

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_096

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

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-03-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Ledaga (klormetin). Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og oppsummert effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Ledaga i henhold til bestilling ID2018_096 – «Ledaga (klormetin) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutant T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Recordati. Recordati har etter avtale med Legemiddelverket sendt inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering. Dokumentasjonspakken inkluderer derfor kun dokumentasjonsgrunnlag for klinisk effekt og sikkerhet av Ledaga, samt en budsjettkonsekvensanalyse.

Preparatet Ledaga er en gel-formulering som inneholder virkestoffet klormetin. Klormetin er et alkylende cytostatikum, en sennepsgassanalog, som virker ved å binde til DNA og hemme DNA replikasjon. Som et resultat hemmer klormetin hurtigvoksende kreftceller.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Ledaga til behandling av MF-type CTCL. Den generelle kliniske effekten Ledaga ved behandling av MF-type CTCL er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling med Ledaga hvert år i Norge.

Om sykdom/tilstand

Mycosis fungoides er en sjelden form for lymfekreft i huden (kutant T-cellelymfom) forårsaket av en type hvite blodceller som kalles T-lymfocytter. Typiske symptomer er kløende, flate, tynne, avgrensede forandringer i huden. En andel pasienter utvikler etter hvert svulster i huden, og spredning til lymfeknuter.

Pasientgrunnlag

Estimert forekomst tyder på at rundt 250 – 300 pasienter lever med mycosis fungoides i Norge i dag. Om lag 15 nye pasienter blir diagnostisert årlig. Av disse vil om lag 50 % kunne være aktuelle for behandling med Ledaga en eller flere ganger i sitt sykdomsforløp.

Behandling av mycosis fungoides i norsk klinisk praksis

Behandling av MF fører sjelden til helbredelse, og behandlingsmålet er derfor rettet mot å oppnå sykdomskontroll. Ved tidlige stadier av sykdommen anbefales lokale terapiformer som topikale steroider eller lysbehandling. I senere faser vil pasienter få systemisk behandling som inkluderer behandling med interferon- α eller beksaroten. Ledaga vil være et alternativ til annen lokal behandling.

Alvorlighet

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. MF oppstår omkring 60-års alder og har ofte et kronisk og langvarig forløp, og er derfor en sykdom mange dør med og ikke av. Prognosen til pasienter med MF er varierende og avhenger av

sykdomsstadium. Sykdommen MF i stadium IA har normale leveutsikter. Prognosen er betydelige dårligere hos pasienter i utbredt fase. For de fleste pasienter er MF en plagsom sykdom forbundet med tydelige symptomer i huden over mange år (kløe, utslett, sårddannelser, smerter).

Effektdokumentasjon

Klormetin er ikke et nytt virkestoff, og en topikal behandling med dette legemiddelet fikk første gang MT for behandling av MF i Frankrike i 1949. Effektdokumentasjonen for Ledaga er basert på data fra to studier som sammenligner effekt og sikkerhet av Ledaga med en lignende formulering som også inneholder klormetin. Komparator er ikke representativ for behandling i norsk klinisk praksis. Data fra den randomiserte, aktivt kontrollerte fase II-studien (studie 201) som inkluderte 260 pasienter med MF i stadium IA-IIA, er levert til denne metodevurderingen. Studien viste at behandling med klormetin forbedret hudsymptomer (komplett respons: 14 %, partiell respons: 45 %) sammenlignet med baseline hos aktuell pasientpopulasjon. Etablering av relativ effekt vs. placebo eller mot andre behandlingsalternativer har ikke vært mulig.

Kostnader

Basert på tall hentet fra studie 201 er de totale legemiddelkostnadene per pasient per år beregnet til å utgjøre om lag 200 000 NOK eks. mva. Kostnadene er basert på beregninger for pasienter i tidlig sykdomsfase, dvs. stadium IA-IIA.

Budsjettkonsekvenser

I forenklete budsjettberegninger er det estimert at behandling med klormetin for 48 pasienter vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 12 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Pasientpopulasjonen utgjøres hovedsakelig av pasienter i sykdomsstadium IA-IIA, men inkluderer også et fåtall pasienter med utbredt sykdom (IIB-IVB). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er et biologisk rasjonale for at behandling med klormetin vil forbedre hudsymptomer hos pasienter med utbredt sykdom. Klinikerne er godt kjent med behandlingsprinsippet med sennepsgass, da det tidligere har vært etablert behandling. Recordati har imidlertid ikke vist mereffekt av behandlingen. Til dette er innsendt dokumentasjon mangelfull. Studie 201 ikke er egnet til å vise relativ effekt av klormetin sammenlignet med andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom.

Vi har beregnet en årlig kostnad på 200 000 kroner eks mva per år basert på pasienter i tidlig sykdomsfase, men det er knyttet usikkerhet til legemiddelforbruk, behandlingsvarighet og frekvensen av re-behandling med Ledaga. Dette er parametere som kan påvirke legemiddelkostnadene per pasient i betydelig grad.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 MYCOSIS FUNGFOIDES - TYPE KUTANT T-CELLELYMFOM (MF-TYPE CTCL)	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV MYCOSIS FUNGFOIDES-TYPE KUTAN T-CELLELYMFOM.....	10
1.4.1 <i>Behandling med klormetin</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Plassering av Ledaga (klormetin) i behandlingstilbudet</i>	12
1.4.4 <i>Komparator</i>	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE INNSENDE STUDIER	14
3 ØKONOMISK ANALYSE OG BUDSJETTKONSEKVENSER	19
3.1 LEGEMIDDELKOSTNAD.....	21
3.2 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	21
3.3 BUDSJETTVIRKNING	23
4 OPPSUMMERING	24
REFERANSER.....	25
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	27

LOGG

Bestilling:	<i>ID2018_096: Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.</i>
Bestillingsordlyd:	Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Recordati AB (repr. For Helsinn Birex Pharmaceuticals)
Preparat:	Ledaga
Virkestoff:	Klormetin
Indikasjon:	Utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne.
ATC-nr:	L01A A05
Prosess	
Dato for markedsføringstillatelse:	03.03.2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	01-12-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	17-09-2020
Rapport ferdigstilt:	12-03-2021
Saksbehandlingstid:	252 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 243 dager.
Saksutredere:	Nils Gunnar Løvsletten
Kliniske eksperter:	Alexander Fosså Marit Saunes
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSA	Kroppsoverflate
CR	Komplett respons
CTCL	Kutant T-cellelymfom
HL	Hodgkin lymfom
MF	Mycosis fungoides
MVA	Merverdiavgift
NHL	non-Hodgkin lymfom
PR	Partiell respons
PUVA	Psoralen og ultrafiolett lys type A
VAS	Visuell analog skala

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Ledaga (klormetin). Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og oppsummert effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Ledaga i henhold til bestilling ID2018_096 – «Ledaga (klormetin) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutant T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Recordati. Recordati har etter avtale med Legemiddelverket sendt inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering. Dokumentasjonspakken inkluderer derfor kun dokumentasjonsgrunnlag for klinisk effekt og sikkerhet av Ledaga (klormetin), samt en budsjettkonsekvensanalyse. Ledaga (klormetin) fikk innvilget markedsføringstillatelse gjennom sentral prosedyre i EMA 03.03.2017. Preparatet har ingen flere godkjente indikasjoner.

