbefales frem for deferoxaminmesilat, der skal administreres via pumpe, og deferipron og deferasirox anses som værende ligeværdige.

2.1 Forkortelser

CMML	Kronisk Myelomonocytær leukæmi
DMCG	Danske multidisciplinære Cancergruppe
ESA	Erythropoietin stimulating agents
ICT	Iron chelating treatment
MDS	Myelodysplastisk syndrom
QoL	Quality of Life (livskvalitet)

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Visse hæmatologiske sygdomme er af kronisk karakter og primært karakteriserede ved knoglemarvssvigt med deraf følgende anæmi. Den vigtigste sygdom i denne kategori er Myelodysplastisk syndrom (MDS), men Kronisk Myelomonocytær leukæmi (CMML) og Myelofibrose hører også til gruppen. Anæmien, der følger af knoglemarvssvigt, søges ofte initialt behandlet med erythropoietinstimulerende midler (ESA), men vil i sidste ende være transfusionskrævende.

De anførte sygdomme er kroniske - ofte strækkende sig over mange år. Vedvarende og hyppige transfusioner med erythrocytkoncentrater er derfor nødvendige, og disse mange transfusioner kan medføre ophobning af jern i en række indre organer, såkaldt transfusionsbetinget hæmosiderose. Såfremt transfusionsbehovet er stort, vil der teoretisk set være fare for, at jernophobningen ad åre medfører skade på bl.a. hjerte og lever, hvilket eventuelt kan forkorte levetiden. Dette er rationalet for, at man bør overveje jernkelerende behandling, hvis mål det er at fjerne jern fra organerne i håbet om, at man derved hindrer organskade som følge af transfusionsbetinget hæmosiderose.

Brugen af jernkelerende lægemidler ved kroniske myeloide sygdomme er imidlertid fortsat omdiskuteret, da der ikke foreligger prospektive randomiserede undersøgelser, som dokumenterer klinisk gevinst. Der foreligger retrospektive undersøgelser visende en ofte betydeligt forlænget overlevelse hos MDS patienter, som har modtaget jernkelerende behandling (1).

3.2 Internationale guidelines

I Danmark følges behandlingsmæssigt de Nordiske Guidelines udarbejdet af den Nordiske MDS gruppe " Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia" Issue 7, 6th update, 1st of February 2014" (2). Andre internationale guidelines er senest opsummeret af Steensma DP og Gattermann N i 2014 (3).

3.3 Patientgrundlag

Incidensen af MDS er 4 pr. 100.000 pr. år, myelofibrose 1 pr. 100.000 pr. år og CMML 0,5 pr. 100.000 pr. år, hvilket vil sige at der i Danmark årligt er ca. 300 patienter (opsummeret fra den hæmatologiske DMCG). Heraf vil dog kun en andel på henholdsvis 75 % (165 pt.), 75 % (ca. 45 pt.) og 50 % (20 pt.) blive transfusionskrævende, dvs. i alt cirka 230 patienter.

4 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemidler:

V03AC01: Deferoxamin

V03AC02: Deferipron

V03AC03: Deferasirox

5 Metode

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

5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

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

1. Er der evidens for behandling med ICT til patienter med kroniske myeloide sygdomme karakteriseret ved knoglemarvssvigt?
2. Er der klinisk forskel i effekt og bivirkninger mellem de forskellige jernkelerende lægemidler (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) inden for de relevante patientgrupper?

Population (P)

P: Patienter med kroniske myeloide lidelser karakteriseret ved knoglemarvssvigt (Myelodysplastisk syndrom (MDS), Kronisk Myelomonocytær leukæmi (CMML) og Myelofibrose)

Interventioner (I)

Deferoxamin
Deferipron
Deferasirox

Comparatorer (C)

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

Outcomes (O)

For patientgruppen er de kritiske effektmål (prioriteret):

O1= Overlevelse
O2= Transfusionsbehov
O3= Livskvalitet (QoL, Quality of Life)
O4= Bivirkninger

5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der blev foretaget litteratursøgning inden for tidsperioden 2005/01/01 til 2014/12/31 i både Pubmed og Embase. Søgningen blev foretaget den 18/8 2014.

