

Anbefalinger til behandling af mennesker, der lever med CML

En patientvenlig opsummering af de europæiske LeukemiaNet 2020-anbefalinger til behandling af kronisk myeloid leukæmi

Publiceret af



Indhold

Forord fra arbejdsgruppen	2
Introduktion	3
Diagnostiske procedurer	3
CML i forskellige populationer (epidemiologi).....	3
Prognostiske faktorer på tidspunktet for diagnosen.....	4
Definitioner af respons	4
Kontrol, respons på behandling og “milepæle”	5
Aktuelt tilgængelige CML-behandlinger.....	6
Førstelinjebehandling.....	6
Imatinib (Glivec® eller Gleevec®).....	6
Dasatinib (Sprycel®)	6
Nilotinib (Tasigna®)	7
Bosutinib (Bosulif®)	7
Radotinib (Supect®).....	7
Interferon alfa (IFN α).....	7
Generiske.....	7
TKI omkostninger og omkostningseffektivitet	8
Andenlinjebehandling.....	8
Behandling ud over anden linje.....	8
Ponatinib (Iclusig®).....	8
Toksicitet, bivirkninger og komplikationer	9
Behandlingsmuligheder for resistente <i>BCR-ABL</i> -mutationer	10
Behandling af avanceret fase CML.....	11
Stamcelletransplantation.....	11
Livskvalitet.....	11
Behandlingsfri remission	12
Graviditet og forældreskab.....	12

Forord fra arbejdsgruppen

Kronisk myeloid leukæmi (CML) er en sjælden kræfttype i blod og knoglemarv. CML starter i stamcellerne i knoglemarven. Stamceller modnes normalt til en af de tre hovedtyper af blodlegemer: hvide blodlegemer, røde blodlegemer eller blodplader. Når CML starter, bliver stamcellerne unormale, og der produceres for mange hvide blodlegemer. Over tid erstatter CML-celler normale celler i knoglemarven og forhindrer at der fremstilles sunde blodlegemer.

Der er tre faser af CML:

Kronisk fase – dette er den indledende fase, hvor kroppen producerer for mange hvide blodlegemer. Denne fase kan vare fra måneder til år. Hvis symptomer opstår, er de sandsynligvis milde og det er let at overse dem.

Accelereret fase – hvis de ikke behandles, gennemgår CML-cellerne flere ændringer, og sygdommen vil udvikle sig hurtigere. Symptomerne bliver mere synlige.

Blastfase – umodne leukæmi (kræft)-celler kaldet blaster kan nu ses, og sygdommen forværres med sandsynlighed for alvorlige komplikationer.

Hos mennesker indeholder hver celle normalt 23 par kromosomer, og hver af disse kromosomer indeholder tusindvis af gener. I CML-celler forbindes en del af kromosom 22 med en del af kromosom 9. Dette fører til dannelsen af det såkaldte Philadelphia (Ph)-kromosom. Som et resultat bevæger et gen kaldet *ABL1*, der normalt findes på kromosom 9, sig og opretter forbindelse til genet kaldet *BCR*, der normalt findes på kromosom 22. *BCR* og *ABL1* smelter sammen og skaber et unormalt gen, *BCR-ABL*. Dette gen styrer produktionen af et protein kaldet tyrosinkinase. Tyrosinkinase hjælper normalt celler med at dele sig og formere sig. Imidlertid danner det unormale gen en defekt form for tyrosinkinase, som producerer for mange hvide blodlegemer. Dette menes at være årsagen til CML. Behandling med henblik på at blokere denne unormale tyrosinkinaseaktivitet har revolutioneret behandlingen af CML.

European LeukemiaNet (ELN), et offentligt finansieret forskningsnetværk, kom med **behandlingsanbefalinger til behandling af CML** først i 2006 efterfulgt af opdateringer i 2009, 2013 og igen i 2020. De nuværende anbefalinger til voksne CML-patienter blev aftalt af 34 CML-eksperter fra Europa, Amerika og Asien-Oceanien baseret på de bedste tilgængelige videnskabelige data på tidspunktet for offentliggørelse. ELN udarbejdede anbefalingerne til læger og patienter for at forbedre forståelsen af CML.

2020-opdateringen af ELN-anbefalingerne afspejler, at der findes nye behandlingsmuligheder. Især er den første generiske formulering af en tyrosinkinaseinhibitor (TKI) godkendt til CML. En ny prognosescore for langtidsoverlevelse (ELTS) er også blevet introduceret, og nye risikofaktorer er blevet identificeret. Diagnostiske tests er nu beskrevet mere detaljeret. Overvågning af behandlingsrespons ved kvantitativ polymerasekædereaktion (PCR) anbefales, når det er muligt. Der er mulighed for at stoppe, at komme i (TFR) efter kvalificeret og høj molekylær monitorering. Ny rådgivning er også tilgængelig nu i forhold til familieplanlægning.

Vi kommer her med en opsummering af ELN-anbefalingerne til dig, så at du kan bruge til at diskutere din sygdom og behandlingsvalg med din læge. Opsummeringen blev udarbejdet af følgende arbejdsgruppe af patientforkæmpere:

- **Denis Costello**, (Workgroup Chair), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Tyskland
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organization, Israel
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Tjekkiet
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italien
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Tyskland
- **Rita Christensen**, LYLE – patientorganisation for lymfekræft, leukæmi og MDS, Danmark
- **Jelena Cugurovic**, CML-sammenslutningen Serbien, Serbien
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukemia Care, Storbritannien

Opsummeringen blev gennemgået af følgende eksperter:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Tyskland
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Bordeaux Universitet, Frankrig
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Torino Universitet, Italien
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

Introduktion

Behandlingen af kronisk myeloid leukæmi (CML) har ændret sig i de senere år. CML har udviklet sig fra en livstruende kræftform til en håndterbar sygdom. De fleste patienter kan drage fordel af en yderst effektiv kategori af lægemidler kaldet tyrosinkinasehæmmere (TKI). Der er adskillige TKI'er til rådighed i dag. Men behandlingen er dyr og kan føre til komplikationer. Derfor bør sygdommen kontrolleres af læger, der er specielt uddannet til at behandle hver patients specifikke behov.

