

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_032

Mogamulizumab (Poteligeo) til
behandling av voksne med mycosis
fungoides (MF) eller Sézarys
syndrom (SS) som tidligere har fått
minst én systemisk behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09-06-2021

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 legemidelfirmaene.

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 Poteligeo (mogamulizumab). Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og oppsummert effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Poteligeo i henhold til bestilling ID2018_032 – «En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Kyowa Kirin. Dokumentasjonspakken inneholder dokumentasjonsgrunnlag for klinisk effekt og sikkerhet av Poteligeo, samt en budsjettkonsekvensanalyse.

Virkestoffet i Poteligeo, mogamulizumab, er et monoklonalt antistoff som bindes selektivt til en type G-protein-koblet reseptor for CC kjemokiner som er involvert i transport av lymfocytter til ulike organer, inkl. huden. Når det monoklonale antistoffet binder til reseptoren aktiveres celler i immunforsvaret som dernest angriper og dreper kreftcellene.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Poteligeo til behandling av MF og SS hos pasienter som tidligere har fått minst én systemisk behandling. Den generelle kliniske effekten av Poteligeo ved behandling av MF og SS er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det antas at om lag 10 nye pasienter er aktuelle for behandling med Poteligeo hvert år i Norge.

Om sykdom/tilstand

MF og SS er to sjeldne former for lymfekreft i huden som tilhører sykdomsgruppen kutane T-cellelymfomer. Tilstandene er forårsaket av en type hvite blodceller som kalles T-lymfocytter som infiltrerer huden og til slutt manifesterer seg som flekker, plakk, tumorer og/eller erythrodermi. SS er en mer sjelden tilstand og anses å være mer aggressiv en MF. Den totale MF/SS populasjonen er heterogen med tanke på sykdomsbyrde, pasientene som inngår i denne metodevurderingen har utbredt sykdom med behov for systemisk behandling. MF stadium IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, og stadium IV har en dårligere prognose med median overlevelse under 4 år. SS har en større symptombyrde, et lavere potensiale for remisjon og en lavere forventet overlevelse.

Behandling av MF og SS i norsk klinisk praksis

Behandling av MF og SS fører sjelden til helbredelse, og behandlingsmålet er rettet mot å oppnå sykdomskontroll. Ved utbredt sykdom anbefales behandling med interferon- α eller beksaroten, som monoterapi eller i kombinasjon. Ekstrakorporal fotoforese benyttes også. I andre linje benyttes ofte gemcitabin, klorambucil og noen ganger metotreksat. Den systemiske behandlingen er for alle praktiske formål lik for pasienter med MF og SS. Legemiddelverket vurderer at Poteligeo vil kunne være et behandlingsalternativ før eller etter behandling med systemisk kjemoterapi (gemcitabin/klorambucil). Poteligeo vil kunne forskyve, men ikke fortrenge annen behandling.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. MF/SS oppstår typisk omkring 60-65 års alderen. Pasienter med MF og SS som tidligere har fått minst én systemisk behandling har en betydelig redusert overlevelse sammenlignet med den generelle befolkningen.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen for Poteligeo kommer fra den randomiserte, aktivt kontrollerte, åpne, fase III-studien MAJORIC som inkluderte 372 pasienter med MF og SS, og som tidligere hadde fått minst én systemisk behandling. MAJORIC-studien viste at behandling med mogamulizumab for ITT populasjonen ga en statistisk signifikant forbedring i utprøvervurdert PFS på 4,6 måneder sammenlignet med vorinostat. Median PFS var 10,9 måneder vs. 3,0 måneder ved utbredt sykdom (stadium III/IV) for henholdsvis Poteligeo og vorinostat. Pasienter med SS viste den numerisk største effektforskjellen mellom behandlingsarmene med en median PFS på 13,3 vs. 3,1 måneder for henholdsvis mogamulizumab og vorinostat. Forbedringene ble støttet av en høyere total responsrate, samt lengre varighet av respons hos pasienter behandlet med Poteligeo sammenlignet med vorinostat. Total responsrate for Poteligeo i ITT-populasjonen var 28 % (bekreftet komplett respons + partiell respons) sammenlignet med baseline hos pasientene. Komparator (vorinostat) er ikke i bruk i norsk klinisk praksis. Kyowa Kirin undersøkte muligheten til å utføre en indirekte sammenligning mot klinisk relevante behandling, inkludert kjemoterapi (gemcitabin og klorambucil). Basert på hva som presenteres i innsendt dokumentasjonspakke vurderer Legemiddelverket at det ikke foreligger tilgjengelig data som kan muliggjøre en tilstrekkelig robust analyse av relativ effekt mot placebo eller andre aktuelle behandlinger for MF og SS.

Kostnader

Basert på tall hentet fra MAJORIC-studien er de totale administrasjons- og legemiddelkostnadene per pasient beregnet til å utgjøre om lag 1,73 millioner NOK eks. mva.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Poteligeo (mogamulizumab) ved behandling av MF og SS vil være om lag 21 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at Poteligeo vil benyttes i andre eller tredje (systemiske) linje for behandling av utbredt sykdom, dvs. at Poteligeo vil benyttes før eller etter behandling med kjemoterapi. Dette er basert på informasjon fra klinikere Legemiddelverket har kontaktet. Respons på kjemoterapi er generelt kortvarig, og forbundet med begrensede bivirkninger. For pasienter med refraktær, progressiv MF og SS er det i dag et udekket medisinsk behov for flere behandlingsalternativer. Poteligeo vil i så måte kunne være et nyttig behandlingstilskudd for aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket mener at behandling med Poteligeo

har en gunstig effekt, men det har ikke vært mulig å kvantifisere hva legemiddelets effekt er relativt til den behandlingen som per i dag tilbys i norsk klinisk praksis. Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget er beheftet med stor usikkerhet som skyldes mangel på relevant komparator (for norsk praksis) og utstrakt grad av behandlingsbytte i MAVORIC-studien. Det samlede dokumentasjonsgrunnlaget er ikke egnet til å belyse relativ effekt av Poteligeo sammenlignet med placebo eller andre behandlingsalternativer ved utbredt sykdom.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 MYCOSIS FUNGOIDES OG SÉZARYS SYNDROM.....	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV MYCOSIS FUNGOIDES ELLER SÉZARYS SYNDROM ETTER ≥ 1 TIDLIGERE SYSTEMISK BEHANDLING	12
1.4.1 <i>Behandling med mogamulizumab</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Plassering av mogamulizumab i behandlingstilbudet</i>	14
1.4.4 <i>Komparator</i>	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE INNSENDE STUDIER	16
2.2 EFFEKTDOKUMENTASJON.....	18
2.3 LEGEMIDDELVERKET VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	20
3 ØKONOMISK ANALYSE	23
3.1 LEGEMIDDELKOSTNAD.....	23
3.2 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	25
3.3 BUDSJETTVERKNING	26
4 OPPSUMMERING	27
REFERANSER.....	29
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	31