Relativt få studier belyser de kliniske spørgsmål inden for de pågældende patientpopulationer, hvorfor der også i søgningen blev inkluderet observationelle studier.

Søgningen resulterede i totalt 59 referencer, hvoraf kun 7 adresserede PICO og heraf fandt fagudvalget kun 2 relevante.

Supplerende litteratursøgning resulterede i yderligere 6 referencer, som blev identificeret via referencelister i publikationer fra ovenfor nævnte søgning.

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

Ved indskrivningen af deferasirox filmovertrukne tabletter inkluderes yderligere en reference samt opdateret SPC for deferasirox.

6 Vurdering af lægemidlerne

6.1 Effekt og bivirkninger

Med udgangspunkt i de studier, som RADS identificerede, fandt man

O1 Overlevelse:

Evidensniveauet i de studier, som RADS identificerede, fandt man lavt til meget lavt (1,4). Der foreligger ingen randomiserede prospektive studier adresserende dette spørgsmål (1, Tabel 1). En metaanalyse, hvori der indgår 8 observationelle studier (3 ikke randomiserede prospektive undersøgelser og 5 retrospektive undersøgelser) med totalt 1652 patienter (median sample size =153, range 78-534) (1) indikerer, at brugen af ICT medfører en overlevelsesgevinst (varierende median overlevelse i de respektive studier) hos MDS-patienter specielt hos lavrisiko-MDS-patienter.

Den observerede tilsyneladende forlængede levetid som opnås med ICT (1) kan meget vel forklares ved kraftigt selektionsbias, idet de MDS patienter, som har forholdsvis lang levetid, i større grad må forventes at blive udvalgt til behandling med ICT.

Tabel. Effekt af ICT på overlevelse ved MDS (Mainous et al 2014)(1)

Reference	Forsøgsdesign	Antal MDS patienter	Forbedring af median OS efter ICT (p-værdier)	Grade evidensniveau
Lyons (2012) (13)	Prospektivt ikke-randomiseret	534	0.0001	Lavt
Neukirchen (2012) (14)	Retrospektivt	188	0.002	Lavt
Komrokji (2011) (15)	Retrospektivt	97	0.013	Meget lavt
Rapitis (2010) (16)	Retrospektivt	78	0.12	Meget lavt
Rose (2010) (17)	Prospektivt ikke-randomiseret	97	0.0003	Lavt
Leitch (2008) (18)	Prospektivt ikke-randomiseret	178	0.003	Lavt

Reference	Forsøgsdesign	Antal MDS patienter	Forbedring af median OS efter ICT (p-værdier)	Grade evidensniveau
Delforge (2014) (19)	Retrospektivt	127	0.001	Lavt
Remacha (2012) (20)	Retrospektivt	263	0.009	Lavt

Et arbejde (4) ser retrospektivt på MDS-patienter, der gennemgår allogene transplantation, og hos denne specifikke patientgruppe tyder det også på, at der er en overlevelsesgevinst ved jernkæling.

O2 Transfusionsbehov:

Evidensniveauet vedrørende aftagende transfusionsbehov under ICT er lavt til meget lavt. Der foreligger to mindre, prospektive studier, der begge konkluderer, at der er lavere transfusionsbehov ved jernkæling. Studierne er gennemført med deferoxaminmesilat hhv. deferasirox behandling, mens der ikke foreligger studier vedrørende transfusionsbehovet under kæling med deferipron (5, 6).

O3 Livskvalitet:

Evidensniveauet vedrørende effekt på livskvalitet er moderat til lavt (7, 8). Der foreligger alene livskvalitetsstudier ved deferasirox-behandling, og disse er ikke entydige. Der er ikke publiceret livskvalitetsstudier vedrørende de to andre jernkælerende præparater.