Mange patienter med CML i kronisk fase responderer fint på behandlingen og når normal forventet levetid. Nogle patienter er i stand til at nå en stabil dyb molekylær respons (DMR). Disse patienter kan også have mulighed for at stoppe med at tage TKI'er og fortsætte deres liv uden medicin. Dette kaldes behandlingsfri remission (TFR). Dette behandlingsmål er muligvis kun tilgængeligt for få patienter, i andre lande end Danmark der har adgang til effektive lægemidler og kvalitetsovervågning. For de fleste patienter inkluderer hovedmålene med behandlingen at opnå "major" molekylært respons (MMR) og normal overlevelse.

Diagnostiske procedurer

Flere tests og undersøgelser udføres for at bekræfte, om en patient har CML. De omfatter:

- **Fysisk undersøgelse** – din læge undersøger dig, især i forhold til størrelsen på din milt og din lever, men også for at fastslå din almindelige helbredsprofil. Hvis du har CML, forstørres din milt ofte.
- **Komplet blodtælling** – der tages blodprøve for at vurdere de forskellige typer blodlegemer.
- **Cytologisk og cytogenetisk test** – en knoglemarvsprøve (**knoglemarvsaspirat**) udtages fra hoftebenskammen under lokalbedøvelse. Denne test giver lægen mulighed for at bestemme blodcellernes form og funktion i din knoglemarv. Hvis CML er til stede, kan sygdommen være i kronisk fase (CP), accelereret fase (AP) eller blastfase (BP). Din læge kan også udtage et lille stykke knogle for at kontrollere for blastceller. Tilstedeværelsen af blastceller eller fiberindhold i denne knogleprøve indikerer, at en patient kan have højere risiko. Knoglemarvsceller evalueres for at detektere Philadelphia-kromosomet og andre abnormiteter, der kunne betyde højere risiko. Denne test kaldes **kromosomanalyse**. En anden test kendt som **fluorescens in-situ hybridisering (FISH)** bør udføres, hvis *BCR-ABL* (gen for CML) er blevet identificeret, men Philadelphia-kromosomet ikke kan påvises ved andre cytogenetiske tests.
- **Kvalitativ polymerasekædereaktion (PCR)** – denne yderst følsomme test detekterer *BCR-ABL* i dit blod eller din knoglemarv. Denne test skal udføres på tidspunktet for CML-diagnosen. Testresultaterne fungerer som udgangsværdier og bruges til at vurdere ændringer i sygdommen for at sikre, at din behandling er effektiv.
- **Elektrokardiogram (EKG)** – elektriske signaler i dit hjerte for at vurdere dit hjertes funktion.
- **Biokemisk blodprofil** – indgår i den generelle helbredsundersøgelse.

Din læge kan også bede dig om at gennemgå andre diagnostiske procedurer. Dette afhænger af din egen helbredsprofil, din sygdomshistorik og andre sygdomme, du måtte have.

CML i forskellige populationer (epidemiologi)

CML kan påvirke alle i enhver aldersgruppe. I vestlige lande er patienter generelt ældre (over 50 år). I Afrika eller Asien er CML mere almindelig hos yngre aldersgrupper, herunder blandt børn og unge. Denne forskel kan skyldes befolkningens aldersstruktur, når man sammenligner et land med et andet.

Alder spiller en vigtig rolle i behandlingen af CML og bør tages med i betragtning, når der træffes beslutninger om behandling. Ældre patienter modtager med større sandsynlighed behandling for andre sygdomme. Hos yngre patienter er familieplanlægning og problemer omkring graviditet vigtige behandlingsovervejelser.

Prognostiske faktorer på tidspunktet for diagnosen

På tidspunktet for CML-diagnosen kan din alder, din miltstørrelse og andre målinger såsom blodcelleantal påvirke, hvordan du kan reagere på behandling med TKI'er. Disse prognostiske faktorer skal vurderes, inden du begynder på medicinsk behandling. Prognostiske faktorer bruges til at beregne en patients relative risikoscore. At kende din risikoscore hjælper dig og din læge med at vælge behandling.

Før år 2000 brugte man prognostiske scorer der hed SOKAL, Euro og EUTOS, og man kan stadig finde videnskabelige artikler hvor disse scorer er anført. Den bedste score nu om dage hedder ELTS, og den måler prognosen for behandlingens respons. ELN-eksperterne anbefaler at bruge den nye score i stedet for de ældre. ELTS lægger mindre vægt på alder som et mål for risiko. Dette skyldes, at de fleste patienter i dag har en næsten normal forventet levetid og ikke dør af CML.

Andre prognostiske faktorer, der er til stede på tidspunktet for din CML-diagnose, kan også påvirke dit resultat og bør overvåges nøje. Disse faktorer inkluderer fiberindhold i din knoglemarvsaspiratprøve og yderligere kromosomændringer (såkaldte alternative kromosomafvigelse eller ACA) i celler, med Philadelphia-kromosomet.