1.2 MYCOSIS FUNGOIDES - TYPE KUTANT T-CELLELYMFOM (MF-TYPE CTCL)

Lymfom er en samlebetegnelse på kreftsykdommer utviklet fra celler i lymfesystemet, først og fremst fra cellelinjer innen lymfocyt-rekken. Lymfomer er en stor og heterogen gruppe av svulster som i hovedsak kan deles inn i Hodgkins lymfom (HL) og non-Hodgkins lymfom (NHL) (1). NHL er mest utbredt og utgjør ca. 3 % av alle kreftsykdommer som diagnostiseres i Norge hvert år (2). NHL representerer en lang rekke forskjellige kreftsykdommer og kan enten være T-celle/ naturlig drepeceller lymfom eller B-celle lymfom. Selv om sykdommen oppstår i lymfeknuter og i milten, vil man i 40-50 % av tilfellene kunne finne sykdommen i andre organer som beinmargen, huden, magen eller tarmsystemet (3).

Kutant T-cellelymfom (CTCL) er en heterogen gruppe av NHL lokalisert i huden. CTCL er forårsaket av en type hvite blodceller som kalles T-lymfocytter, som beveger seg til huden der de utvikler seg til kreftceller. Mycosis fungoides (MF) er den vanligste undergruppen av CTCL og utgjør i overkant av halvparten av tilfellene (4). Morfologisk foreligger små til middelstore lymfoide celler i hud med uregelmessige kjerner (2). Sykdomsdebuten av MF er ofte snikende, og det kan ta flere år før en sikker diagnose blir stilt. Tilstanden kan arte seg på ulike måter. Hyppigst presenterer tilstanden seg som flate, tynne flekker eller kløende hudutslett (5). Kløe er et av de mest vanlige symptomene ved MF og forverres med økt sykdomsutbredelse. Basert på visuell analog skala (VAS) har eksempelvis pasienter i tidlig stadium mindre plager (IA-IIA) (VAS-score: 3,4) sammenlignet med pasienter med utbredt sykdom (VAS-score: 6,6) (6). Sykdommen kan være stabil i flere år før flekkene blir fortykket og går over i plakkstadiet (hudområdet blir fortykket). Det neste stadiet innebærer at det oppstår svulster i huden (svulststadiet), eller utvikling av en generell erythrodermi¹ (2, 7). Sykdommen kan videre spre seg til de indre organene (4).

MF oppstår omkring 60-års alder og har ofte et kronisk og langvarig forløp, og er derfor en sykdom mange dør med og ikke av. Prognosen er bedre for pasienter når diagnosen stilles i tidlige stadier av sykdommen (IA, IB og IIA), hvor median overlevelse er rapportert til henholdsvis 35, 21 og 16 år. Prognosen er betydelige

¹ Generell erythrodermi er en hudreaksjon hvor hele hudoverflaten blir rød (>80 %), varm, tørr og ofte flassende.

dårligere hos pasienter i utbredt fase (IIB til IV), hvor median overlevelse for pasienter i stadium IIB, IIIA og IIB ligger mellom 3-5 år, og reduseres ytterligere i stadium IV (8). Oversikt over stadieinndeling av MF er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1: Klassifiseringssystem for mycosis fungoides hentet fra European Society for Medical Oncology (9).

Stadium	T	N	M	B
IA	T1	N0	M0	B0-1
IB	T2	N0	M0	B0-1
IIA	T1-2	N1-2	M0	B0-1
IIB	T3	N0-2	M0	B0-1
III	T4	N0-2	M0	B0-1
IVA1	T1-4	N0-2	M0	B2
IVA2	T1-4	N3	M0	B0-2
IVB	T1-4	N0-3	M1	B0-2

T (skin)

- T1 Limited patch/plaque (involving < 10% of total skin surface)
- T2 Generalised patch/plaque (involving ≥ 10% of total skin surface)
- T3 Tumour(s)
- T4 Erythroderma

N (lymph node)

- N0 No clinically abnormal peripheral lymph nodes
- N1 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically uninvolved
- N2 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically involved (nodal architecture uneffaced)
- N3 Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically involved [nodal architecture (partially) effaced]
- Nx Clinically abnormal peripheral lymph nodes; no histological confirmation

M (viscera)

- M0 No visceral involvement
- M1 Visceral involvement

B (blood)

- B0 No circulating atypical (Sézary) cells (or < 5% of lymphocytes)
- B1 Low blood tumour burden (≥ 5% of lymphocytes are Sézary cells, but not B2)
- B2 High blood tumour burden (≥ 1000/μl Sézary cells and positive clone)

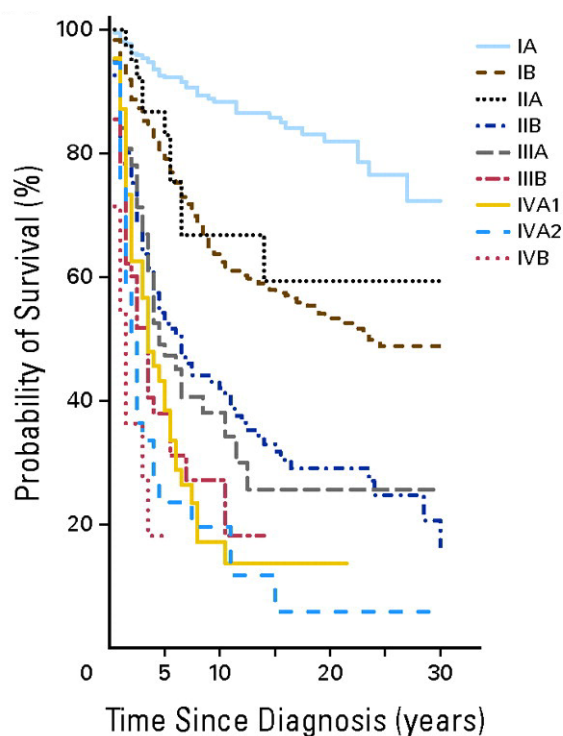
1.2.1 Pasientgrunnlag

MF er en sjelden sykdom, og utgjør mindre enn 1 % av alle NHL (2). Ifølge Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter ble det registrert 241 nye pasienter med CTCL i perioden 2011-2019. Gjennomsnittlige klinisk dekningsgrad for 2011-2018 var 75 % (10). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at MF utgjør om lag 50 % av alle primære kutane lymfom, og rundt 2/3 av alle tilfeller av CTCL. Rundt 250 til 300 pasienter lever med MF i Norge i dag, hvorav om lag 15-20 pasienter

diagnostiseres årlig. Forekomsten er estimert ut ifra tall fra kvalitetsregisteret for lymfoide maligniteter (10) og støttes av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Etter innspill fra klinikere vurderer Legemiddelverket at en vesentlig andel ($\geq 50\%$) av den totale pasientpopulasjonen vil kunne være aktuelle kandidater for behandling med klormetin gel på et eller flere tidspunkt i sitt sykdomsforløp.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Prognosen til pasienter med MF er varierende og avhenger av sykdomsstadium. Som beskrevet i kapittel 1.2 har sykdommen MF i stadium IA normale leveutsikter, mens forventet levealder reduseres betydelig ved utbredt sykdom (se også figur 1 under).



Figur 1: Sykdomsspesifikk overlevelse for 1502 pasienter med MF ved klinisk stadium. Hentet fra (11).

1.4 BEHANDLING AV MYCOSIS FUNGOIDES-TYPE KUTAN T-CELLELYMFOM

1.4.1 Behandling med klormetin

- Indikasjon

Preparatet er en gel-formulering med virkestoffet klormetin til utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter.