O4 Bivirkninger:

Jfr. diverse produktresuméer (9, 10, 11) samt en oversigtsartikel viser (12) at der er forskel på de klinisk betydelige bivirkninger, hvoraf de vigtigste er følgende:

- Deferipron kan give neutropeni hos op til ca. 10 %. Præparatet bør ikke gives til patienter med svær neutropeni og bør kun gives under nøje monitorering hos patienter med lettere grader af neutropeni.
- Deferasirox må ikke indledes hos patienter med en glomerulær filtrationsrate (GFR) under 60 ml/min.

- Gastrointestinale gener ses hyppigt i forbindelse med deferasirox- og deferipronbehandling.
- Ototoxitet (høretab og tinnitus) samt retinatoxitet og katarakt er beskrevet ved langvarig behandling med høje doser af jernkelerende lægemidler, hvorfor årlige øjenundersøgelser og audimetri er påkrævet.

6.2 Værdier og præferencer

RADS anbefaler, at man anvender den administrationsform, der er mest skånsom for patienten, hvor de perorale præparater synes mere fordelagtige, samt at man anvender præparater med færrest mulige bivirkninger.

6.3 Compliance/convenience

Compliance kan være betydende for valg af præparat. Her tænkes specielt på, at deferoxamin skal administreres kontinuerligt subkutan, hvorimod de to andre præparater administreres peroralt. RADS vurderer dog ikke, at der er forskel på 1 gang daglig versus 3 gange daglig.

Compliance kan desuden påvirkes af bivirkninger ved de respektive lægemidler, herunder gastrointestinale bivirkninger ved deferipron.

6.4 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de håndteringsmæssige aspekter, der knytter sig til lægemidlerne.

Deferoxamin kan administreres på fire forskellige måder. Fagudvalget er imidlertid ikke bekendt med, at der anvendes andet end langsom subkutan infusion i Danmark. Ved denne administrationsform anvendes transportable, lette infusionspumper over en periode på 8-12 timer 5 til 7 dage (nætter) om ugen. Deferoxamin er ikke formuleret til at kunne administreres som subkutan bolusinjektion. Infusionsstedet er ikke kritisk, men abdominal-huden er ofte mest velegnet. De øvrige administrationsformer som (fagudvalget bekendt) ikke anvendes i Danmark er:

- 1) intravenøs infusion under blodtransfusion
- 2) kontinuerlig intravenøs infusion og
- 3) intramuskulær administration

Deferipron administreres peroralt. Tabletterne skal tages 3 x dagligt.

Deferasirox administreres peroralt enten som dispergible tabletter eller filmovertrukne tabletter. Dispergible tabletterne skal opløses i juice eller vand ved brug af en mixer. Glasset skal skylles efter for at sikre indtag af hele dosis. Filmovertrukne tabletter synkes hele sammen med vand eller knust på eksempelvis yoghurt.

Der skal anvendes en mindre dosis af de filmovertrukne tabletter sammenlignet med en dispergibel tablet. Således vil en 90 mg filmovertrukket tablet svare til en 125 mg dispergibel tablet. En 180 mg filmovertrukket tablet svarer til en 250 mg dispergibel tablet og en 360 mg filmovertrukket tablet vil svare til en 500 mg dispergibel tablet.

For at undgå fejl bør det oplyses hvilken af de to formuleringer, der anvendes (dispersible tabletter eller filmovertrukne tabletter) samt dosis i mg/kg/dag og beregnet dosis per dag med den valgte dosis.

Ud fra de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter vil en peroral behandling være at foretrække.

	Deferoxamin	Deferasirox	Deferipron
Indtagelsevej(e)	Intramuskulær (IM)* Intravenøs (IV) Subkutan (SC)	Oralt Dispergible tabletter eller filmovertrukne tabletter	Oralt
Samlet daglig dosis	IV, SC: 25-60 mg/kg	Dispergible tabletter 20-40 mg/kg Filmovertrukne tabletter 14-28 mg/kg	75-100 mg/kg
Dosering	8-12 timer 5-7 dage/uge (SC)	En gang dagligt	Tre gange daglig

*Da subkutan infusion er mere effektiv end intramuskulær administration, bør intramuskulær administration kun anvendes, når subkutan infusion ikke er mulig.