Definitioner af respons

Målet med TKI-behandling er at opnå sygdomsremission. Dette betyder, at tegn og symptomer på sygdommen er forsvundet. I CML defineres respons på behandling som resultaterne af tests, der vurderer tilstedeværelsen af leukæmiske BCR-ABL-celler. Der er forskellige responsniveauer:

- **Komplet hæmatologisk respons (CHR)** – antallet af blodlegemer er vendt tilbage til det normale. Blodprøver viser ikke umodne hvide blodlegemer. Og hvis milten oprindeligt var forstørret, er den nu vendt tilbage til normal størrelse.
- **Komplet cytogenetisk respons (CCyR)** – cytogenetisk analyse af knoglemarvsceller viser ingen celler med Philadelphia-kromosomet.
- **Primær molekylær respons (MMR)** – PCR-testen kan stadig påvise tilstedeværelse af *BCR-ABL*, men på et lavt niveau (*BCR-ABL*-niveauer under 0,1 %). Læger anser dette for at være et fremragende respons.
- **Dyb molekylær respons (MR4 eller MR4.5)** – PCR-testen kan stadig påvise *BCR-ABL*, men på et meget lavt niveau tæt på den laveste detektionsgrænse (*BCR-ABL* under 0,01 % betegnes MR4 og under 0,0032 % betegnes MR4.5).
- **Molekylært ikke-målbar sygdom** – PCR-testen kan ikke påvise *BCR-ABL* i blod eller knoglemarv. Men mange patienter kan have små mængder *BCR-ABL*, som bare ikke kan måles.

Molekylær respons måles på en standardiseret måde ifølge International Scale (IS). Testlaboratoriet vil vurdere antallet af *BCR-ABL*-kopier (også kaldet transskripter) i forhold til antallet af referencegen vist i tabel 1 (*ABL1* eller andre internationalt accepterede kontrolgen såsom den såkaldte GUSB).

Tabel 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4,5}	MR ⁵
Minimumssummen af referencegenkopier i prøven	10.000 <i>ABL1</i> eller 24.000 GUSB	10.000 <i>ABL1</i> eller 24.000 GUSB	32.000 <i>ABL1</i> eller 77.000 GUSB	100.000 <i>ABL1</i> eller 240.000 GUSB
<i>BCR-ABL</i> -kopier på den internationale skala	≤ 0,1 %	≤ 0,01 %	≤ 0,0032 %	≤ 0,001 %

≤ betyder mindre end eller lig med

Kontrol, respons på behandling og “milepæle”

Din læge vil kontrollere dit respons på behandling med en TKI ved at udføre tests (som vist i tabel 2). Nogle patienter responderer, og deres behandling fortsættes. Andre patienter responderer ikke optimalt på behandlingen sygdommen kan udvikle resistens over for deres TKI og har brug for en behandlingsændring. Endelig kan nogle patienter have brug for en behandlingsændring, fordi de ikke tåler deres lægemiddel.

I Danmark anvendes en standardiseret molekylær monitorering. Cytogenetisk analyse er som regel kun nødvendig i begyndelsen af behandlingsforløbet for at overvåge respons.

Tabel 2.

Blodprøver	Hver anden uge, indtil fuldstændig hæmatologisk respons er opnået. Hyppigere testning kan være nødvendig i visse tilfælde.
Molekylær monitorering	Kvantitativ PCR: Mindst hver 3. måned, selv efter at MMR er opnået. Hyppigere testning kan være nødvendig i visse tilfælde.
Cytogenetisk analyse	Kromosombåndanalyse (CBA): Er især nyttig efter de første 3 måneders behandling, hvis der foreligger atypiske kromosom-forandringer, eller hvis der er mistanker om at sygdommen er ved at skifte fase Fluorescens in situ hybridisering (FISH): Kan være nødvendigt hos patienter med usædvanlige genkopier.




Patienter, der har nået MMR, har opnået et fremragende respons. At være i remission er imidlertid ikke det samme som at være helbredt. Selvom test ikke kan finde spor af CML i dine celler, kan sygdommen vende tilbage. Derfor er overvågning meget vigtig. Din behandling skal muligvis fortsættes eller endda ændres.

Man bruger følgende kategorier, når man vurderer statusundersøgelser af responset effektiviteten på din behandling:

- **Optimalt respons** betyder, at din chance for at overleve svarer til den i befolkningen generelt. Din nuværende behandling bør fortsættes.
- **Advarsler** er tegn på, at din sygdom ikke responderer på behandlingen som forventet. Din læge kan kontrollere dig oftere for at afgøre, om du har brug for en ændring i behandlingen.
- **Svigt** betyder, at det er usandsynligt, at din behandling vil være effektiv. Du og din læge bør diskutere behandlingsskift.

Tabel 3 viser overvågning af milepæle og responsniveauer i CML for patienter der fortsat er i TKI-behandling

Tabel 3.

Tidspunkt	 Optimalt respons	 Advarsler	 Svigt
Ved diagnose		- Yderligere højrisiko-kromosomafvigelse (ACA) i celler med Philadelphia-kromosomet - Høj risiko ved ELTS-score	
Ved 3 måneder	$BCR-ABL \leq 10\%$ i PCR-test	$BCR-ABL > 10\%$ i PCR-test. Bør kontrolleres efter 1 – 2 måneder	
Ved 4 – 5 måneder			$BCR-ABL > 10\%$ i PCR-test,
Ved 6 måneder	$BCR-ABL \leq 1\%$ i PCR-test	$BCR-ABL > 1-10\%$ i PCR-test	$BCR-ABL > 10\%$ i PCR-test
Ved 12 måneder	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ i PCR-test	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ i PCR-test	$BCR-ABL > 1\%$ i PCR-test

* Tab af MMR ($BCR-ABL$ -niveau $> 0,1\%$) indikerer fiasko efter TFR.