- **Virkningsmekanisme**
Klormetin er et alkylerende cytostatikum, en sennepsgassanalog, som virker ved å binde til DNA og hemme DNA replikasjon. Som et resultat hemmer klormetin hurtigvoksende kreftceller.
- **Dosering**
Et tynt lag av klormetin skal appliseres én gang daglig på berørte områder av huden.

Behandling med klormetin bør stoppes ved enhver grad av sårdannelse eller blemmer på huden, moderat alvorlig eller alvorlig dermatitt (f.eks. markert rødhet i huden med ødem). Etter forbedring kan behandling med Ledaga bli startet igjen med en redusert hyppighet på én gang hver 3. dag. Hvis gjeninnføring av behandling blir tolerert i minst 1 uke, kan hyppigheten av applisering økes til annenhver dag i minst 1 uke og deretter til applikasjon én gang daglig hvis det blir tolerert.

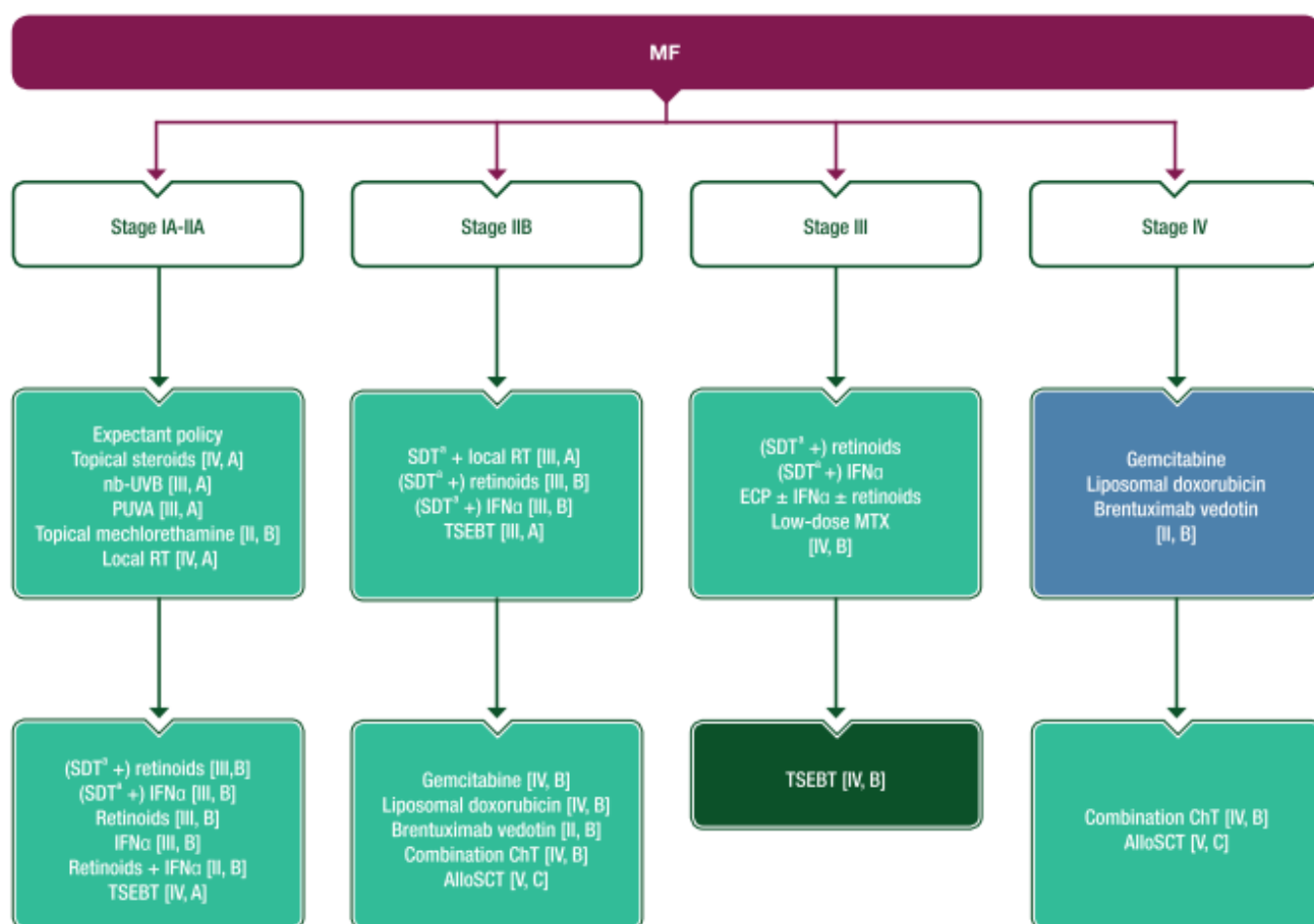
- **Bivirkninger**
Bivirkninger som forekommer oftest (svært vanlig / vanlig) ved bruk av klormetin er hudrelaterte og inkluderer dermatitt, kløe, hudinfeksjoner, sårdannelse og blemmer på huden, hyperpigmentering av huden og kutane overfølsomhetsreaksjoner.

Siden klormetin kan bli applisert av andre en pasienten selv (pleier/pårørende), vil det kunne være en potensiell risiko for sekundær eksponering. Dette anses likevel som en liten risiko hvis pleier/pårørende benytter nitrilhansker og ellers følger anbefalinger som gitt i pakningsvedlegget. Dette kommer tydelig frem av merking og pakningsvedlegg. Det henvises også til preparatomtalen for Ledaga for ytterligere informasjon og beskrivelse av behandlingen (12).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale og europeiske behandlingsretningslinjer for MF utgitt av Helsedirektoratet (2), og European Society for Medical Oncology (ESMO) (9). Behandling av MF fører sjelden til helbredelse, og behandlingsmålet er derfor rettet mot å oppnå sykdomskontroll. Selv om behandlingen gir bedring, forventes tilbakefall etter noe tid. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet påpeker at behandlingen avhenger av hvilket stadium sykdommen foreligger, men trekker frem at førstelinjebehandling i tidlige stadier av sykdommen inkluderer topikale steroider eller lysbehandling. Dette samsvarer med behandlingsregimet som beskrives i det norske handlingsprogrammet, hvor tidlig sykdom (IA, IB, IIA) anbefales behandling med lokale terapiformer som steroidsalver, psoralener og UV-lys (PUVA), fokal stråleterapi eller annen lokal behandling. Slik behandling skjer primært hos eller i regi av hudlege. Systemisk behandling velges for pasienter med mer utbredt eller refraktær sykdom og for pasienter som debuterer med ekstrakutan sykdom. Mens behandling av tidlige stadier ofte initieres hos hudleger, vil behandling av utbredt sykdom i hovedsak være i regi av onkolog. Pasienter med utbredt sykdom kan gjennomgå helhud elektronbestråling eller ved mer alvorlig tilfeller få systemisk behandling med som interferon $\alpha 2a$, beksaroten, klorambucil, metotreksat, gemcitabin, og kombinasjonskemoterapi (2). Klinikere

Legemiddelverket har kontaktet påpeker at det foreligger flere ulike valgmuligheter, men at førstevalg for pasienter ved systemisk behandling inkluderer behandling med interferon- α eller beksaroten. I tillegg trekkes ekstrakorporal fotoferease inn som et alternativ for pasienter aktuell for systemisk behandling. ESMO behandlingsretningslinjer for MF er oppsummert i figur 2 (9), og samsvarer i stor grad med anbefalingene i det norske handlingsprogrammet. Brentuksimabvedotin er ikke godkjent i Norge av Beslutingsforum.