6.5 Konklusion vedrørende lægemidlerne

RADS konkluderer

- Evidensen vedrørende mindsket transfusionsbehov og øget overlevelse ved brug af ICT er lav. For begge effektparametre gælder, at der kun findes publikationer vedrørende lavrisiko-MDS-patienter og ikke vedrørende de øvrige patientgrupper nævnt under punkt 3.3.
- Nyere studier vedrørende livskvalitet under deferasirox-behandling har ikke entydigt kunnet dokumentere, at behandlingen medfører en forbedret livskvalitet. Der foreligger ikke livskvalitetsstudier i relation til deferipron- og deferoxamin behandling.
- Hos MDS-patienter, der er kandidater til allogene stamcelletransplantation bør jernophobning undgås, og ICT bør derfor gives i forebyggende øjemed.
- Indtil der foreligger prospektive studier, som måtte pege på andre effektparametre, anvendes reduktion af Se-ferritin som effektparameter.
- Lægemidlerne vurderes som værende ligeværdige med hensyn til reduktion af ferritin-niveauet.
- Valg af præparat vil ofte afhænge af komorbiditet (eks. nedsat nyrefunktion med GFR < 60 ml/min).
- Administration af deferoxamin er betydeligt mere kompliceret end administrationen af de to øvrige præparater.

RADS anbefaler

- ICT anvendes til yngre MDS-patienter, der er kandidater til allogen stamcelle transplantation.
- ICT anvendes til yngre lavrisiko MDS-patienter (IPSS=0) som har god performance status og en forventet restlevetid > 2 år.
- Øvrige patientgrupper (ældre og/eller højrisiko MDS-pt., der ikke er henvist til allogen stamcelle transplantation, samt til patienter med myelofibrose og CMML) ikke behandles rutinemæssigt med jernkelerende lægemidler, og at det fremover tilstræbes at disse patientgrupper kun behandles med jernkelerende lægemidler i forbindelse med klinisk afprøvning.
- Peroral ICT anbefales frem for deferoxamin, der skal administreres via pumpe.
- Deferipron og deferasirox anses som værende ligeværdige.

	Yngre patienter med lavrisiko MDS og en forventet rest levetid > 2 år	MDS-patienter henvist til allogen stamcelletransplantation	Ældre og/eller højrisiko MDS ikke henvist til allogen stamcelle-TX, samt myelofibrose, CMML
Anbefales	deferipron eller deferasirox	deferipron eller deferasirox	
Kan overvejes			
Kan ikke anbefales rutinemæssigt	deferoxamin	deferoxamin	deferipron deferasirox deferoxamin
Kan ikke anbefales			

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Det er ikke muligt præcist at udtale sig om, hvorvidt de anførte jernkelerende lægemidler er ækvipotente i de angivne doser. Årsagen hertil er, at der aldrig er gennemført sammenlignende studier af lægemidlerne, hvorfor nedenstående er en vurdering af RADS.

MDS-patienter henvist til allogen stamcelle transplantation og lav-risiko MDS (IPSS=0) med forventet levetid >2 år Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningstid	Sammenligningsvolumen
deferipron	25 mg/kg x 3*	døgn	75 mg
Deferasirox Dispergible tabletter Filmovertrukne tabletter	20 mg/kg* 14 mg/kg*	døgn	20 mg 14 mg

*Anbefalet startdosis pr. kg kropsvægt.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når Fagudvalgets konklusioner vedrørende lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

8 Kriterier for påbegyndelse af behandling

Hvis ICT er indiceret jævnfør ovenstående, påbegyndes behandlingen ved S-ferritin >1500 µg/l som oftest svarer til at patienten har modtaget ca. 25 SAG-M transfusioner.

Der skal tages hensyn til patienternes komorbiditet, og valget af lægemidler sker under hensyntagen til bivirkninger.