LOGG

Bestilling:	ID2018_032: En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling..
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Kyowa Kirin
Preparat:	Poteligeo
Virkestoff:	Mogamulizumab
Indikasjon:	Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling
ATC-nr:	L01X C25
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	22-11-2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-04-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-09-2020
Klinikere kontaktet for første gang	18-02-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	14-12-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10-12-2020, 05-03-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	14-12-2020, 25-03-2021
Rapport ferdigstilt:	09-06-2021
Saksbehandlingstid:	254 dager hvorav 24 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 230 dager.
Saksutredere:	Nils Gunnar Løvsletten Reidun Os Husteli
Kliniske eksperter:	Alexander Fosså Marit Saunes
<p>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.</p>	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
Allo-SCT	Allogen stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
CTCL	Kutant T-cellelymfom
DoR	Reponsvarighet
HL	Hodgkins lymfom
ESMO	European Society for Medical Oncology
GVHD	Graft versus host disease
HR	Hazard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
MF	Mycosis fungoides
MVA	Merverdiavgift
NHL	Non-Hodgkins lymfom
ORR	Total responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SS	Sézarys syndrom
TTNT	Tid til neste behandling
VAS	Visuell analog skala

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet mogamulizumab (Poteligeo). Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og oppsummert effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av mogamulizumab i henhold til bestilling [ID2018_032](#) – «En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Kyowa Kirin, og baseres på dokumentasjonsgrunnlag for klinisk effekt og sikkerhet av mogamulizumab, samt en budsjettkonsekvensanalyse. Mogamulizumab fikk innvilget markedsføringstillatelse i Norge for følgende indikasjon gjennom sentral prosedyre 22.11.2018: POTEFIGEO er indisert til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling. Det er denne indikasjonen som nå metodevurderes. Preparatet har ingen flere godkjente indikasjoner.

Effekten av mogamulizumab er undersøkt i en randomisert kontrollert fase III-studie, MAVORIC. Komparator i den direkte sammenlignende studien, vorinostat, har imidlertid ikke norsk markedsføringstillatelse og vorinostat er ikke tilgjengelig i Norge. MAVORIC studien er ikke egnet for å belyse relativ effekt. Kyowa Kirin undersøkte derfor muligheten til å utføre en indirekte sammenligning mot klinisk relevante komparatorer, inkludert kjemoterapi (gemcitabin og klorambucil). Basert på hva som presenteres i innsendt dokumentasjonspakke vurderer Legemiddelverket at det ikke foreligger tilgjengelig data som kan muliggjøre en tilstrekkelig robust analyse av relativ effekt mot placebo eller andre aktuelle behandlinger for MF og SS. Dette er også årsaken til at det er gjort en forenklet analyse, og ikke en kostnad-per-QALY analyse i denne saken.

1.2 MYCOSIS FUNGOIDES OG SÉZARYS SYNDROM

Lymfom er en samlebetegnelse på kreftsykdommer utviklet fra celler i lymfesystemet, først og fremst fra cellelinjer innen lymfocyttekken (en type hvite blodceller). 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). Rundt 80 % av lymfomer er av kreftformen NHL, som også utgjør ca. 3 % av alle kreftsykdommer som diagnostiseres i Norge hvert år (2, 3). NHL representerer en lang rekke forskjellige kreftsykdommer og kan enten utvikle seg fra T-lymfocytter eller B-lymfocytter. Selv om sykdommen oppstår i lymfeknuter og i milten, vil sykdommen i 40-50 % av tilfellene kunne finnes i andre organer som beinmargen, huden, magen eller tarmsystemet (3).

Kutant T-cellelymfom (CTCL) er en fellesbetegnelse for T-cellelymfomer med tilknytning til huden. CTCL er forårsaket av T-lymfocytter som infiltrerer huden og til slutt manifesterer seg som flekker, plakk, tumorer

og/eller erythrodermi¹. Enkelte kjemokine reseptorer er oppregulert ved CTCL og kan spille en kritisk rolle i migrasjonen av maligne lymfocytter til huden. CCR4 er en slik kjemokin reseptor, og er særlig oppregulert ved mycosis fungoides (MF) og sézarys syndrom (SS) (4). CTCL omfatter imidlertid også blod, lymfeknuter og indre organer, hvor nivået av involvering av de forskjellige vevene avgjør en pasients prognose og blir brukt i systemet for sykdomsstadier.

MF er den vanligste undergruppen av CTCL og utgjør i overkant av halvparten av tilfellene. MF har et vedvarende og relapserende forløp, og prognosen er avhengig av sykdomsstadium. Stadium IA eller IB har gode prognoser, men en andel av pasientene progredierer sykdommen til avanserte stadier. MF stadium IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, og stadium IV har en dårligere prognose med median overlevelse under 4 år (4). SS er en mer sjelden tilstand og utgjør om lag 3-5 % av alle CTCL tilfellene, og anses også å være mer aggressiv en MF. SS kan utvikle seg fra MF, eller kan oppstå uten annen forutgående sykdom. Både MF og SS oppstår fra modne T-celler (4). SS er en leukemisk form av CTCL som i hovedsak skiller seg fra MF ved høye nivåer av sirkulerende atypiske T celler (Sézary celler), utbredt erytem og alvorlig pruritus. Sammenlignet med flekkvis/plakk MF har SS en større symptombyrde, et lavere potensiale for remisjon og en lavere forventet overlevelse (4).

