

## Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (TKI) ved kronisk myeloid leukæmi (CML)

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 27. november 2023.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

"Fagudvalgets sammensætning" benævner det RADS-fagudvalg, som udarbejdede den behandlingsvejledning, der danner grundlag for lægemiddelrekommandationen. Fagudvalget har ikke været inddraget i Medicinrådets opdatering af lægemiddelrekommandationen.

<b>Gældende fra</b>	<b>1. april. 2024</b>	Version: 2.8 Dok.nr: 141369 Offentliggjort: November 2023
---------------------	-----------------------	---

### Ændringslog

Version	Dato	Godkendt af	Ændring
1.0	Juni 2013	RADS	RADS-rekommandation offentliggjort
2.0	Oktober 2016	RADS	Revurdering af behandlingsvejledning. Evidensgennemgang samt argumenter for anbefalinger revurderet.
2.1	November 2017	Medicinrådet	Rekommandation opdateret pga. nyt udbud. Imatinib "Accord" er nyt førstevalg. Behandlingsvejledning og rekommandation sammenskrives.
2.2	November 2018	Medicinrådet	Rekommandation opdateret pga. nyt Amgrosudbud gældende pr. 1. januar 2019. Imatinib "Sandoz" erstatter Imatinib "Accord" som nyt førstevalg.

2.3	Januar 2020	Medicinrådet	Rekommandation opdateret pga. nyt Amgrosudbud gældende pr. 1. april 2020. Ingen ændringer i prioritering af lægemidlerne.
2.4	Maj 2022	Medicinrådet	Rekommandation opdateret pga. nyt Amgrosudbud gældende pr. 1. oktober 2022. Ingen ændringer i prioritering af lægemidlerne.
2.5	Juni 2022	Medicinrådet	ATC-koder opdateret.
2.6	Januar 2023	Medicinrådet	Rekommandation opdateret pga. udvidelse af indikationen for Dasatinib Zentiva til også at gælde CML. Imatinib "Sandoz" er fortsat 1. valg. Sprycel udgår af rekommandationen. Dasatinib Zentiva er fremover 2. valg, mens Tasigna Stada" er 3. valg.
2.7	Oktober 2023	Medicinrådet	Rekommandation opdateret efter Amgrosudbud. Ingen ændring i rækkefølgen af lægemidlerne. Handelsnavne er skiftet fra Imatinib "Sandoz" til Imatinib "Accord" og fra Dasatinib "Zentiva" til Dasatinib "Stada".
2.8	November 2023	Medicinrådet	Handelsnavn er skiftet fra Dasatinib "Stada" til Sprycel (Orifarm), da Dasatinib "Stada" ikke har en godkendt CML-indikation angivet i produktresuméet.

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.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for Medicinsk Behandling af Kronisk Myeloid Leukæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

## 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' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningerne med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

## 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 beskedent indflydelse på det samlede forbrug af TKI.

## Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

<b>P1 udgør 80 % af patienterne</b>	Voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase uden væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlelig diabetes)
<b>1. valg til min. 80 % af populationen</b>	Imatinib "Accord" 400 mg, 1 gang dagligt
<b>2. valg</b>	Sprycel (Orifarm), (dasatinib) 100 mg, 1 gang dagligt
<b>3. valg</b>	Tasigna (nilotinib) 2x150 mg, 2 gange dagligt med 12 timers interval

<b>P2 udgør 20 % af patienterne</b>	Voksne, behandlingsnaive CML-patienter i kronisk fase med væsentlige risikofaktorer (arteriosklerotiske risikofaktorer, langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, svær KOL, pleuraexudater, svært behandlelig diabetes)
<b>1. valg til min. 90 % af populationen</b>	Imatinib "Accord" 400 mg, 1 gang dagligt
<b>2. valg</b>	Sprycel (Orifarm), (dasatinib) 100 mg, 1 gang dagligt
<b>3. valg</b>	Tasigna (nilotinib) 2x150 mg, 2 gange dagligt med 12 timers interval

### 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 anført i baggrundsnotatet 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, indikerer udredning for sekundær resistens.