S-kreatinin måles ved to lejligheder, og der beregnes en kreatinin clearance. Hvis denne er mindre end 60 ml/min. er deferasirox kontraindiceret, ligesom deferasirox heller ikke anbefales ved alvorligt påvirket leverfunktion.

Deferipron bør ikke anvendes til patienter med erkendt neutropeni.

9 Monitorering af effekten

Effekten af ICT måles ved at følge S-ferritin. Målet er en reduktion i S-ferritin til et niveau under 1000 mikrogram/l.

10 Kriterier for skift af behandling

Behandlingsskift foretages ved unacceptable bivirkninger og/eller complianceproblemer.

11 Kriterier for seponering af behandling

Seponering foretages ved unacceptable bivirkninger og/eller manglende compliance. Desuden seponeres ICT ved opnået fald i S-ferritin til <1000 µg/l, hvilket ofte ikke opnås grundet vedvarende transfusionsbehov.

12 Algoritme

Følgende patienter anbefales behandlet med ICT:

1. Yngre MDS-patienter henvist til allogene stamcelle transplantation: Ca. 10 patienter/år
2. Patienter med lavrisiko MDS (IPSS=0) og forventet levetid >2år: Ca. 25 patienter/år

Der er ikke data for behandlingsskift ved unacceptable bivirkninger.

13 Monitorering af lægemiddelforbruget

Vejledningen gælder alle nye patienter inden for de nævnte patientpopulationer. Monitoreringen forventes at foregå ved analysering af forbrugsdata.

14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Da der på dette område er flere omstændigheder, såsom ikke klar indikation, et sparsomt forbrug samt meget sparsomme data, betyder dette, at der fremadrettet ikke er grundlag for en national vejledning. Derfor vil der ikke ske yderligere vedligehold af dette baggrundsnotat.

15 Bilag

Bilag 1: Litteratursøgning og resultat

16 Referencer

1. Mainous AG, 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, Amaya M, Coates TD. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 167:720-23,2014
2. "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia" Nordic MDS Group, Issue 7, 6th Update, 1st February 2014. <http://nmds.org/Nordic-Care-Programme>
3. Steensma DP, Gatttermann N. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2014; (26) 431-444.
4. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Malcovati L, Angelucci E, Van Lint MT, Falda M, Onida F, Bernardi ;. Guidi S, Lucarelli B, Rambaldi A, Ceretti R, Marenco P, Pioltelli C, Oneto R, Oirolini L, Fanin R, Bosi A. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 2010, 95(3); 476-484.
5. Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA, et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *Eur J Haematol.* Jun 2014;92(6):527-536.
6. Jensen PD, Heickendorff L, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, Boesen AM, Ellegaard J. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol.* 1996 Aug; 94(2):288-99.
7. Efficace F, Santini V, La Nasa G, Cottone F, Finelli C, Borin L, Quaresmini G, Di Tucci AA, Volpe A, Cilloni D, Quarta G, Sanpaolo G, Rivellini F, Salvi F, Molteni A, Voso MT, Alimena G, Fenu S, Mandelli F, Angelucci E. Health-related quality of life in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: a prospective study to assess the impact of iron chelation therapy. *BMJ Support Palliat Care.* 2014 Sep 9. pii: bmjsplice-2014-000726. doi: 10.1136/bmjsplice-2014-000726.
8. Porter J, Bowden DK, Economou M, Troncy J, Ganser A, Habr D, Martin N, Gater A, Rofail D, Abetz-Webb L, Lau H, Cappellini MD. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in β -Thalassemia and

Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. *Anemia* 2012;297641, doi: 10.1155/2012/297641.