Pasienter med MF og SS lever med en hudsykdom som gir mange plager og er godt synlig. Kløe er et av de mest vanlige symptomene ved MF og forverres med økt sykdomsutbredelse. Basert på visuell analog skala (VAS) har eksempelvis pasienter med MF i tidlig stadium mindre plager (IA-IIA) (VAS-score: 3,4) sammenlignet med pasienter med utbredt sykdom (VAS-score: 6,6) eller pasienter med SS (VAS-score: 7,7) (5).

Tabell 1: Klassifiseringssystem for mycosis fungoides hentet fra European Society for Medical Oncology (6).

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)

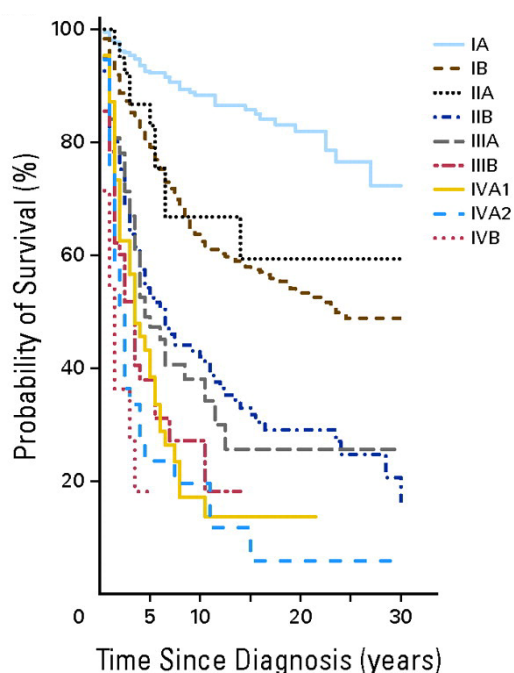
¹ Generell erythrodermi er en hudreaksjon hvor hele hudoverflaten blir rød (>80 %), varm, tørr og ofte flassende.

1.2.1 Pasientgrunnlag

MF og SS er sjeldne hematologiske maligniteter. MF utgjør 50-60 % av CTCL-tilfeller, mens SS er mer sjelden og utgjør kun 2-4 % av CTCL-tilfellene. Rundt 200-300 pasienter lever med MF/SS i Norge i dag, hvorav om lag 15-20 pasienter diagnostiseres årlig. Flertallet av pasientene har mindre utbredt sykdom. Etter innspill fra klinikere vurderer Legemiddelverket at om lag 10 pasienter vil være aktuelle for behandling med mogamulizumab hvert år i Norge, nærmere bestemt 8 pasienter med MF og 2 pasienter med SS.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Prognosen til pasienter med MF er varierende og avhenger av sykdomsstadium. Forventet levealder reduseres betydelig ved utbredt sykdom (figur 1). SS har en noe dårligere prognose sammenlignet med MF som krever systemisk behandling (stadium IIB+). MF/SS oppstår typisk omkring 60-65 års alderen. Legemiddelverket vurderer at aktuell pasientpopulasjon har en betydelig redusert overlevelse sammenlignet den generelle befolkningen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.



Figur 1: Sykdomsspesifikk overlevelse for 1502 pasienter med MF ved klinisk stadium. Hentet fra (7).

1.4 BEHANDLING AV MYCOSIS FUNGOIDES ELLER SÉZARYS SYNDROM ETTER ≥ 1 TIDLIGERE SYSTEMISK BEHANDLING

1.4.1 Behandling med mogamulizumab

- **Indikasjon**
Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.
- **Virkningsmekanisme**
Mogamulizumab er et monoklonalt antistoff som bindes selektivt til CCR4, en G-protein-koblet reseptor for CC kjemokiner, som er involvert i transport av lymfocytter til ulike organer, inkl. huden. CCR4 er ofte høyt uttrykt på overflaten til celler av typen CTCL. Når det monoklonale antistoffet binder CCR4 aktiveres celler i immunforsvaret som dernest angriper og dreper kreftcellene.
- **Dosering**
Anbefalt dose er 1 mg/kg mogamulizumab administrert som en intravenøs infusjon over minst 60 minutter. Administrering skjer ukentlig på dag 1, 8, 15 og 22 i den første 28-dagerssyklusen, etterfulgt av infusjoner annenhver uke på dag 1 og 15 i hver påfølgende 28-dagerssyklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- **Bivirkninger**
De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene av mogamulizumab var pneumoni, pyreksi, infusjonsrelaterte reaksjoner og cellulitt. De hyppigst rapporterte bivirkningene var infusjonsrelaterte reaksjoner og utslett. De fleste av disse reaksjonene var av grad 1 eller 2.