Hos patienter, der forsøger TFR, er det optimale respons (når som helst) $BCR-ABL \leq 0,01\%$ (^{MR4}).

En ændring af behandlingen kan overvejes, hvis du ikke har opnået MMR efter 12 måneders behandling.

Aktuelt tilgængelige CML-behandlinger

ELN fremsætter specifikke anbefalinger til behandling af CML. Valg af behandling er baseret på din personlige sygdomsstatus og afhænger af din CML ved diagnosen. Din læge evaluerer også din risikoscore, dit generelle helbred og andre medicinske tilstande. Dine behandlingsmål overvejes ved bestemmelsen af den bedste behandling for dig, men dette kan afvige fra ELN-anbefalingerne. I Danmark fastlægges førstelinjes standardbehandling af CML i Medicinrådet. Al behandling er vederlagsfri.

Behandlingsmål kan ændre sig over tid. For nogle patienter kan normal overlevelse eller god livskvalitet med kun få eller milde bivirkninger være behandlingsmålene. Hos andre patienter bliver det ønskede mål at opnå stabil dyb molekylær respons og stoppe medicinering.

CML-behandlinger defineres efter den rækkefølge, de normalt ordineres: første linje (givet som første behandling efter diagnose), anden linje, tredje linje, fjerde linje og femte linje.

Førstelinjebehandling

Patienter med symptomer på CML kan behandles med hydroxyurinstof i kort tid, indtil diagnosen CML er bekræftet. Hydroxyurinstof er en tablet-kemoterapi, der reducerer antallet af hvide blodlegemer. Hydroxyurinstof kan bruges inden førstelinjebehandling for CML med en TKI.

TKI'er virker ved at blokere tyrosinkinaseaktiviteten af BCR-ABL. *BCR-ABL* er det gen, der har muteret og forårsager CML. TKI'er kan reducere sygdommen til et minimum, fjerne symptomer og genoprette en god livskvalitet. Nogle patienter når endda ikke-målbare *BCR-ABL*-niveauer, der giver dem mulighed for at stoppe TKI-behandlingen.

Flere TKI'er er godkendt til førstelinjebehandling og er tilgængelige i de fleste lande. Det optimale valg af TKI reguleres efter patientens sundhedsprofil og tilstedeværelsen af specifikke *BCR-ABL*-mutationer. Alle TKI'er er kontraindiceret under graviditet.

Imatinib (Glivec® eller Gleevec®)

Imatinib var den første TKI, der blev brugt til behandling af CML. Derfor kaldes det også første generation af TKI. Imatinib er førstelinje CML-behandling. Behandling med imatinib resulterer i gode behandlingsrespons og normal forventet levetid hos de fleste CML-patienter. Efter 1 års behandling nåede mellem 20 % og 59 % af patienterne en MMR og efter 5 års behandling nåede mellem 60 % og 80 % en MMR. På verdensplan er det samlet set overlevede mellem 90 % og 95 % af patienterne efter 5 år, og mellem 82 % og 85 % var i live efter 10 år.

Standarddosen i kronisk fase CML er 400 mg én gang dagligt, men kan reduceres til 300 mg, hvis imatinib ikke tolereres godt, forudsat at respons er tilfredsstillende. En dosis på 400 mg to gange dagligt kan overvejes i accelereret fase gælder kun udenfor Danmark. Patienter, der går videre til en mere avanceret fase, skal skiftes til en anden generation af TKI. Hos patienter, der når en MMR med imatinib, kan dosis sænkes.

Der har ikke været rapporter om patienter behandlet med imatinib, som kontraindicerer dets anvendelse, og der kendes ikke til livstruende komplikationer. Patienter med dårlig hjerte- eller nyrefunktion bør imidlertid overvåges nøje. Muskelkramper og en følelse af træthed (træthed) kan påvirke nogle patienter, der bruger imatinib. Væskeophobning, symptomer fra mave-tarmkanalen, ledsmerter og hududslæt er også rapporteret. Disse symptomer kan forsvinde efter en periode. En behandlingspause kan være nødvendig, men bør altid diskuteres med lægen.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib blev udviklet efter imatinib og kaldes derfor anden generation af TKI. Dasatinib kan anvendes som førstelinjebehandling for CML. Det har en stærkere virkning end imatinib og kan føre til en hurtigere og dybere respons, mens patientens overlevelse er ens. Dasatinib er også effektiv mod visse mutationer, der er resistente over for imatinib.

Den godkendte dosis er 100 mg én gang dagligt i den kroniske fase af CML og 70 mg to gange dagligt i avanceret fase CML. Nogle patienter har endda nået et godt behandlingsrespons med doser så lave som 50 mg med færre bivirkninger.

Dasatinib kan skade lungerne og lungehinderne (pleuro-pulmonal toksicitet) og bør ikke anvendes som førstelinjebehandling hos patienter, der har lunge- eller hjertesygdomme. Disse komplikationer kan også forekomme efter kronisk behandling med dasatinib. Andre bivirkninger ved dasatinib ligner generelt imatinib.

Nilotinib (Tasigna®)

Din læge kan også ordinere nilotinib, som også er anden generation af TKI, og som kan bruges som førstelinjebehandling. Ligesom dasatinib fører nilotinib til en hurtigere og dybere respons end imatinib, mens patientens overlevelse er ens. Nilotinib er også effektiv mod nogle mutationer, der er resistente over for imatinib.

Nilotinib er godkendt i en dosis på 300 mg to gange dagligt til førstelinjebehandling. I andenlinjes og senere behandlingslinjer overvejes 400 mg to gange dagligt. Højere doser har ført til kardiovaskulære bivirkninger og bør bruges med omtanke.

