

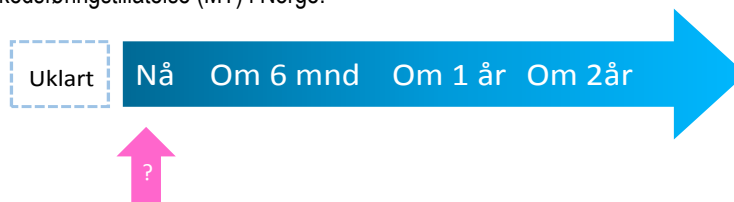


Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter

Type metode: Legemiddel
Område: Hud; Kreft;
Virkestoffnavn: Klormetin
Handelsnavn: Ledaga
ATC-kode: L01AA05
MT søker/innehaver: Actelion Registration Ltd.
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff på det norske markedet. Metoden har MT i Norge, EU og USA, men er ikke forventet lansert på det europeiske markedet før høsten 2018. Legemiddelet har vært i salg på det amerikanske markedet under handelsnavnet Valchlor siden 2013. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Klormetin, også kalt mekloretamin (Ledaga 160 µg/g gel) er et tumorhemmende (antineoplastisk) middel, en sennepsgassanalog. Legemiddelet skal appliseres på huden (topikalt) og virker ved å hemme DNA replikasjon i T-celler. Klormetin har markedsført indikasjon for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Primært kutane non-Hodgkin lymfomer (NHL) kan være både av T-celleopprinnelse (75%) og B-celleopprinnelse (25%). Det er mange histologiske undergrupper. Kutan T-cellelymfom (CTCL) forekommer hos barn, men insidensen er høyest hos eldre voksne. Mycosis fungoides (MF) er en sjelden T-cellelymfom og utgjør mindre enn 1 % av alle NHL, dvs. ca. 10 - 15 nye tilfeller pr. år i Norge. Median varighet av sykdommen før endelig diagnose er 6 år (3,4). Prognosen blant pasientene med MF er relatert til alder og sykdomsstadiet. 5-års overlevelse for pasienter med NHL er i dag 72-77 % (5).

Dagens behandling

Tidlig sykdom behandles med lokale terapiformer (steroidsalver, PUVA (psoralen og UV lys), stråleterapi eller annen lokal behandling). Systemisk behandling (interferon α2a, klorambucil, metotreksat, gemcitabin, kombinasjonskemoterapi, vorinostat, bexarotene, alemtuzumab) eller helkropps elektronbestråling velges for pasienter med refraktær sykdom og pasienter som debuterer med ekstrakutan sykdom (3,4).

Pensling med sennepsgass (mustin) har tidligere vært i bruk i Norge. Behandlingen gir komplette remisjoner og forlenget sykdomsfritt intervall, men av yrkeshygiene årsaker er denne behandlingen ikke i bruk i Norge i dag (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert at det er bestilt norske metodevurderinger om CTCL, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_032](#), [ID2017_075](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst to systematiske oversikter (6,7)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med: Stadie IA (N=141), Stadie IB (N=115), og stadie IIA (N=4) MF-type CTCL som har fått minst én tidligere hudrettet behandling (totalt N=260)	Gel: 0,02 % klormetin HCl Applisert utvortes én gang daglig i 12 måneder	Petroleum-basert salve: 0,02 % klormetin HCL Applisert utvortes én gang daglig i 12 måneder	Ratio of Response Rates (RRR) og andel pasienter som oppnår minst 50% forbedring ved Severity Weighted Assessment Tool (SWAT)	NCT00168064 (2005NMMF-201-US og Studie 201) Fase II Denne studien ble vurdert av EMA ved innvilgelse av MT (8)	August 2011
Voksne pasienter med: Stadie IA eller Stadie IB MF-type CTCL som hadde deltatt i studie 201 og fullført 12 mnd behandling (N=100)	Gel: 0,04 % klormetin HCl Applisert utvortes én gang daglig i 7 måneder	Ingen	Toleranse og sikkerhet	NCT00535470 (2007NMMF-202-US og Studie 202) Fase II Denne studien ble vurdert av EMA ved innvilgelse av MT (8)	Mars 2011
Voksne pasienter med MF-type CTCL (N=68)	Helkroppss elektronbestråling etterfulgt av vedlikeholds-behandling med klormetin 0,016 % gel ukentlig i 12 mnd (med unntak av første mnd hvor gel appliseres daglig)	Ingen	Tid til progresjon, responsrate	NCT02881749 Fase II	August 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

- 1: Chlormethine. (19. januar 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 06. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/chlormethine/>
- 2: EMA, preparatomtale Ledaga, hentet 29.08.2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002826/WC500223798.pdf
- 3: *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer.* (18. mars 2016). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2429). Oslo: Helsedirektoratet.
- 4: Legeforeningen, Veileder for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primære kutane T celle lymfomer (CTCL), hentet 29.08.2018 fra <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/Veiledere/metodeboker-og-veiledere/>
- 5: Norsk Legemiddelhåndbok. Hentet 28.08.2018 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4461/?ids=4468#4468>
- 6: Humme D, et al. (2014). *Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides.* *Cancer Treat Rev.* 40(8), 927-933.
- 7: Weberschock T, et al. (2012). *Interventions for mycosis fungoides.* *Cochrane Database Syst Rev.* (9), CD008946.
- 8: EMA, EPAR hentet 28.08.2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002826/WC500223800.pdf

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018