Figur 2: Recommendations for the treatment of MF. ^aMost commonly PUVA. AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation; ChT, chemotherapy; ECP, extracorporeal photopheresis; IFN α , interferon alpha; MF, mycosis fungoides; MTX, methotrexate; nb-UVB, narrowband ultraviolet B; PUVA, psoralens plus ultraviolet A; RT, radiotherapy; SDT, skin-directed therapy; TSEBT, total skin electron beam therapy. Hentet fra (8).

1.4.3 Plassering av Ledaga (klormetin) i behandlingstilbudet

Som beskrevet ovenfor foreligger det flere ulike behandlingstilbud ved MF, avhengig av utbredelse og stadium av sykdommen. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontaktet med påpeker at klormetin vil anses som et nyttig behandlingstilskudd for den aktuelle pasientgruppen. Det påpekes at behandlingsprinsippet i så måte ikke er «nytt», men en re-etablering av en tidligere behandlingsmetode med pensling av sennepsgass. Denne behandling ble brukt og ansett som effektiv hos mange frem til ca. år

2000. Behandlingsmetoden er ikke lenger i bruk i Norge av yrkeshygieniske årsaker, men har følgende beskrivelse i det nasjonale handlingsprogrammet; «pensling med sennepsgass (mustin) gir komplette remisjoner og forlenget sykdomsfritt intervall» (2). Klormetin gel vil således kunne fylle et vakuum som denne behandlingen etterlot seg.

MF er en sykdom pasienter lever med i mange år, og klinikere Legemiddelverket kontaktet påpekte at det er et stort behov for flere lokale behandlingsalternativer enn hva som er tilgjengelig i dag. Klormetin vil først og fremst være aktuelt i tidlige sykdomsstadier (IA-IIA), som i dag behandles med topikale steroider og lysbehandling (PUVA, UVB). På bakgrunn av dette vil forskrivning av klormetin gel antageligvis skje i utstrakt grad av hudleger i tillegg til onkolog. En kliniker trakk frem at klormetin vil kunne utsette videre systemisk behandling eller utsette annen lokal behandling utført på sykehus (fokal eller helhud elektronbestråling), noe som vil være en fordel for pasienten. Videre mente klinikere at klormetin også kan være aktuelt for pasienter med mer utbredt sykdom (IIB-IVB), da i hovedsak som tillegg til systemisk behandling eller for å delvis erstatte eller forskyve bruk av lokal stråling. Ved utvikling av nye lesjoner etter systemisk behandling vil klormetin også være aktuelt. Pasienter med MF vil ha et stort behov for flere runder med lokale behandlingsformer, og således vil innføring av klormetin være et nyttig tilskudd i behandlingstilbudet. Behandling med klormetin vil kunne forskyve, men ikke fortrenge annen behandling.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at innføring av klormetin ikke vil fortrenge annen behandling. Selv om det i teorien kunne være flere relevante komparatorer for denne metodevurderingen (topikale steroider, PUVA, UVB), vurderer Legemiddelverket at klormetin vil være et supplement i behandlingstilbudet for aktuell pasientpopulasjon, som kan forskyve på annen behandling, eller benyttes i tillegg til systemisk behandling. Klinikere Legemiddelverket kontaktet påpekte at de mest nærliggende produktene som direkte kan sammenlignes med klormetin er mustin/karmustin til lokal bruk, evt. beksaroten gel. Disse preparatene er derimot ikke registrert eller i bruk i Norge idag. Det var ellers enighet blant klinikere at det er vanskelig å sammenligne klormetin med topikale steroider eller lysbehandling, noe som gis i tidlig fase av sykdommen. De ulike behandlingsalternativene vil således ikke beskrives ytterligere i detalj annet enn det som fremkommer i tidligere kapitler.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Klormetin er ikke et nytt virkestoff, og en topikal behandling med dette legemiddelet fikk første gang MT for behandling av MF i Frankrike i 1949. Effektdokumentasjonen for Ledaga er basert på data fra to studier som sammenligner effekt og sikkerhet av Ledaga med en lignende formulering som også inneholder klormetin. Dokumentasjonsgrunnlaget som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den randomiserte, aktivt kontrollerte, multisenter, observatør-blindede fase II-studien «studie 201». 201-studien sammenlignet effekten av klormetin 0,02 % gel med klormetin 0,02 % salve. Studien inkluderte 260 pasienter i tidlige stadium (IA-IIA) av MF (13). Studie 202, en utvidelse av studie 201 ble også benyttet i søknad om markedsføringstillatelse. Recordati har undersøkt muligheten for å gjennomføre en indirekte sammenligning ved hjelp av en nettverksmetaanalyse, men som et resultat av mangel på pålitelige nettverk mellom klormetin og relevante komparatorer, samt betydelige begrensninger ved studienes sammenlignbarhet ble det konkludert med at dette ikke kunne gjennomføres. Legemiddelverket støtter de vurderingene som Recordati har gjort vedrørende en indirekte sammenligning.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE INNSENDTE STUDIER

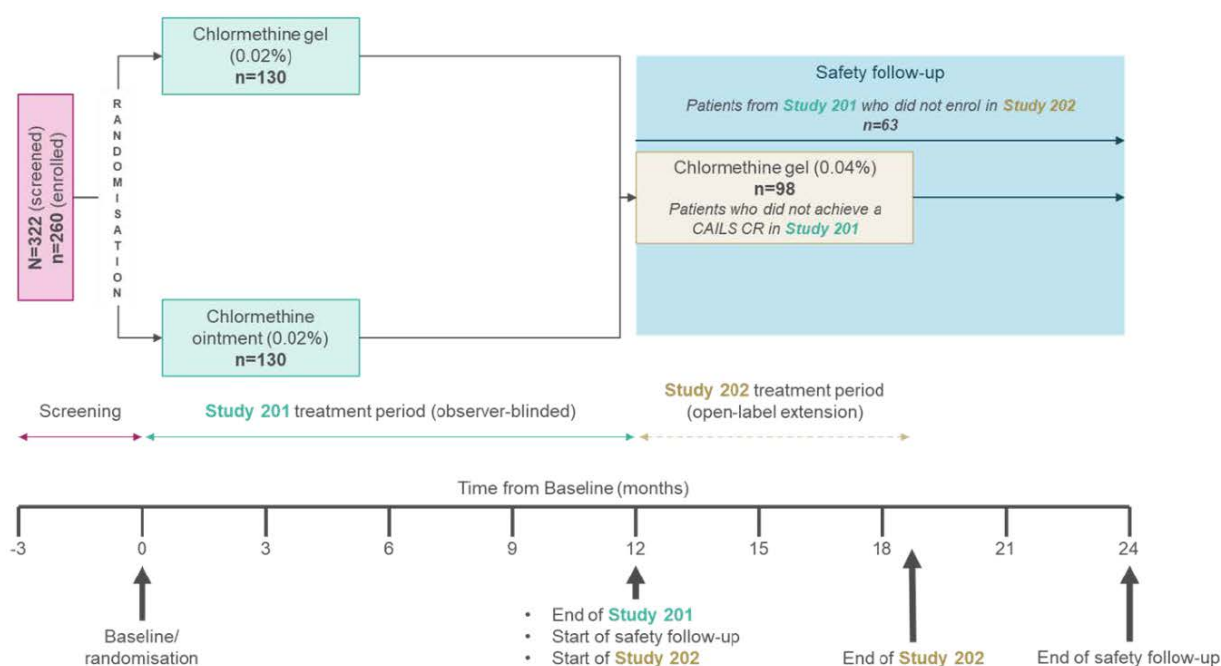
Følgende studier ble identifisert og vurdert for relevans i denne metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie 201; fase II, randomisert, kontrollert, observatør-blindet (NCT00168064) (13)	
Populasjon	Pasienter diagnostisert med MF i stadie IA, IB eller IIA, som tidligere har fått minst én topikal behandling (PUVA, UVB, topikale steroider) (n = 260)
Intervensjon	Klormetin gel 0,02 % applisert på affisert hudområde én gang daglig i 12 måneder.
Sammenlikning/kontrollarm	Klormetin salve 0,02 % applisert på affisert hudområde én gang daglig i 12 måneder.
Primære utfallsmål	Ratio of response rate (RRR), basert på Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS), definert som en ≥ 50 % bedring i CAILS fra baseline.
Viktige sekundære utfallsmål	Andel pasienter som oppnådde minst 50 % forbedring i modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT)