Du bør ikke bruge nilotinib som førstelinjebehandling, hvis du har hjertesygdomme, kardiovaskulære problemer eller betændelse i bugspytkirtlen. Patienter med forhøjet blodtryk, højt kolesteroltal i blodet eller diabetes skal bruge nilotinib med omtanke. Kardiovaskulære bivirkninger har en tendens til at forekomme mere med nilotinib end med imatinib.

Bosutinib (Bosulif®)

En anden mulighed for førstelinjes CML-behandling med en anden generation af TKI er bosutinib. Ligesom dasatinib og nilotinib har bosutinib en stærkere virkning og kan føre til en hurtigere og dybere reaktion end imatinib. Bosutinib kan også ordineres til patienter, der har mutationer, der er resistente over for imatinib.

Den godkendte dosis af bosutinib er 400 mg en gang dagligt som førstelinjebehandling og 500 mg én gang dagligt, hvis den anvendes som andenlinjebehandling. Højere doser anbefales ikke. Lavere doser kan anvendes, hvis patienter oplever bivirkninger, forudsat at reaktionen på behandlingen er optimal.

Diarré rammer næsten én ud af tre patienter, men forsvinder normalt på kort tid. Markører for leveinflammation kan øges i begyndelsen af behandlingen.

Radotinib (Supect®)

Andegenerations TKI-radotinib fås kun som en førstelinjebehandling i Sydkorea. Der er set en signifikant højere molekylær respons med radotinib i en dosis på 300 mg to gange dagligt, end der opnås med imatinib. Leverværdier øges ofte med radotinib.

Interferon alfa (IFN α)

Inden imatinib blev introduceret, var interferon alfa (IFN α) den bedste tilgængelige behandling for CML. Interferon alpha dræber CML-celler. I dag er forbedrede formuleringer af interferon alfa kendt som pegyleret interferon (PEG-IFN α) tilgængelige. Forskellige kombinationer af PEG-IFN α med en TKI er under udforskning i videnskabelige forsøg hos patienter for at opnå en hurtigere og dybere molekylær respons og øge antallet af patienter, der er kandidater til at stoppe behandlingen. Det har endnu ikke nået frem til at blive standardbehandling.

Generiske

Generiske formuleringer af imatinib og dasatinib er nu tilgængelige over hele verden. Generiske TKI'er er billigere end de originale TKI-produkter og er derfor lettere at få råd til for patienterne. I nogle lande lavere lægemiddelomkostninger kan forbedre overholdelse af medicinering, især for patienter, der selv skal betale for deres medicin.

Generiske TKI'er er et acceptabelt alternativ til den originale TKI, så længe den samme kvalitet er blevet demonstreret. Dosering af det generiske skal være den samme som for den originale TKI. Skift af en patient fra original til generisk kræver hyppigere molekylær overvågning og vurdering af bivirkninger i op til 6 måneder. Dette er for at sikre, at behandlingen er effektiv og sikker. Derefter skal responsovervågning være

den samme som for den originale TKI. Ideelt set bør CML-patienter ikke skifte mellem forskellige generiske produkter med det samme aktive stof. (det er ikke praktisk i Danmark)

TKI omkostninger og omkostningseffektivitet

De fleste patienter med CML vil fortsat tage en TKI resten af livet. Omkostningseffektivitet ved behandling er en vigtig overvejelse, når du vælger den rigtige TKI. Undersøgelser har vist, at generisk imatinib er en omkostningseffektiv initial behandling for CML i kronisk fase.

Andelinjebehandling

Andelinjebehandling er behandling af en sygdom eller tilstand efter brug af den indledende behandling (førstelinjebehandling). Du og din læge kan træffe en beslutning om at ændre din oprindelige førstelinjes TKI til en anden andenlinjes TKI. Dette er ikke usædvanligt, og en sådan beslutning kan træffes af følgende grunde:

- Svigt: Din nuværende behandling skal ændres og tilstedeværelsen af mutationer kontrolleres
- Intolerance og behandlingsrelaterede komplikationer: En behandlingsændring kan overvejes af disse grunde
- Advarsel: Fortsættelse eller ændring af din nuværende behandling bør overvejes nøje afhængigt af individuelle patientfunktioner, andre sygdomme, du måtte have, og tolerance

Imatinib, dasatinib, nilotinib og bosutinib kan alle anvendes som andenlinjebehandlingsmuligheder i de doser, der er beskrevet ovenfor under førstelinjebehandling. Der anvendes også de samme definitioner af behandlingsrespons. Der er ingen undersøgelser, der sammenligner TKI'erne med hinanden, og valget af TKI er patientrelateret. Derfor anbefaler ELN ikke brugen af nogen specifik TKI fra anden generation, medmindre patienter har en *BCR-ABL*-mutation. Behandlingsmuligheder i tilfælde af specifikke mutationer er vist i tabel 5. I andenlinjebehandling skal alle patienter fortsætte behandlingen med en TKI i den akutte, blastiske eller kroniske fase af CML. Patienter i kronisk fase, som ikke opnår cytogenetisk respons, skal fortsætte med at tage deres TKI, hvis der ikke er andre muligheder tilgængelige. Fortsat behandling ser ud til at forbedre overlevelsen hos disse patienter.

Behandling ud over anden linje

Behandlingsmuligheder kan stadig være tilgængelige for patienter, der ikke reagerer på to eller flere TKI'er. Overlevelse er dog muligvis ikke optimal hos patienter med et *BCR-ABL*-niveau $>1\%$ eller som ikke når et komplet cytogenetisk respons. Valget af TKI afhænger af patientens *BCR-ABL*-mutationer. Stamcelletransplantation bør betragtes som en behandlingsmulighed for CML hos patienter, der ikke reagerer tilstrækkeligt på to eller flere TKI'er.

Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib er det lægemiddel, der har den stærkeste virkning blandt alle godkendte *BCR-ABL* TKI'er. Du får muligvis ponatinib, en tredje generation af TKI, som tredjelinjebehandling, hvis du ikke reagerer på to andre TKI'er. Du kan også få ponatinib, hvis du har en genetisk mutation kaldet T315I. Denne mutation kan forårsage resistens over for alle andre TKI'undtagen ponatinib. Din læge kan dog overveje, at ponatinib ikke er egnet til dig, hvis du har kardiovaskulære problemer.

Den godkendte startdosis for ponatinib er 45 mg én gang dagligt. Kardiovaskulære bivirkninger er forekommet med ponatinib, og disse ses hyppigere, når dosis øges. ELN anbefaler derfor start af behandling med en lavere dosis på 30 mg eller 15 mg til patienter med kardiovaskulær risiko. Dosis øges kun, hvis det er nødvendigt.

En kort opsummering af valget af TKI for CML i kronisk fase er vist i tabel 4.

Tabel 4.

Behandlingslinje	Hvilke patienter?	Hvilken behandling?
1. linje*	Alle patienter	Imatinib 400 mg én gang dagligt eller 300 mg én gang dagligt ved dårlig tolerance Dasatinib 100 mg én gang dagligt eller muligvis en dosis så lavt som 50 mg én gang dagligt Nilotinib 300 mg to gange dagligt Bosutinib 400 mg én gang dagligt eller lavere dosis, hvis det ikke tolereres Radotinib 300 mg to gange dagligt (kun i Sydkorea)
2. linje	Behandlingssvigt	Enhver TKI , der ikke anvendtes i 1. line, styret af <i>BCR-ABL</i> -mutationsanalyse ^{**} : for eksempel, F317L/V/I/C, T315A med nilotinib 400 mg to gange dagligt eller bosutinib 500 mg én gang dagligt
	Intolerance og bivirkninger	Enhver TKI , der ikke anvendtes i 1. linje, valget afhænger af patient og behandlingsrespons. Doser skal muligvis tilpasses.
3. linje og senere linjer	Behandlingsfiasko eller -resistens	Enhver TKI , der ikke anvendes ¹ i 1. linje, styret af <i>BCR-ABL</i> -mutationsanalyse: for eksempel T315I med ponatinib 45 mg én gang dagligt eller lavere dosis, ved dårlig tolerance foretrækkes også ponatinib, når 1. og 2. linje har fejlet, og ingen specifikke mutationer er til stede
	Dårlig respons på 2 eller flere TKI'er	Overvej stamcelletransplantation

*Hydroxyurinstof gives til symptomatiske patienter i afventning af CML-bekræftelse, IFN α i kombination med TKI'er er en nylig tilgang til 1. linje CML-behandling

**Se tabel 5 for alle specifikke mutationer

Toksicitet, bivirkninger og komplikationer

Selvom mange patienter har det rigtig godt under behandling, kan TKI som al anden medicin medføre bivirkninger og uønskede følgesygdomme. Din læge vil overveje disse bivirkninger, dit generelle helbred og din CML-status, når der vælges en TKI til dig. Ifølge ELN skal følgende typer bivirkninger overvejes:

1. Hæmatologiske bivirkninger såsom unormalt fald i blodtal (neutropeni, trombocytopeni og anæmi). Disse ændringer forekommer typisk i den første fase af behandlingen. Det kan være nødvendigt at reducere din dosis i et stykke tid, men det er normalt ikke nødvendigt at ændre din TKI.
2. Ikke-hæmatologiske bivirkninger:
 - "Bivirkninger", der påvirker din tolerance af behandlingen og forringer din livskvalitet. Ca. 30 % af patienterne har brug for at ændre deres behandling på grund af disse bivirkninger.
 - Ændringer, der påvirker dit helbred og din livskvalitet, kan kaldes "komplikationer". Så mange som 15 % af patienterne har behov for en behandlingsændring på grund af disse komplikationer.

Som med alle lægemidler kan brugen af enhver TKI resultere i bivirkninger som ikke kan sammenlignes med kemoterapi. Bivirkninger kan forårsage komplikationer som er relevant ved valget af rigtig TKI. Hvis dette opstår kontakt din læge for yderligere specificering af videre behandling.

For eksempel er åreforkalkning en stærk kontraindikation for anvendelse af nilotinib første linje og ponatinib anden eller tredje linje, medmindre der ikke er nogen anden behandlingsmulighed. Dårlig iltforsyning (respirationssvigt) og lungesygdom (pleuro-pulmonal sygdom) er stærke kontraindikationer for dasatinib første linje. Imatinib bør ikke gives til patienter med signifikante nyreproblemer. Der er i øjeblikket ingen andre stærke kontraindikationer over for imatinib eller bosutinib.

Risikoen for blodpropper i pulsårerne er højest med ponatinib efterfulgt af nilotinib og meget lavere med andre TKI'er.

Væskeansamling i lungehinden (pleural effusion) forekommer hovedsageligt med dasatinib.

Diarré eller forstoppelse kan forekomme med enhver TKI. Diarré ses især med bosutinib, men som regel kortvarigt. Problemer kan være færre med en dosis på 400 mg bosutinib én gang dagligt, og brugen af loperamid kan hjælpe med at forebygge eller behandle symptomer.

Blodsukkerniveauet kan blive forhøjet (hyperglykæmi) hovedsageligt med nilotinib og bør overvåges nøje. Højt kolesteroltal i blodet kan også forekomme med nilotinib.