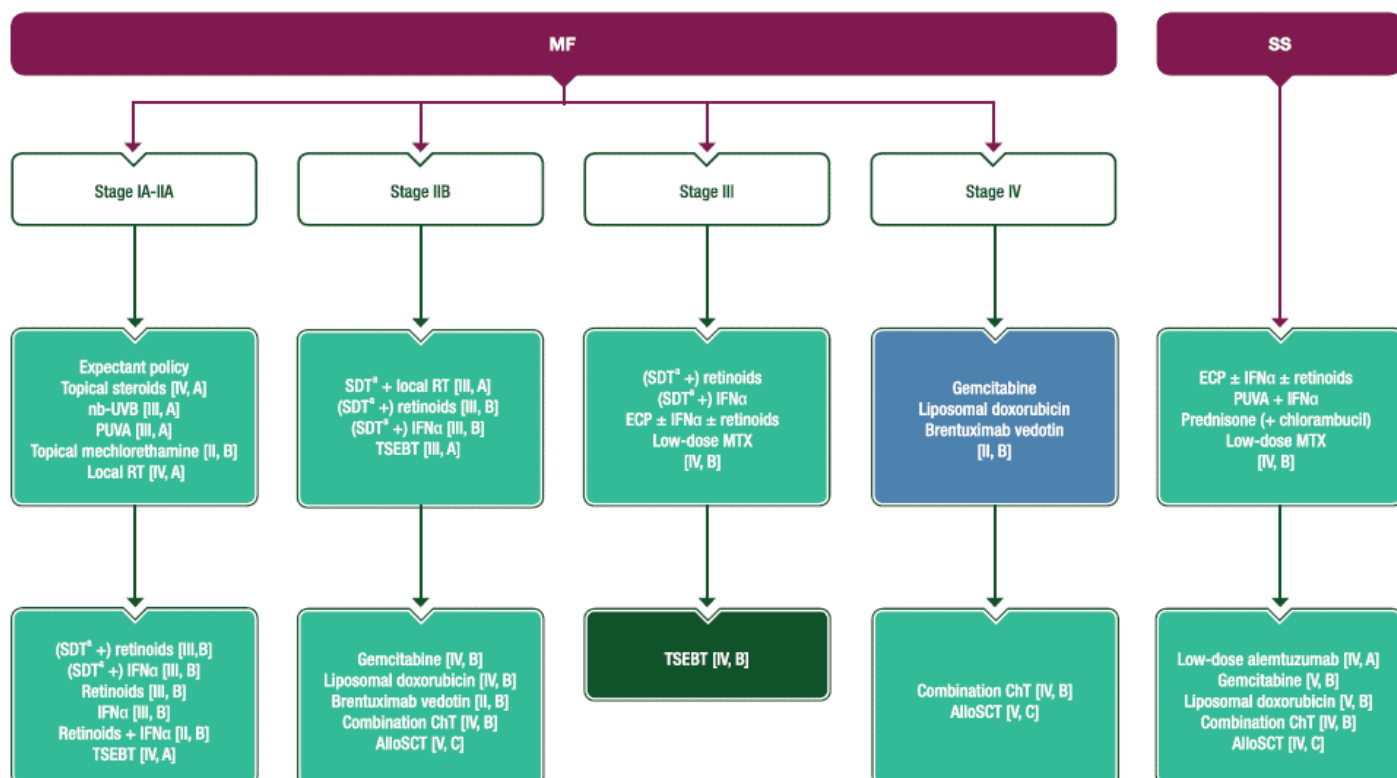
Det henvises til preparatomtalen til Poteligeo for ytterligere informasjon og beskrivelse av mogamulizumab (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale og europeiske behandlingsretningslinjer for MF/SS, utgitt av Helsedirektoratet (2), og European Society for Medical Oncology (ESMO) (6). Ettersom sykdomsgruppen er heterogen, sykdommen er relativ sjelden og det er utført få gode randomiserte kontrollert studier, varierer klinisk praksis mellom behandlingssteder og klinikere. Behandling av MF/SS 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 MF deles inn i tidlig og utbredt sykdom. Ved tidlig sykdom (IA, IB, IIA) anbefales behandling med lokale terapiformer som steroidsalver, psoralener og UV-lys (PUVA), stråleterapi eller annen lokal behandling. Slik behandling skjer primært hos hudlege. Systemisk behandling velges for pasienter med refraktær MF-sykdom og for pasienter som debuterer med ekstrakutan sykdom. Behandlingen av utbredt sykdom utføres i hovedsak av onkolog.

Pasienter med utbredt sykdom eller som er refraktære for topikal behandling, kan gjennomgå helhud elektronbestråling, eller ved mer alvorlig tilfeller, få systemisk behandling som interferon- α , beksaroten, klorambucil, metotreksat, gemcitabin, og kombinasjonskemoterapi. Pasienter med SS kan forsøke fotoferease eller samme systemterapi som angitt for pasienter med MF (2). Klinikere Legemiddelverket har kontaktet påpeker at det foreligger flere ulike valgmuligheter for pasienter med MF/SS, men at førstevalg for pasienter ved systemisk behandling inkluderer behandling med interferon- α eller beksaroten, som monoterapi eller i kombinasjon. I tillegg trekkes ekstrakorporal fotoferease inn som et alternativ for pasienter aktuell for systemisk behandling. Hvis man ikke når målet på overnevnte behandling, vurderes oppstart med kjemoterapi, hvorav gemcitabin er førstevalg, men MTX og klorambucil er også brukt noe. Den systemiske behandlingen er for alle praktiske formål lik for pasienter med MF og SS. Det skiller likevel mellom erythroderme stadier av MF og SS som behandles med fotoferease, mens dette ikke gis ved plakkstadiet av MF. ESMO behandlingsretningslinjer for MF og SS er oppsummert i figuren under (6), og samsvarer i stor grad med anbefalingene i det norske handlingsprogrammet. Brentuximab vedotin er derimot ikke godkjent i Norge av Beslutningsforum for denne indikasjonen.

Figur 2: Recommendations for the treatment of MF/SS. 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; SS, Sezary syndrome; SDT, skin-directed therapy; TSEBT, total skin electron beam therapy. Hentet fra (6).



narrowband ultraviolet B; PUVA, psoralens plus ultraviolet A; RT, radiotherapy; SS, Sezary syndrome; SDT, skin-directed therapy; TSEBT, total skin electron beam therapy. Hentet fra (6).

1.4.3 Plassering av mogamulizumab i behandlingstilbudet

I første linje benyttes oftest interferon- α og beksaroten, og også noe ekstrakorporal fotoforese. I andre linje benyttes ofte gemcitabin og klorambucil, noen ganger metotreksat. Andre behandlinger som enten kan brukes, eller ønskes brukt om godkjent, i denne eller senere linjer er kjemo-kombinasjonsterapi, alemtuzumab, allogen stamcelletransplantasjon, brentuximab vedotin og pembrolizumab. Vorinostat brukes ikke lenger i Norge, da det ikke har MT i Europa.

Klinikerne påpeker at det er i praksis et «unmet medical need» for pasienter med refraktær, progressiv MF/SS ettersom:

- responsen på kjemoterapi generelt er kortvarig og forbundet med u håndterlige/begrensede bivirkninger (6),
- alemtuzumab har ikke godkjent indikasjon for dette bruksområdet i Europa.
- vorinostat ikke har relevant markedsføringstillatelse i Europa og i praksis ikke er tilgjengelige for behandling av den aktuelle indikasjonen i Norge (4),
- pembrolizumab ikke har MT for CTCL (men er likevel noe i bruk off-label for pasientgruppen i nyere tid), og
- brentuximab vedotin (forkortet BV, handelsnavn Adcetris) som har MT for aktuell indikasjon ikke er finansiert via systemet for Nye Metoder ([ID2017_075](#)). For BV er det bestilt en revurdering av metodevurderingen ([ID2019_081](#)).