Studie 202; fase II, enarmet åpen studieutvidelse fra studie 201 uten kontroll (NCT00168064)	
Populasjon	Pasienter diagnostisert med MF i stadie IA, IB eller IIA, som tidligere har deltatt og fullført 12 måneder behandling i studie 201 uten å oppnå komplett respons (n = 100)
Intervensjon	Klormetin gel 0,04 % applisert på affisert hudområde én gang daglig i opptil 7 måneder.
Sammenlikning/kontrollarm	Ingen.
Primære utfallsmål	Andel pasienter med en respons basert på Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS), definert som en ≥ 50 % bedring i CAILS fra baseline.

I studie 201 ble effekt og sikkerhet av klormetin 0,02 % gel (Ledaga) sammenlignet med klormetin 0,02 % salve hos pasienter med MF i stadium IA (141), IB (115) eller IIA (4) som tidligere hadde fått minst én hudrettet behandling. Inkluderte pasienter ble stratifisert basert på sykdomsstadiene IA vs. IB og IIA, og deretter randomisert 1:1 til de respektive behandlingsarmene. Klormetin-formuleringene ble i begge behandlings-armene uavhengig av respons applisert topikalt én gang daglig i opptil 12 måneder, med mindre det forekom sykdomsprogresjon, behandlingsbegrensende toksisitet, sykdom eller endring i helsestatus. Pasienter i stadiet IA appliserte klormetin på alle affiserte hudlesjoner (omfatter < 10 % av BSA). For pasienter i stadium IB og IIA (omfatter \geq 10 % av BSA) ble det generelt anbefalt påføring på hele kroppen (ekskludert området rundt øynene og slimhinnene). Det primære effektendepunktet i 201-studien var CAILS²-responsrate. Vurdering ble foretatt av en blindet observatør. En respons ble definert som minst 50 % forbedring i baseline CAILS-score, bekreftet ved etterfølgende besøk 4 uker senere. Pasientene ble fulgt opp med tanke på behandlingsrespons og toksisitet hver måned de første seks månedene av behandlingen og deretter hver 2. måned inntil studieslutt. 201 var designet som en non-inferioritets³-studie mot aktiv kontroll (klormetin 0,02 % salve). For studiedesign se figur 3.



Abbreviations: CAILS: Composite Assessment of Index Lesion Severity; CR: complete response.

Source: Adapted from the Study 201 and Study 202 CSRs (Yaupon, 2011; Ceptaris, 2012).

Figur 3: Studiedesign 201 og 202. Hentet fra innsendt dokumentasjonspakke.

² Vurdering av indekslesjonsgrad (CAILS). Opptil fem indekslesjoner ble identifisert ved baseline og vurdert gjennom hele studien. De fem lesjonene valgt for effektvurdering ble vurdert for skalering (0-8), erytem (0-8), plakkehøyde (0-3) og overflateareal (0-18).

³ En studie som har som å hypotese at en ny behandling ikke er vesentlig mindre effektiv enn en annen behandling.

Studie 202, dvs. studietutvidelsen av 201, anses ikke som relevant for denne metodevurderingen siden denne studien inkluderte bruk av en ulisensiert og dobbelt så høy konsentrasjon av klormetin gel (0,04 %), og resultater vil således ikke presenteres videre i detalj.

Effektdokumentasjon studie 201

Opptil 12 måneders behandling med klormetin gel 0,02 % resulterte i minst en 50 % forbedring i CAILS-score for 58,5 % («overall response») av pasientene i ITT-populasjonen, hvorav henholdsvis 14 % og 45 % hadde komplett og delvis respons (CR og PR) sammenlignet med baseline. Tilsvarende tall for sekundærendepunktet mSWAT⁴ var 7 % og 40 %. Resultatene er oppsummert i tabell 3 og 4 for både effektvurderbar (EE⁵)- og ITT-populasjon.

Tabell 3: Effekresultater primærendepunkt (CAILS) for klormetin gel og klormetin salve (AP) for effektvurderbar populasjon og ITT-populasjon. Hentet fra (8).

Analysis set	CAILS Response Rate (%)		Ratio Gel/AP	95% CI
	Chlormethine gel	AP		
EE	N=90	N=95		
Overall (CR+PR) n (%)	69 (76.7)	56 (58.9)	1.301	1.065–1.609
Complete Response (CR)	17 (18.9)	14 (14.7)		
Partial Response (PR)	52 (57.8)	42 (44.2)		
No response	21 (23.3)	39 (41.1)		
Stable Disease	19 (21.1)	39 (41.1)		
Progressive Disease	2 (2.2)	0 (0.0)		
ITT	N=130	N=130		
Overall (CR+PR) n (%)	76 (58.5)	62 (47.7)	1.226	0.974–1.552
Complete Response (CR)	18 (13.8)	15 (11.5)		
Partial Response (PR)	58 (44.6)	47 (36.2)		
No response	54 (41.5)	68 (52.3)		
Stable Disease	42 (32.3)	61 (46.9)		
Progressive Disease	5 (3.8)	3 (2.3)		
Unevaluable *	7 (5.4)	4 (3.1)		

AP = Chlormethine HCl 0.02% compounded in Aquaphor ointment, CAILS = Composite assessment of index lesion severity, CI = confidence interval, CR = Complete Response, EE = efficacy evaluable, ITT = intention-to-treat, PR = Partial Response.

*Unevaluable includes 5 patients who never received study drug and 6 patients who were withdrawn without any post-baseline assessment (mainly TLT).

⁴ mSWAT: Bestemmes ut ifra størrelse (kroppsoverflate, %) for hver lesjon på kroppen, vektet mot summen av en faktor (patch = 1, plaque = 2, og tumor = 3 eller 4). mSWAT registrerer legens inntrykk av sykdomsstatus på en numerisk skala, og gir et definert og kvantitativt mål.

⁵ Effektvurderbar populasjon: Pasienter uten store protokollbrudd eller som ikke trakk seg fra studien før 6 måneder.

Tabell 4: Effekteresultater sekundærendepunkt (SWAT) for klormetin gel og klormetin salve (AP) for effektvurderbar populasjon og ITT-populasjon. Hentet fra (8).