Levertoksicitet (hepatotoksicitet) kan være forårsaget af enhver TKI, men forekommer hovedsageligt med bosutinib og nilotinib. Leverpåvirkning registreres altid under den sædvanlig monitorering og medfører ikke alvorlig leverskade.

Reduktion af antallet af blodlegemer (cytopeni) forekommer med alle TKI'er i løbet af de første par uger af behandlingen. Det er oftest kortvarigt. Der kan blive behov for at stimulere blodproduktionen med medicin og for at give transfusioner.

Nilotinib og bosutinib kan resultere i en stigning i et protein kaldet lipase. Nogle gange kan dette føre til inflammation i bugspytkirtlen, hvorefter en anden TKI foretrækkes.

Behandlingsmuligheder for resistente *BCR-ABL*-mutationer

Erfaringer med førstelinjebehandling hos patienter med CML viser, at 10 % til 15 % af patienterne er resistente over for imatinib, og mindre end 10 % af patienterne er resistente over for anden generation af TKI. Resistens betyder, at der ikke opnås et tilfredsstillende behandlingsrespons. Resistens kan forekomme, fordi patienter ikke tager deres behandling som ordineret, eller fordi de har en specifik *BCR-ABL*-mutation, som ikke responderer på TKI. Mutationer er årsagen til resistens hos én ud af tre resistente patienter i den kroniske fase og hos to ud af tre resistente patienter i den accelererede eller blastfasen.

Tabel 5 viser anbefalede TKI'er i tilfælde af *BCR-ABL*-resistent mutation gyldig for enhver behandlingslinje:

Tabel 5.

Hvilke mutationer?	Hvilken behandling?
Patienter, der har T315I-mutationen	Ponatinib
Patienter, der har F317L/V/I/C, T315A-mutationen	Nilotinib, bosutinib* eller ponatinib
Patienter, der har V299L-mutationen	Nilotinib eller ponatinib
Patienter, der har Y253H, E255V/K, F359V/I/C-mutationen	Dasatinib, bosutinib* eller ponatinib

*Om bosutinib effektivt kan behandle patienter med E255V- eller E255K-mutation, skal stadig bekræftes

Mutationsanalyse med Sanger-metoden eller næste generations sekventering (NGS) er specifikke teknikker, der er i stand til at detektere mutationer. Disse analyser anbefales til patienter, der ikke reagerer tilstrækkeligt på TKI (svigt eller resistens) eller i tilfælde af sygdomsprogression.

Behandling af avanceret fase CML

Meget få patienter går videre til avanceret fase CML. ELN-eksperterne anbefaler, at læger følger trinnene i tabel 6 for at håndtere avanceret fase sygdom.

Tabel 6.

Anbefalet strategi til behandling af avanceret fase CML	
Forebyggelse af sygdomsprogression ved at eliminere <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> Sørg for, at TKI-behandling fungerer godt
Udseende af højrisiko-yderligere kromosomafvigelser (ACA) som tegn på tidlig progression	<ul style="list-style-type: none"> Hold øje med udviklingen. Ved yderligere forværring overvej at intensivere behandlingen ved hjælp af ponatinib eller stamcelletransplantation
Primær blastfase	<ul style="list-style-type: none"> Start med imatinib, skift til en anden generation af TKI baseret på tilstedeværelsen af specifikke mutationer
Modstand mod en anden generation af TKI i første eller anden linje	<ul style="list-style-type: none"> Brug ponatinib, medmindre kardiovaskulære risikofaktorer er til stede, eller brug et lægemiddel, der testes i kliniske studier Overvej stamcelletransplantation
Svigt med ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> Tidlig stamcelletransplantation anbefales, da risikoen for sygdomsprogression er høj
Accelereret fase	<ul style="list-style-type: none"> Behandl patienten som højrisiko; fortsæt med stamcelletransplantation, hvis responset ikke er optimalt
Progression til blastfase	<ul style="list-style-type: none"> Forsøg på at få sygdommen tilbage til en ny kronisk fase Overvej at tilføje kemoterapi Valg af TKI skal baseres på tidligere behandling og <i>BCR-ABL</i>-mutationsstatus Efter at den anden kroniske fase er nået, skal man gå videre til stamcelletransplantation uden forsinkelse

Stamcelletransplantation

Hvis ingen af de medikamenter, der anbefales til CML, er effektive eller tilgængelige, kan din læge foreslå, at du får sunde stamceller fra en donor. Denne procedure kaldes allojen stamcelletransplantation (allo-SCT) og kan medføre helbredelse. Allo-SCT er en meget omfattende behandling der forudsætter at der kan findes en donor med samme vævstype, og at patienten har et godt helbred i øvrigt. Selv under optimale vilkår er der en dødelighed på mindst 20 % inden for det første år efter transplantationen, og patienter over 70 år vil kun meget undtagelsesvis kunne tåle behandlingen

Stamcelletransplantation kan være en mulighed for CML-patienter i den kroniske fase, der ikke responderer eller er intolerante over for mindst én anden generation af TKI, eller som ikke reagerer på 3-måneders behandling med ponatinib. I lande, hvor livslang TKI-behandling er for dyr, kan stamcelletransplantation være en billigere behandlingsmulighed for patienter med CML i kronisk fase.

Stamcelletransplantation er fortsat en mulighed for patienter i accelereret fase, der ikke opnår optimal respons, og for patienter i blastfasen. Inden modtagelse af en stamcelletransplantation, behandles patienter med TKI. I ukontrolleret, resistent blastfase anbefales stamcelletransplantation ikke. For disse patienter kan kemoterapi og/eller palliativ behandling være mere passende.