For nevnte behandlinger etter første linje er det svært vanskelig å sammenligne effektresultater mellom de ulike studiene som ligger til grunn for MT i Europa eller USA, ettersom studiene har inkludert heterogene pasientpopulasjoner og definisjonskriterier for respons (4, 6). Norske klinikerne bekrefter dette.

Mogamulizumab vil kunne plasseres både før og etter tradisjonell kjemoterapi ifølge klinikerne Legemiddelverket har kontaktet. Etter eventuell implementering og opparbeidelse av erfaring med ny behandling er det likevel sannsynlig at mogamulizumab vil foretrekkes før kjemoterapi for de fleste av pasientene.

Ifølge klinikerne er allogen stamcelletransplantasjon aktuelt for enkelte pasienter under 65-70 år med god allmenntilstand, men her er det også ønsket om å ha flere av behandlingene tilgjengelige for å kontrollere tumorbyrden i forbindelse med en transplantasjon (konsolidere respons som bro til allo-SCT). Ettersom andre tilgjengelige behandlinger generelt har lave responsrater for denne sykdommen og er forbundet med høy toksisitet, er flere behandlingsoalternativer ønskelig, ifølge klinikerne. Ifølge ESMO guideline (6) har varige responser på allo-SCT vært rapportert, men det er likevel begrenset erfaring med transplantasjon, hva som er optimalt kondisjoningsregime og hva som er optimalt tidspunkt for selve transplantasjonen. I ESMO guideline vurderes det at resultatene for nyere studier hvor konsolidering med helkroppsbestråling eller BV kan antyde nyttegevinst ved behandlingene.

1.4.4 Komparator

Andrelinjebehandling med kjemoterapi er forbundet med begrenset effekt. Klinikerne Legemiddelverket kontaktet mener at en innføring av mogamulizumab ikke vil fortrenge annen behandling, men bli et nyttig

tilskudd i behandlingstilbudet for aktuell pasientpopulasjon. Mogamulizumab kan forskyve annen behandling til senere behandlingslinjer. Vorinostat er sammenlignende behandling i den pivotale MAJORIC studien som presenteres nærmere i kapittel 2. Ettersom vorinostat ikke er metodevurdert, ikke har markedsføringstillatelse eller tilgjengelig for bruk i Norge, er denne behandlingen ikke riktig sammenlikningsgrunnlag i en helseøkonomisk analyse. I denne forenklede metodevurderingen kan effektstudien der mogamulizumab sammenliknes med vorinostat likevel være relevant for å belyse relativ effekt av mogamulizumab. BV er et annet legemiddel med godkjent indikasjon for behandling av pasienter med CD30+ CTCL (inkl. pasienter med MF, men ikke SS) etter minst 1 tidligere systemisk behandling, men BV er besluttet ikke innført av Beslutningsforum.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Dokumentasjonsgrunnlaget som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den randomiserte, aktivt kontrollerte, åpne, fase III-studien MAVORIC. MAVORIC sammenlignet effekten av mogamulizumab med vorinostat hos pasienter med MF eller SS, og som tidligere hadde vært igjennom minst én systemisk behandling (9). Det er den samme studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til mogamulizumab fra 2018 (4). Kyowa Kirin har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere alle relevante studier for mogamulizumab og andre potensielle komparatorer. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjonspakke fra Kyowa Kirin.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE INNSENDTE STUDIER

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

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendt studier.

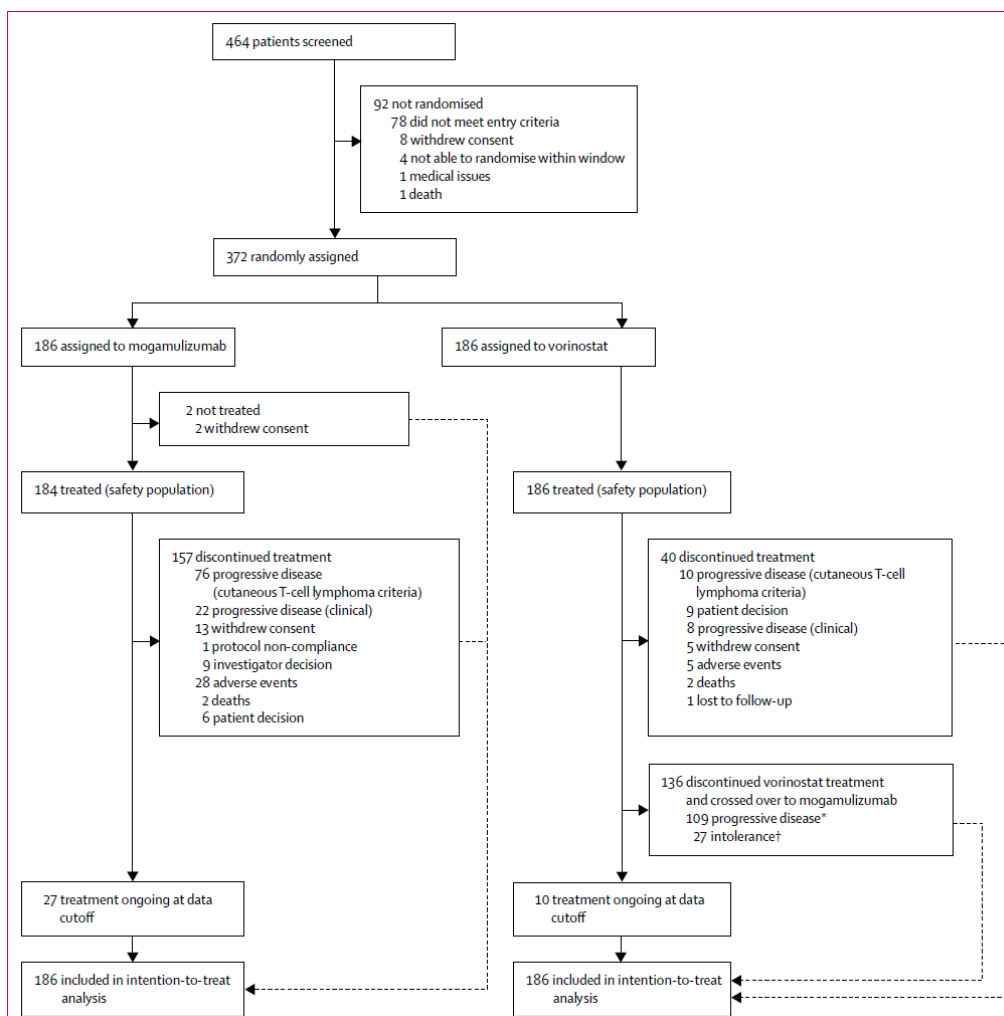
MAVORIC; fase III, randomisert, åpen (NCT01728805) (9)	
Populasjon	Pasienter diagnostisert med MF eller SS som tidligere har fått minst én systemisk behandling (n = 372)
Intervensjon	Infusjon med mogamulizumab 1.0 mg/kg ukentlig x 4 i første syklus, deretter hver 2. uke (n = 186).
Sammenlikning/kontrollarm	Vorinostat 400 mg daglig (peroral behandling) (n = 186).
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) (utprøvert)
Viktige sekundære utfallsmål	Total responsrate (ORR), responsvarighet (DoR), og helserelatert livskvalitet.