Analysis set	SWAT Response Rates (%)		Ratio Gel/AP	95% CI
	Chlormethine gel	AP		
EE	N=90	N=95		
Overall (CR+PR) n (%)	57 (63.3)	53 (55.8)	1.135	0.893-1.448
Complete Response (CR)	8 (8.9)	4 (4.2)		
Partial Response (PR)	49 (54.4)	49 (51.6)		
No response	33 (36.7)	42 (44.2)		
ITT	N=130	N=130		
Overall (CR+PR) n (%)	61 (46.9)	60 (46.2)	1.017	0.783-1.321
Complete Response (CR)	9 (6.9)	4 (3.1)		
Partial Response (PR)	52 (40.0)	56 (43.1)		
No responses	69 (53.1)	70 (53.8)		

AP = Chlormethine HCl 0.02% compounded in Aquaphor ointment, CI = confidence interval, CR = Complete Response, EE = efficacy evaluable, ITT = intention-to-treat, PR = Partial Response, SWAT = Severity Weighted Assessment Tool

Sikkerhet og bivirkningsprofilen til klormetin er oppsummert i kapittel 1.4.1. EMA konkluderte i sin rapport for innvilgelse av markedsføringstillatelse at bivirkningsprofilen til klormetin er godt karakterisert. Sikkerhetsdataene observert i studie 201 var på lik linje som referanseprodukt og tidligere publisert litteratur (8). Sikkerhetsdata vil derfor ikke bli videre presentert i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studie 201 viste at klormetin 0,02 % gel forbedret hudsymptomer i tidlige stadium av MF. Studien inkluderte i hovedsak pasienter i stadium IA-IB, og kun 4 pasienter var i stadium IIA. Det foreligger ikke dokumentasjon som viser effekt hos pasienter med mer avansert sykdom. Pasienter med avansert sykdom omfattes derimot av godkjent indikasjon. I sin vurdering konkluderte EMA med at selv om indikasjonen representerer en bredere pasientpopulasjon enn inklusjonskriteriene i studie 201, forventes det ikke å utgjøre forskjeller med tanke på effekt og sikkerhet (8). Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet tyder på at behandling med klormetin i hovedsak vil være aktuelt for pasienter i tidlig stadium av MF (IA-IIA), men kan også være et alternativ i tillegg til systemisk behandling, eller ved nye lesjoner i senere faser av sykdommen. Basert på TNMB-klassifikasjonen kan hudsymptomer være til stede i lignende grad hos pasienter i tidlig og utbredt fase av sykdommen, dvs. at tidlige og utbredt fase av MF kan ha lignende grad av hudsymptomer (9). Legemiddelverket anser det derfor som sannsynlig at klormetin vil kunne ha effekt også på hudsymptomer i senere stadier av sykdommen, samt at en tilsvarende mengde klormetin gel vil brukes per dag.

En begrensning med innsendt klinisk dokumentasjon er valg av komparator i 201-studien. Klormetin 0,02 % salve er ikke klinisk relevant med tanke på behandling i norsk klinisk praksis, ettersom den ikke er tilgjengelig. Det har ikke vært mulig å vurdere relativ effekt sammenlignet med placebo. Recordati undersøkte derfor muligheten til å utføre en indirekte sammenligning mot klinisk relevante komparatorer, men konkluderte med at ingen robust analyse kunne foretas basert på evidens fra et systematisk litteratursøk (SLR). I tillegg til at det ikke var mulig å forankre indirekte behandlingssammenligninger, viste identifiserte studier fra SLR en betydelig heterogenitet mellom pasientpopulasjoner, behandlingsregimer

og definisjoner av utfallsmål. På bakgrunn av dette kan ikke Legemiddelverket vurdere relativ effektstørrelse mot placebo eller andre aktuelle behandlinger i tidlige stadier av MF.

Legemiddelverket vil påpeke at det er positivt at sikkerhet og effekt ved behandling med klormetin er studert i en relativt stor pasientpopulasjon tatt i betraktning sykdommens sjeldenhet. Effekt av behandling med klormetin sammenlignet med baseline hos de samme pasientene, er relevant for denne populasjonen, men ettersom studien ikke var placebokontrollert er det ikke kjent hvorvidt, og eventuelt i hvor stor grad, det å være med i en studie og det å motta «noe» behandling i seg selv påvirker resultatene. Samtidig er det styrkende at det ligger et biologisk rasjonale (alkylerende kjemoterapi ved kreft) som kan forklare observert effekt, dette er pasienter med en sikker kreftdiagnose og at pasientene har gjennomgått annen lokal behandling før oppstart av klormetin. De synlige hudutslettene heles da sjelden uten behandling. På tross av dette vurderer Legemiddelverket likevel at det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget er noe mangelfullt. Bruk av sennepsgassanalog har lenge vært en del av behandlingstilbudet for MF, med god erfaring med tanke på komplette remisjoner og forlenget sykdomsfritt intervall (2). Dette ble også demonstrert i 201-studien hvor klormetin viste effekt på hudsymptomer (CAILS) med CR på 14 % og PR på 45 % for ITT-populasjonen. Dette er ikke en kurativ behandling, men effekt i form av å bedre hudsymptomer, påvirke tid i remisjon og tid til ny behandling vil være av klinisk verdi hos pasienter som responderer på og tolerer behandlingen. Dette anses av klinikere Legemiddelverket har kontaktet som en betydelig fordel for aktuell pasientpopulasjon, siden mange pasienter opplever vanskelig håndterbare hudutslett og kraftig kløe i huden også i tidlige stadier av sykdommen.

3 ØKONOMISK ANALYSE OG BUDSJETTKONSEKVENSER

Recordati har levert inn en budsjettkonsekvensanalyse etter avtale med Legemiddelverket, og i denne metodevurderingen vil derfor kun legemiddelkostnader presenteres. Kostnadene knyttet til behandling med klormetin beregnes ut ifra antall pakninger legemiddel per pasient, hvorav dosering av klormetin avhenger av sykdomsstadiet og utbredelse av hudsymptomer, samt behandlingsvarighet. Ifølge preparatomtalen skal et tynt lag med klormetin appliseres 1 gang daglig på berørte hudområder. Parametere knyttet til dosering av klormetin er hentet direkte fra Studie 201 og er presentert i tabell 5 for «safety»-populasjonen, dvs. alle pasientene som appliserte minst en dose med klormetin i studie 201. Prosentvis affisert hudområde (BSA) ved baseline var 4,9 % og 22 % for henholdsvis pasienter i stadium IA og stadium IB/IIA. Affisert hudområde for inkluderte pasienter i stadium IB/IIA spenner fra 2-61 %. Gjennomsnittlig dosering for den fullstendig studiepopulasjonen var 2,81 g/dag (se tabell 5). Den maksimale individuelle bruk i studien var 10,5 g/dag (dvs. 5-6 tuber i måneden). Over 84 % av pasientene benyttet mindre enn 5 g/dag.

Tabell 5: Baselineverdier for affiserte hudområde (BSA - kroppsoverflate) og daglig dosering (g/dag) fra studie 201. Hentet fra innsendt dokumentasjon (safety-populasjon).

	Stage IA (n=75)	Stage IB/IIA (n=53)	Overall (N=128)
Baseline BSA involvement (%)			
Mean	4.9	22.0	12.0
Median	4	20	8
Range	1-25	2-61	1-61
Daily usage (g/day)			
n ^a	74	52	126
Mean	1.77	4.28	2.81
Median	1.24	4.23	1.83
Range	0.32-10.00	0.49-10.50	0.32-10.50
5-95 th percentile	0.6-5.3	0.8-9.0	0.6-7.8
Patients using <5g/Day (%)	70 (95)	36 (69)	106 (84%)

I tabell 6 er faktisk behandlingstid hentet fra studie 201 presentert. Gjennomsnittlig behandlingstid for klormetin i studien var 39,3 uker, men denne beregningen er gjort før alle pasientene hadde avsluttet behandlingen. Rundt 63 % av pasientene fikk behandling utover 48 uker.