Livskvalitet

Succesen med TKI-behandling betyder, at mange patienter nu lever næsten lige så længe som mennesker uden CML. Livskvalitet er blevet stadig vigtigere, og patientrapporterede resultatundersøgelser har vist sig at være nyttige til at forstå de langsigtede udfordringer, som CML-patienter står over for.

Behandlingsfri remission

Patienter, der har reageret godt på behandling med TKI'er, og som har været i dyb molekylær remission over lang tid, har muligvis ikke længere brug for TKI-behandling. Nogle af disse patienter kan være kandidater til at forsøge at stoppe behandlingen under lægeligt opsyn. At stoppe behandlingen på denne måde kaldes behandlingsfri remission (TFR). Nogle patienter, der er kandidater til TFR, foretrækker at fortsætte behandlingen.

Ifølge ELN-anbefalinger **skal** følgende kriterier være opfyldt, før behandlingen stoppes:

- Patienten er i den første kroniske fase af CML.
- Patienten er motiveret til at stoppe behandlingen og kommunikerer godt.
- Patienten har adgang til kvantitativ PCR af høj kvalitet med hurtigt tilgængelige testresultater.
- Patienten accepterer hyppigere monitorering efter behandlingens ophør. Dette betyder månedligt i de første 6 måneder, hver anden måned i månederne 6-12 og derefter hver 3. måned.

Derudover skal de følgende **minimale kriterier** være opfyldt, før behandlingen stoppes:

- Patienten tager aktuelt kun TKI i første linje - eller anden linje, hvis behandlingsskiftet skyldtes intolerance.
- Patienten har typiske *BCR-ABL*-kopier.
- Patienten har modtaget TKI i mere end 5 år (eller mere end 4 år med en anden generation TKI).
- Patienten har været i DMR (MR⁴ eller bedre) i mere end 2 år.
- Patienten har ikke haft tidligere behandlingssvigt.

De yderligere kriterier for at stoppe behandlingen betragtes som **optimale**, når:

- Patienten har modtaget TKI-behandling i mere end 5 år.
- Patienten har været i DMR i mere end 3 år, hvis MR⁴.
- Patienten har været i DMR i mere end 2 år, hvis MR^{4,5}

Ikke alle patienter er i stand til at opretholde TFR efter seponering af behandlingen, selvom alle ovennævnte kriterier var opfyldt. I kliniske studier genopstod sygdommen hos ca. 50 % af patienterne efter TKI-stop. Dette skete for det meste inden for de første 6-8 måneder. Derfor er hyppig molekylær test meget vigtig i løbet af det første behandlingsår. Selvom sygdommen sjældent kommer tilbage efter et år i TFR, kan dette stadig ske meget senere. Patienter bør derfor overvåges hver 3. måned resten af livet for at forhindre, at sygdommen udvikler sig ubemærket. Patienter med molekylært recidiv kan normalt genstarte TKI-behandling. De fleste af disse patienter (90 % - 95 %) opnår derefter ikke-målbare sygdomsniveauer igen.

Tal med din læge, hvis du overvejer at forsøge TFR. Din læge bør gennemgå de potentielle risici og fordele med dig. Den endelige beslutning om at stoppe TKI-behandlingen bør kun træffes i fællesskab af dig og din læge.

Graviditet og forældreskab

Du kan være i et situation, hvor du planlægger at få en familie. Og du vil måske gerne vide, hvordan din sygdom og behandling kan påvirke disse planer.

Det er blevet klart, at mænd, der tager en første eller anden generation af TKI, ikke har en højere risiko for abnormiteter hos deres børn. Derfor behøver mænd, der planlægger at blive far, ikke at stoppe med at tage imatinib, bosutinib, dasatinib eller nilotinib. Der er i øjeblikket kun få eller ingen data om virkningen af andre TKI'er på sæd eller afkom.

Hos kvinder er alle TKI'er kontraindiceret under graviditet og bør stoppes, da TKI'er kan skade ufødte børn. Kvinder rådes til at drøfte mulighederne for at fortsætte eller stoppe behandlingen og fortsætte eller afbryde graviditeten med deres læge, især hos kvinder med mere avanceret sygdom. Hvis det er nødvendigt, kan IFN α bruges til at kontrollere CML under graviditet. Kvinder bør ikke tage TKI'er, mens de ammer, fordi små mængder overføres til modermælken.

Kvinder, der ønsker at blive gravide og er kandidater til TFR, kan stoppe TKI-behandlingen. Kvinder, der mister MMR under graviditeten, behøver normalt ikke genstarte behandlingen, før de har født. Kvinder, der mister MMR, før de bliver gravide, bør genstarte behandlingen. Når de har nået holdbar DMR igen, kan de prøve endnu et behandlingsstop og derefter prøve at blive gravid.

Anerkendelser

Opsummeringen er baseret på artiklen *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia*, der blev publiceret i det medicinske tidsskrift *Leukemia* i 2020 (fuld reference: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Du kan finde og downloade den originale artikel på <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Arbejdsgruppen vil gerne takke Lidija Pecova for projektledelsesstøtte og Marion Alzer for at udarbejde og redigere denne opsummering.

Dette dokument er et resultat af et ægte patientledet projekt. CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), hostet af Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Schweiz har helt og holdent ansvaret for det fulde og endelige redaktionelle indhold. Projektet inklusive oversættelser blev finansieret gennem et ubegrænset uddannelsesstipendium fra Pfizer til CML Advocates Network.

Forfatterskab og ejerskab af dette dokument tilhører udelukkende CML Advocates Network.

Dette dokument er tilgængeligt på flere sprog på <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.