I MAVORIC-studien ble effekt og sikkerhet av mogamulizumab vurdert hos voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær MF (stadium IB-IVB) eller SS. Inkluderte pasienter ble stratifisert etter CTCL-undergruppe (MF vs. SS) og sykdomsstadium (IB-II vs. III-IV) før de ble randomisert 1:1 til å få henholdsvis mogamulizumab (1 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon ukentlig første 28-dagers syklus, og deretter på dag 1 og 15) eller vorinostat (400 mg daglig administrert peroralt). Pasientene kunne fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som hadde mottatt behandling med vorinostat i minst to behandlingssyklus og som opplevde sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet ble tillatt å bytte over til behandling med mogamulizumab. Dette forekom hos 73 % av pasientene randomisert til behandling med vorinostat (se figur 3) (4, 9). Inkluderte pasienter hadde tidligere gjennomgått 3 tidligere systemiske behandlinger. De vanligste tidligere behandlingene benyttet av de europeiske studiepasientene var beksaroten (70 %) og interferon (59 %) (8). Median eksponeringstid for mogamulizumab var 5,6 måneder. 56 % av pasientene fikk mogamulizumab i minst 6 sykluser, og 25 % av pasientene fikk mogamulizumab i minst 12 sykluser.

Alle pasientene inkludert i MAVORIC-studien hadde histologisk bekreftet MF (55 %) eller SS (45 %). Ved baseline var 23 % av pasientene klassifisert i stadium IB-IIA, dvs. tidlig fase av sykdommen, og 77 % hadde utbredt sykdom (\geq IIB). MAVORIC-studien inkluderte pasienter uavhengig av CCR4-ekspressjon ved baseline.

Studien ekskluderte blant annet pasienter med funksjonsstatus ECOG ≥ 2 , pasienter med tidligere gjennomgått allogent transplantasjon, og pasienter med aktive autoimmune sykdommer og lidelser som krevde systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressive legemidler.

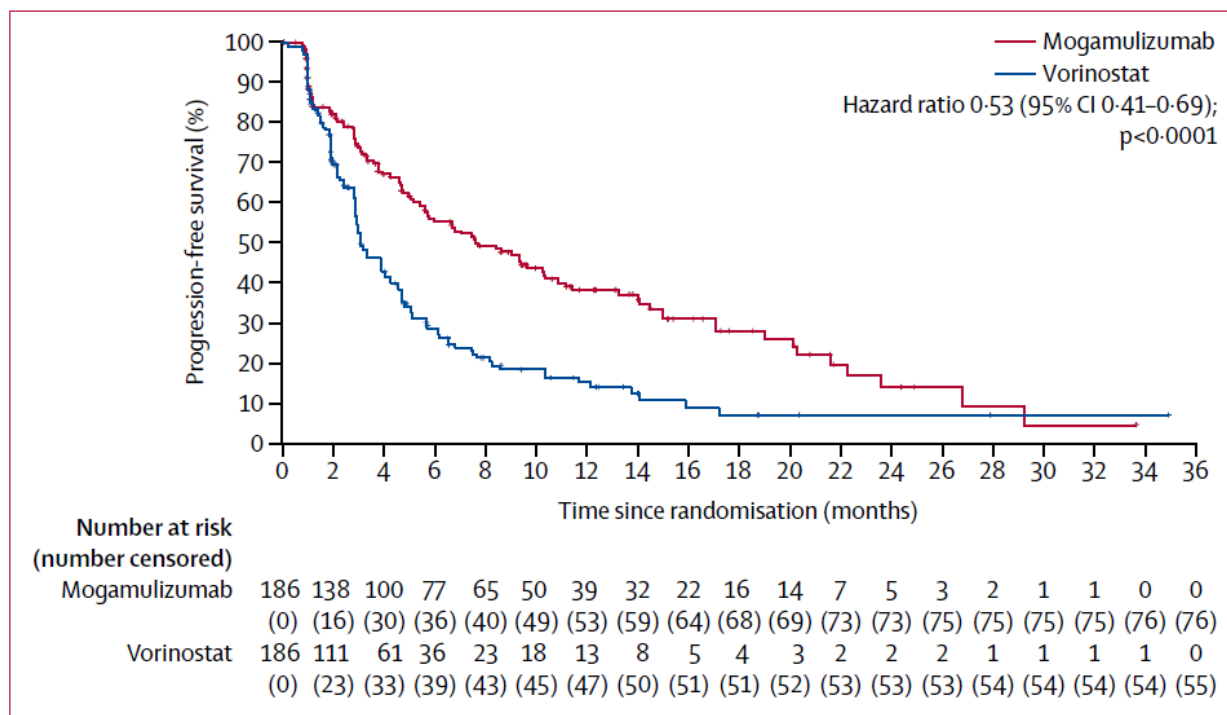
Figur 3: Pasientflyt MAVORIC. Hentet fra (9).