Tabell 6: Behandlingslengde i 201-studien. Hentet fra innsendt dokumentasjon (safety-populasjonen).

Exposure, weeks ^a	Chlormethine gel (n=128)
Mean (SD)	39.3 (19.34)
Median	51.7
IQR (Q1–Q3)	22.2–52.6
Range (min–max)	1–60
By range of weeks, n (%)	
0	0 (0.0)
>0–4	5 (3.9)
>4–8	14 (10.9)
>8–12	7 (5.5)
>12–16	2 (1.6)
>16–20	3 (2.3)
>20–24	2 (1.6)
>24–28	4 (3.1)
>28–32	3 (2.3)
>32–36	3 (2.3)
>36–40	0 (0.0)
>40–44	2 (1.6)
>44–48	2 (1.6)
>48	81 (63.3)

I innsendt dokumentasjon trekker Recordati frem at behandlingslengde med klormetin baseres på behandlingsrespons. Derfor vil pasienter som oppnår PR kunne fortsette behandling for å bedre responsen eller vedlikeholde effekten. Derimot vil pasienter som oppnår CR stoppe behandlingen. I ITT-populasjonen (n= 130) hadde henholdsvis 14 % og 45 % av pasientene CR og PR. Basert på dette har Recordati regnet ut en gjennomsnittlig behandlingslengde for pasientpopulasjonen på 33,41 måneder (2,78 år). For å komme frem til dette har Recordati multiplisert antall pasienter som oppnår PR med 5 år, som er antall år inkludert i budsjettkonsekvensanalysen. Videre antas det at alle pasienter med CR, stabil sykdom og sykdomsprogresjon/ingen respons vil stå på behandling i 12 måneder. Legemiddelverket finner denne utregningen lite plausibel, og mener at estimert behandlingslengde til Recordati sannsynligvis er noe overestimert. Klinikere Legemiddelverket kontaktet påpekte at behandlingsvarighet på 12 måneder, som var utgangspunktet i studie 201, ikke nødvendigvis vil reflektere norsk klinisk praksis. En kliniker påpekte at det ikke vil være naturlig å fortsette behandling med klormetin lenge etter respons, og skisserte at behandling til respons pluss 1 måned kan være aktuelt for denne pasientgruppen. En annen kliniker presiserte at behandling avhenger av responsgrad, hvorav en behandlingslengde utover 180 dager vil kunne øke både komplett og partiell respons. Dette ble også vist i studie 201, der andelen av pasienter som responderte på klormetin økte med behandlingslengden (13). I «The PROVe Study», basert på real-world data fra klinisk praksis i USA, ble det vist stor variasjon med tanke på tid til respons, dvs. fra tidlig respons ved 1-4 måneder til sen respons 1,5 år etter initiering av behandling med klormetin (14). Selv om Legemiddelverket vurderer at studie 201 er av noe kort varighet, og ikke fanger opp pasienter som vil kunne behandles over en lengre tidsperiode, velger Legemiddelverket å beregne legemiddelkostnad basert på gjennomsnittlig behandlingslengde hentet fra studie 201.

3.1 LEGEMIDDELKOSTNAD

Gjennomsnittlig forbruk av klormetin varierer ut ifra hvilken kilde man legger til grunn. Legemiddelverket velger å presentere legemiddelkostnad for klormetin (Ledaga) basert på tabell 5 og tabell 6 hentet fra innsendt dokumentasjon for henholdsvis gjennomsnittlig daglig forbruk og gjennomsnittlig behandlingsvarighet. Dataene stammer fra «safety»-populasjonen som inkluderer alle pasienter som fikk minst en dose av klormetin (n = 128). Til forskjell fra ITT-populasjonen (n = 130) mangler 2 pasienter som aldri startet på studiebehandling pga. sykdomsprogresjon. Legemiddelverket anser dette til å ha liten påvirkning på estimert dosering. I kostnadsanalysen presenteres legemiddelprisene basert på AUP eks. mva. (tabell 7).

Tabell 7: Legemiddelkostnader i norske kroner.

Varenr	Preparat	Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AUP (eks. mva.)
466667	Ledaga	160 µg/g	Tube, 1 x 60 g	15 560,48

- Gjennomsnittlig behandlingstid: 39,3 uker (beregnet ut fra forbruk i studie 201 hvor maks behandlingstid var 12 måneder, også for pasienter med CR eller ingen respons)
- Gjennomsnittlig legemiddelforbruk: 2,8 g/dag → tilsvarende 1-2 tuber i måneden
- Legemiddelkostnad per pasient per år: 202 286 NOK

Legemiddelverket har beregnet den gjennomsnittlige legemiddelkostnad per pasient per år basert på gjennomsnittlig behandlingstid og legemiddelforbruk hentet fra studie 201. Gjennomsnittlig behandlingstid er gjort før alle pasientene hadde avsluttet behandlingen, og kan derfor være noe underestimert. De totale legemiddelkostnadene per pasient per år utgjør i overkant av 200 000 kroner (maks AUP eks. mva.). Kostnadsberegningene er usikre og forenklete, og tar ikke hensyn til potensielt legemiddelsvinn. Momenter knyttet til opphold i behandlingen og doseringsfrekvens er tatt høyde for i studiedata (tabell 5). I tabell 8 presenteres legemiddelkostnader beregnet ut ifra gjennomsnittlig daglig forbruk for pasienter i stadium IA (omfatter < 10 % av BSA) og IB/IIA (omfatter ≥ 10 % av BSA). Legemiddelverket vil påpeke at det ikke foreligger dokumentasjon knyttet til behandlingstid eller anvendt doseringsregime hos pasienter i senere sykdomsstadier (IIB+). Disse pasientene kan ha en annen behandlingstid med en annen akkumulert legemiddelkostnad. Det kan likevel påpekes at pasienter med utbredt sykdom ikke nødvendigvis vil trenge mer legemiddel per dag for sin behandling siden hudsymptomer kan være til stede i lignende grad hos pasienter i tidlig og utbredt fase av sykdommen.

Tabell 8: Legemiddelkostnad basert på sykdomsstadium og behandlingstid. Maks AUP eks. mva.

Stadium	Gjennomsnittlig behandlingstid (uker)	Forbruk (g/dag)	Legemiddelkostnad (maks AUP eks. mva.)
IA	39,3	1,77	140 044
IB/IIA	39,3	4,28	311 209

3.2 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Legemiddelverket har estimert at rundt 250 til 300 pasienter lever med MF i Norge i dag, hvorav om lag 15 pasienter diagnostiseres årlig med MF. Dette baseres på tall hentet fra kvalitetsregistret for lymfoide maligniteter (10), og støttes av klinikere Legemiddelverket kontaktet. Etter innspill fra klinikere vurderer

Legemiddelverket at en vesentlig andel ($\geq 50\%$) av den totale pasientpopulasjonen vil kunne være aktuelle kandidater for behandling med klormetin på et eller flere tidspunkt i sitt sykdomsforløp. Recordati har estimert en prevalens på 252 pasienter i Norge basert på tall hentet fra publikasjonen til Saunes *et al.*, hvor data fra Kreftregisteret i perioden mellom 1980-2003 ble analysert (15). Legemiddelverket godtar estimert pasientpopulasjon, og antar en årlig insidens på 15 nye tilfeller per år. Ifølge klinikere Legemiddelverket har kontaktet diagnostiseres rundt 70 % av pasientene i tidlige stadier av sykdommen (IA-IIA). Videre mener Legemiddelverket det i hovedsak er pasienter i tidlig stadium som vil være aktuell for behandling med klormetin, selv om også et fåtall vil kunne få behandling ved utbredt stadium. Dette støttes av klinikere legemiddelverket har kontaktet. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med klormetin i de første fem årene er presentert i tabell 9.