### Kriterier for skift af behandling

Førstelinjebehandling 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

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

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 præmaturt at estimere den kvantitative betydning.

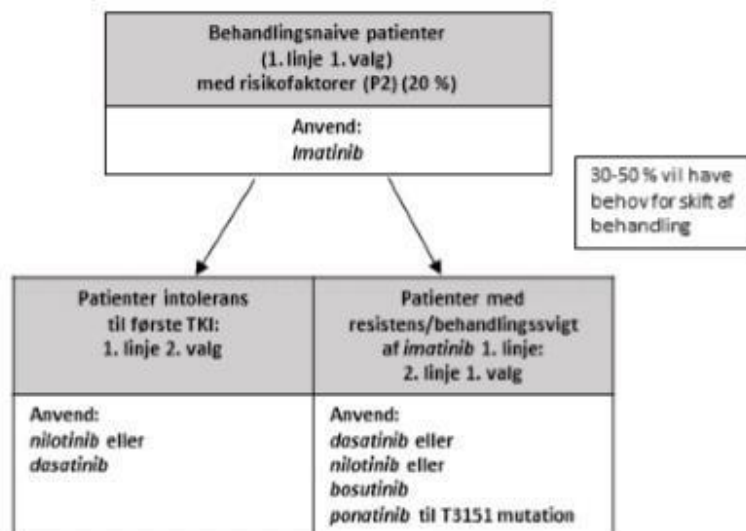
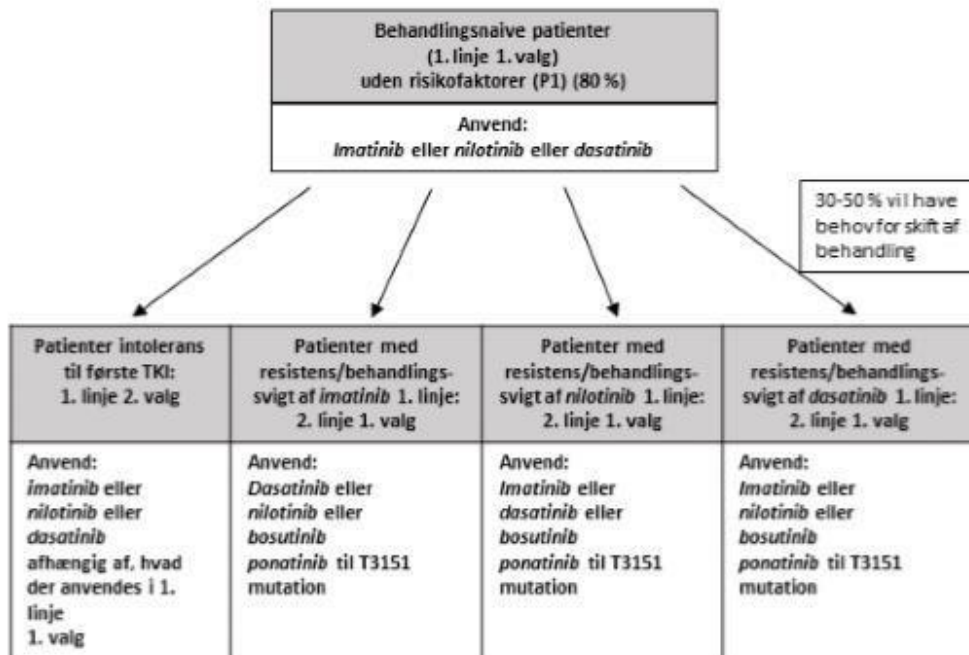
EURO-SKI data omfatter kun patienter i 1. linje-behandling og foreligger kun som abstract, præsenteret ved EHA 2016. Det er således præmaturt at fastlægge regler for systematisk seponering af TKI ved CML.

### Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

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

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Dasatinib (ATC L01EA02)	1 tablet/kapsel à 100 mg x 1	daglig	100 mg
Imatinib (ATC L01EA01)	1 tablet/kapsel à 400 mg x 1	daglig	400 mg
Nilotinib (ATC L01EA03)	2 tablet/kapsel à 150 mg x 2	daglig	600 mg

## Algoritme



## Fagudvalgets sammensætning

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