Det primære effektendepunktet i MAVORIC-studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av utprøver, basert på bruk av globale sammensatte (kompositt) responskriterier som tok hensyn til alle potensielt rammede sykdomsområder (hud, blod, lymfeknuter og indre organer) (10). Respons i hud og blod ble evaluert hver 4. uke. Responsen i lymfeknuter og indre organer ble evaluert ved uke 4, så hver 8. uke det første året, og deretter hver 16. uke. Viktige sekundære endepunkter inkluderer total responsrate (ORR), ORR etter crossover, og livskvalitet målt ved hjelp av ulike verktøy. Totaloverlevelse (OS) var et eksplorativt endepunkt. Median oppfølgingstid for alle randomiserte pasienter var 17 måneder ved første datakutt (2016), og 34,5 måneder ved siste datakutt (2019). MAVORIC-studien var designet for å detektere forskjeller i PFS, og pasientene kunne ikke benytte mogamulizumab som bro over til allogent stamcelletransplantasjon (allo-SCT). Pasientene kunne derimot gjennomgå allo-SCT etter respons på etterfølgende behandlingsregimer.

2.2 EFFEKTDOKUMENTASJON

For primæreendepunktet i MAVORIC-studien, PFS, ble det registrert 241 hendelser fordelt på 110 (59 %) hendelser i mogamulizumab-armen og 131 (70 %) hendelser i vorinostat-armen etter en median oppfølgingstid på 17 måneder (KI: 11,6-26,9), datakutt desember 2016. Mogamulizumab viste statistisk signifikant lengre PFS sammenlignet med vorinostat, med en median utprøvert PFS på 7,7 måneder (95 % KI: 5,7, 10,3) sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI: 2,9, 4,1). Dette resulterte i en hazard ratio (HR) på 0,53 (95 % KI: 0,41-0,69). Tilsvarende tall for en uavhengig vurdering av PFS-data resulterte i en PFS på 6,7 måneder vs. 3,8 måneder (HR 0,64, 95 % KI: 0,49-0,84). Ved 6, 12, 18 og 24 måneder etter igangsatt randomisert behandling, var prosentandelen av pasienter uten sykdomsprogresjon høyere for mogamulizumab (henholdsvis 55,3 %, 38,3 %, 28,0 % og 14,1 %) sammenlignet med vorinostat (henholdsvis 28,8 %, 15,3 %, 7,2 % og 7,2 %). Figur 4 viser Kaplan-Meier-kurven for PFS.



Figur 4: Utprøvert progresjonsfri overlevelse. Datakutt desember 2016. Hentet fra (9).

Median PFS ved mindre utbredt sykdom (stadium IB/II) var 4,7 måneder sammenlignet med 3,9 måneder for pasienter behandlet med henholdsvis mogamulizumab og vorinostat. Tilsvarende var median PFS 10,9 måneder vs. 3,0 måneder ved utbredt sykdom (stadium III/IV) (tabell 3). Pasienter med SS viste den numerisk største effektforskjellen mellom behandlingsarmene med en median PFS på 13,3 vs. 3,13 måneder for henholdsvis mogamulizumab og vorinostat (4).

Tabell 3: Utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse etter behandlingsgruppe og sykdomsstadium. Hentet fra (8).

	Mogamulizumab	Vorinostat	p-verdi
PFS, måneder			
ITT-populasjon	7,70 (5,67, 10,33)	3,10 (2,87, 4,07)	< 0,0001
IB/II	4,7 (2,9 -7,47)	3,9 (2,87-4,73)	0,6790
III/IV	10,9 (7,03-15,03)	3,0 (2,83-3,87)	< 0,0001

ORR (utprøvervurdert) var henholdsvis 28 % og 5 % hos pasienter behandlet med mogamulizumab og vorinostat. Tabell 4 gir en oppsummering av ORR, DoR og respons i henhold til kompartiment. Mogamulizumab viste statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med vorinostat for alle parametere, sett bort ifra indre organer («viscera») (4). Det var ingen korrelasjon mellom uttrykk av CCR4 og ORR. Dette ble undersøkt i en eksplorativ analyse (9).

Tabell 4: Totalrespons, responsvarighet og respons i henhold til organ (kompartiment). Datakutt desember 2016. Hentet fra (8) .

	Mogamulizumab N=186	Vorinostat N=186
Total responsrate (bekreftet KR + DR, %)	28,0	4,8
95 % KI	(21,6, 35,0)	(2,2, 9,0)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Responsvarighet (måneder)		
Median (95 % KI)	14,1 (9,4, 19,2)	9,13 (4,7, -)
Respons i henhold til kompartiment		
Blød	n=124	n=125
Responsrate (bekreftet KR + DR, %)	66,9	18,4
95 % KI	(57,9, 75,1)	(12,0, 26,3)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Hud	n=186	n=186
Total responsrate (bekreftet KR + DR, %)	41,9	15,6
95 % KI	(34,8, 49,4)	(10,7, 21,6)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Lymfeknuter	n=136	n=133
Total responsrate (bekreftet KR + DR, %)	15,4	3,8
95 % KI	(9,8, 22,6)	(1,2, 8,6)
p-verdi ^a	0,0008	
Indre organer	n=6	n=4
Total responsrate (bekreftet KR + DR, %)	0	0
95 % KI	(0,0, 45,9)	(0,0, 60,2)

Merk: Total responsrate er basert på Global Composite Response-skår.

^a: p-verdien er basert på Cochran-Mantel-Haenszels test med justering for sykdomstype, sykdomsstadium og område.

KI = konfidensintervall; KR = komplett respons; DR= delvis respons; ITT = intent-to treat

Tid til neste behandling (time to next treatment, TTNT) ble undersøkt i en post-hoc analyse for ITT-populasjonen og viste en median TTNT på 11 måneder for mogamulizumab sammenlignet med 3,5 måneder for vorinostat.