Tabell 9: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med klormetin over den neste femårs-perioden - dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År4	År 5
Prevalens (innhentingspopulasjon)	275				
Antall pasienter med MF som behandles fra innhentingspopulasjonen (antas 10 % årlig, og 50 % over en femårsperiode)	28	28	28	28	28
Insidens MF (70 % av pasientene diagnostiseres i tidlige stadium)	15	15	15	15	15
Antall nye pasienter per år med sykdom i stadium IA-IIA som behandles	8	8	8	8	8
Antall nye pasienter per år med sykdom i stadium IIB-IVB som behandles	1	1	1	1	1
Pasienter aktuelle for førstegangs behandling med Ledaga	37	37	37	37	37

Legemiddelverket antar at kun pasienter som responderer på første behandling med klormetin vil kunne være aktuell for gjentagende behandling. Basert på resultatene fra studie 201 responderer rundt 60 % av pasientene på behandling med klormetin (14 % CR + 45 % PR). Utover dette vil pasienter med PR kunne være aktuell for behandling utover 52 uker. Legemiddelverket har antatt at halvparten av pasientene med CR og PR re-behandles eller behandles utover 52 uker en gang i løpet av de neste fem årene, men for enkelhetsskyld er de plassert på neste behandlingsår (tabell 10). Basert på disse antagelsene har Legemiddelverket estimert at 48 pasienter vil være aktuelle for behandling med klormetin i det femte budsjettåret. Dette er en nedjustering sammenlignet med anslaget til Recordati som var på 60 pasienter i år fem.

Tabell 10: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med klormetin over den neste femårsperioden hensyntatt potensiell re-behandling og behandling utover 52 uker.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pasienter aktuelle for behandling med Ledaga	37	37	37	37	37
29,5 % (59 %/2) av pasientene fortsetter på eller re-behandles i nye 39 uker neste år		11	11	11	11
Totalt antall pasienter aktuelle for behandling med Ledaga	37	48	48	48	48

3.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabell 11.

Tabell 11: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon, maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ledaga (klormetin)	9 355 738	12 137 174	12 137 174	12 137 174	12 137 174

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med klormetin (Ledaga) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 12 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

4 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert og oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av klormetin (Ledaga). Klormetin er indisert for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter. Legemiddelverket vurderer at klormetin i hovedsak vil være aktuelt for pasienter i tidlige stadier av sykdommen. Godkjent indikasjon er derimot ikke begrensende, og behandling med klormetin kan være aktuelt for noen pasienter med utbredt sykdom, dvs. stadium IIB+ og senere. For pasienter i stadium IIB+ foreligger det ikke klinisk effektdokumentasjon.

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for klormetin kommer fra studie 201. Dette var en fase II, randomisert, kontrollert, observatør-blindet studie som inkluderte 260 pasienter med MF i stadium IA, IB og IIA. Studie 201 viste at behandling med klormetin forbedret hudsymptomer (CR: 14 %, PR: 45 %) sammenlignet med baseline. Legemiddelverket mener at valg av komparator er en begrensning med studie 201. Etablering av relativ effekt vs. placebo eller mot andre behandlingsalternativer har ikke vært mulig. I tillegg er det knyttet usikkerhet til behandlingsslengde, legemiddelforbruk og frekvensen av re-behandling med klormetin, noe som potensielt vil ha en vesentlig betydning for legemiddelkostnad per pasient.

Legemiddelverket anerkjenner at klormetin kan bidra til å bedre plagsomme hudsymptomer gjennom komplett og partiell respons. Pasientene må som regel gjennom flere hudrettede behandlinger i tidlig fase av sykdommen, og det er et klinisk behov for flere behandlingsalternativer. Klormetin vil kunne være et supplement i verktøykassen som gir symptomlindring. I tillegg anses det som gunstig for pasientene at klormetin kan appliseres hjemme, og at pasientene derfor slipper reise til sykehus for annen behandling.

Behandling med klormetin vil kunne forskyve, men ikke fortrenge annen behandling, og Legemiddelverket har derfor gjort forenklete budsjettberegninger i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har estimert legemiddelkostnad per pasient og budsjettvirkninger. Basert på tall hentet fra studie 201 er de totale legemiddelkostnadene per pasient per år beregnet til å utgjøre om lag 200 000 NOK eks. mva. I forenklete budsjettberegninger er det estimert at behandling av 48 pasienter årlig med klormetin vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 12 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Statens legemiddelverk, 12-03-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Nils Gunnar Løvsletten
Saksbehandler

REFERANSER

1. Store medisinske leksikon. Lymfom [updated 12.11.2020. Available from: <https://sml.snl.no/lymfom>.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer 2019 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/forord>.
3. Norsk Helseinformatikk. Lymfekreft [updated 15.06.2020. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/lymfekreft/lymfekreft/?page=3>.
4. Store medisinske leksikon. Mycosis fungoides [updated 05.03.2019. Available from: https://sml.snl.no/mycosis_fungoides.
5. Norsk Helseinformatikk. Hudlymfom (mycosis fungoides) [updated 21.02.2020. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hud/skjellende-utslett-ekskl-eksem-og-psoriasis/hudlymfom-mycosis-fungoides/>.
6. Richard T Hoppe, Youn H Kim. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mycosis fungoides Up to date [updated 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mycosis-fungoides#H13602004>.
7. Richard T Hoppe, Youn H Kim, Steven Horwitz. Treatment of advanced stage (IIB to IV) mycosis fungoides [updated 19.05.2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-advanced-stage-iib-to-iv-mycosis-fungoides?topicRef=13659&source=see_link.
8. European Medicines Agency. Ledaga: EPAR - Public assessment report [updated 16.03.2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ledaga-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, Committee EG. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(Suppl 4):iv30-iv40.
10. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo: Krefregisteret, 2020. [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>.
11. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. 2010;28(31):4730-9.
12. European Medicines Agency. Preparatomtale Ledaga [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ledaga-epar-product-information_no.pdf.
13. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled,

multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. JAMA dermatology. 2013;149(1):25-32.

14. Kim E. et al. The PROVe Study: Real-World Experience with Chlormethine Gel and Other Therapies in the Treatment of Patients with Mycosis Fungoides-Type Cutaneous T-Cell Lymphoma European medical journal,2020 [Available from: <https://www.emjreviews.com/dermatology/symposium/chlormethine-gel-for-mycosis-fungoides-t-cell-lymphoma-recent-real-world-data/>].

15. Saunes M, Lund Nilsen TI, Johannesen TB. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. 2009;160(2):376-9.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

In Section 3 of the report the dosing patterns of Ledaga in the 201 study are described, both in terms of drug consumption and treatment duration. Although the SmPC states that Ledaga should be applied once daily there is RWE that suggest that dosing frequency in the real world may be lower than once daily. This would suggest that the drug costs that are presented in the report are high-end estimates.

Based on real-world evidence the following can be noted regarding dosing frequency:

In the French ATU study the dosing frequency was, in the large majority of cases, lower than described in the SmPC. The most common dosing frequency (150/248; 60.5%) was one application three times a week or one application every two days. This was also used to inform a scenario analysis in the application. (Recordati Rare Diseases and Helsinn Healthcare SA Data on File 2019)