9. Godkendt produktresumé Deferoxamin (www.produktresume.dk)
10. Godkendt Iroduktresumé Deferipron (www.ema.europa.eu)
11. Godkendt produktresumé Deferasirox (www.ema.europa.eu)
12. Temraz S, Santini V, Musallam K, Taher A. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91:64-73.
13. Lyons RM, Paley C , DiBella et al. Comparison of 24-month outcomes in chelated and non-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res.* 2014 Feb;38(2):145-6
14. Neukirchen J, Fox F, Kundgen A et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res.* 2012 Aug;36(8):1067-70.
15. Komrokji rs, Al Ali NH, Padron E et al. Impact of iron chelation therapy on overall survival and AML transformation in lower risk MDS patients treated at the Moffitt cancer center. *Blood* 118: 1196-97, 2011.
16. Raptis A, Duh MS, Wang ST et al. Treatment of transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndrome or severe anemia: data from multicenter clinical practices.
17. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res.* 2010 Jul;34(7):864-70.
18. Leitch CA, Leger CA, Goodman TA et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy. *Clinical Leukemia* 2:205-11, 2008.
19. Delforge M, Selleslag D, Beguin Y et al. Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2014 May;38(5):557-63
20. Remacha A, Arrizabalaga B, Villegas A et al. The IRON 2 study. A retrospective observational study to describe the evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 120:1723, 2012
21. Chalmers A, Shammo J Evaluation of a new tablet formulation of deferasirox to reduce chronic iron overload after long-term blood transfusion. *Therapeutic and Clinical Risk Management* 2016;12 201-208

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>Formand Birgitte Bang Pedersen, overlæge, ph.d., Region Nordjylland - Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab Overlæge ph.d. Ida Nørager Tietze, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge Gudrun Kjær Steffensen, Region Syddanmark Specialansvarlig overlæge, dr. med. MHM, Lisbet Brandi, Region Hovedstaden Ledende overlæge Svend Erik Stentebjerg, Region Nordjylland Overlæge, ph.d., Jørn Starklint, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge, ph.d. Hanne Vestergaard, Region Syddanmark Overlæge dr. med Peter Marckmann, Region Sjælland Overlæge Klas Raaschou-Jensen, Region Sjælland (udtrådt af fagudvalget 12/5 2015) Overlæge, dr. med. Ove Juul Nielsen, Region Hovedstaden Overlæge, ph.d., Thomas Elung Jensen Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Farmaceut Allan Mikael Schrøder Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
<p>Faglig ansvarlig arbejdsgruppe</p>	<p>Overlæge, dr. med. Ove Juul Nielsen, Region Hovedstaden Ledende overlæge Svend Erik Stentebjerg, Region Nordjylland Overlæge, ph.d., Jørn Starklint, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge, ph.d. Hanne Vestergaard, Region Syddanmark Overlæge Klas Raaschou-Jensen, Region Sjælland (udtrådt af fagudvalget 12/5 2015)</p> <p>Farmaceut Allan Mikael Schrøder, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	19. januar 2015	
1.1	23. marts 2015	Sammenligningsgrundlag deferasirox rettet til initial dosis 20 mg/kg/døgn svarende til at initial dosis på deferipron er anvendt.
1.2	21. maj 2015	I afsnit 6.1, afsnittet om O1 Overlevelse er der rettet redaktionelt i de første 10 linjer pga. uforklarlige slåfejl.
1.3	12. Februar 2016	Præcisering side 2 omkring indikationer på lægemidler. Under afsnit 8 "Kriterier for påbegyndelse af behandling": tilføjelse omkring hensyn til patienternes komorbiditet og at valget af lægemidler sker under hensyntagen til bivirkninger.
1.4	December 2016	Indskrivning af ny formulering af deferasirox (filmovertrukne tabletter). Opdatering af følgende afsnit: 5.2, 6.4 samt 7.0

Bilag 1 Litteratursøgning og resultat

Søgestreng

(myeloproliferative disorder/OR myeloproliferative neoplasms.mp. or myeloproliferative neoplasm/ OR mixed myelodysplastic myeloproliferative disease/OR myelodysplastic syndrome/ OR chronic myelomonocytic leukemia/OR myeloid metaplasia/ or chronic idiopathic myelofibrosis.mp OR thalassemia/) AND (deferasirox/ OR deferiprone/ OR deferoxamine mesylate/) ferumoxytol.mp. or ferumoxytol/).

Limits: (english language and embase and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial) and yr="2009 - 2014" and article)