Sikkerhet og bivirkningsprofilen til mogamulizumab er oppsummert i kapittel 1.4.1. Samlet sett var de hyppigste bivirkningene ved behandling av mogamulizumab knyttet til infusjonsrelaterte reaksjoner, utslett og infeksjoner. Disse var generelt milde eller moderate i alvorlighetsgrad.

2.3 LEGEMIDDELVERKET VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

MAVORIC-studien viste at behandling med mogamulizumab ga en statistisk signifikant forbedring i utprøvervurdert PFS på 4,6 måneder sammenlignet med vorinostat. Denne forbedringen med mogamulizumab ble videre støttet av en forbedring av ORR, DoR og TTNT sammenlignet med vorinostat. MAVORIC-studien var ikke designet med tilstrekkelig statistisk styrke til å detektere forskjeller i OS, og OS var derfor et eksplorativt endepunkt. Cross-over forekom i utstrakt grad i studien, hvor pasienter randomisert til behandling med vorinostat kunne bytte over til behandling med mogamulizumab tidlig i studieforløpet. En slik enveis cross-over forekom hos 73 % av disse pasientene. OS er derfor betydelig påvirket av behandlingsbytte. Kyowa Kirin har levert inn OS-data justert for behandlingsbytte som viser en potensiell OS-gevinst for mogamulizumab sammenlignet med vorinostat. Legemiddelverket har ikke tatt stillingen til denne justeringen og velger derfor å ikke presentere OS-dataene i mer inngående detalj siden sammenligningsgrunnet (vorinostat) ikke er overførbart til norsk klinisk praksis.

Effektstørrelsen for primærendepunktet i MAVORIC-studien (PFS) var ikke konsistent mellom behandlingsarmene og/eller subgrupper, og varierte ut ifra både sykdomstype og sykdomsstadium. Subgruppe-analyser fra mogamulizumab-armen viste den numerisk høyeste progresjons-frie overlevelsen hos pasienter med SS, og ved avansert MF (stadium III/IV). Dette er også de pasientgruppene med den dårligste prognosen. I tillegg viste mogamulizumab en høy respons i blod-kompartiment. Tilstedeværelse av patogene celler i blod er tidligere vist å være en viktig prognostisk faktor ved MF/SS (11). Til forskjell hadde mogamulizumab en betydelig lavere PFS hos pasienter med mindre utbredt sykdom, og kun en effektgevinst på 0,8 måneder vs. vorinostat. Legemiddelverket vurderer at pasienter i norsk klinisk praksis vil kunne få behandling med mogamulizumab dersom de kvalifiserer for dette, uavhengig av hvilke sykdomstype eller sykdomsstadium pasientene klassifiseres innunder. Dette bekreftes av klinikere Legemiddelverket har kontaktet. Det ble videre påpekt at MF ikke defineres like kategorisk etter sykdomsstadium i norsk klinisk praksis, slik som tilfellet er i en randomisert studie. Den markedsførte indikasjonen vil likevel i praksis avgrense bruken til pasienter med utbredt sykdom, ettersom pasientene skal ha mottatt ≥ 1 tidligere systemisk behandling.

Det er ikke kjent hva relativ effekt av mogamulizumab er sammenlignet med andre behandlinger aktuelle i norsk klinisk praksis. En begrensning med innsendt klinisk dokumentasjon er valg av komparator i MAVORIC-studien. Vorinostat er ikke godkjent i Norge, og dermed heller ikke representativ for behandling i norsk klinisk praksis. Dette bekreftes av klinikere Legemiddelverket har kontaktet. I den vitenskapelige studiepublikasjonen påpekes det at ORR for vorinostat i MAVORIC-studien var betydelig lavere enn tidligere observert i enarmede studier (30% vs. 5 %) (9). Selv om det foreligger flere potensielle forklaringer til dette, mener Legemiddelverket at en slik forskjell reflekterer noe av usikkerheten som forekommer ved ulikt

studiedesign og sammenligningsgrunnlag. Legemiddelverket mener derfor at valg av komparator bidrar til en generell usikkerhet med tanke på effektstørrelse og overførbarhet til norsk klinisk praksis. Kyowa Kirin undersøkte derfor muligheten til å utføre en indirekte sammenligning mot klinisk relevante komparatorer, inkludert kjemoterapi (gemcitabin og klorambucil). Basert på hva som presenteres i innsendt dokumentasjonspakke vurderer Legemiddelverket at det ikke foreligger tilgjengelig data som kan muliggjøre en tilstrekkelig robust analyse. På bakgrunn av dette kan ikke Legemiddelverket vurdere relativ effektstørrelse mot placebo eller andre aktuelle behandlinger for MF og SS. Det kan påpekes at det generelt foreligger lite effektdokumentasjon for dagens behandlingstilbud etter minst én systemisk behandling, og den dokumentasjonen som finnes viser begrenset effekt av tilgjengelig behandling. Dette er også årsaken til at det er gjort en forenklet analyse, og ikke en kostnad-per-QALY analyse i denne saken.

MAVORIC-studien samlet inn data på helserelatert livskvalitet (HRQoL) ved bruk av ulike instrumenter (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D og ItchyQoL). Kort oppsummert viste behandling med mogamulizumab å bedre HRQoL mer enn vorinostat for pasienter med MF/SS. Pasienter med den største symptombyrden fikk størst HRQoL-gevinst av mogamulizumab (12). Legemiddelverket anerkjenner at aktuell pasientpopulasjonen kan ha mye plager/symptomer relatert til sykdommen sin (smerte, kløe, sårddannelser, tretthet, søvnforstyrrelser). Studiens design (open-label) vanskeliggjør derimot tolkningen av HRQoL-dataene. I tillegg gjør den store andelen av cross-over fortolkningen mer utfordrende. Legemiddelverket mener dataene på HRQoL kan støttes opp av den holdbare responsen sett for mogamulizumab (ORR på 28 %, DoR på 14 måneder og TTNT på 11 måneder), noe som vil være gunstig for disse pasientene og deres sykdomsplager. Likevel, gitt studiens design og valg av komparator, er dokumentasjonen for HRQoL, samt overførbarheten til norsk klinisk praksis usikker.

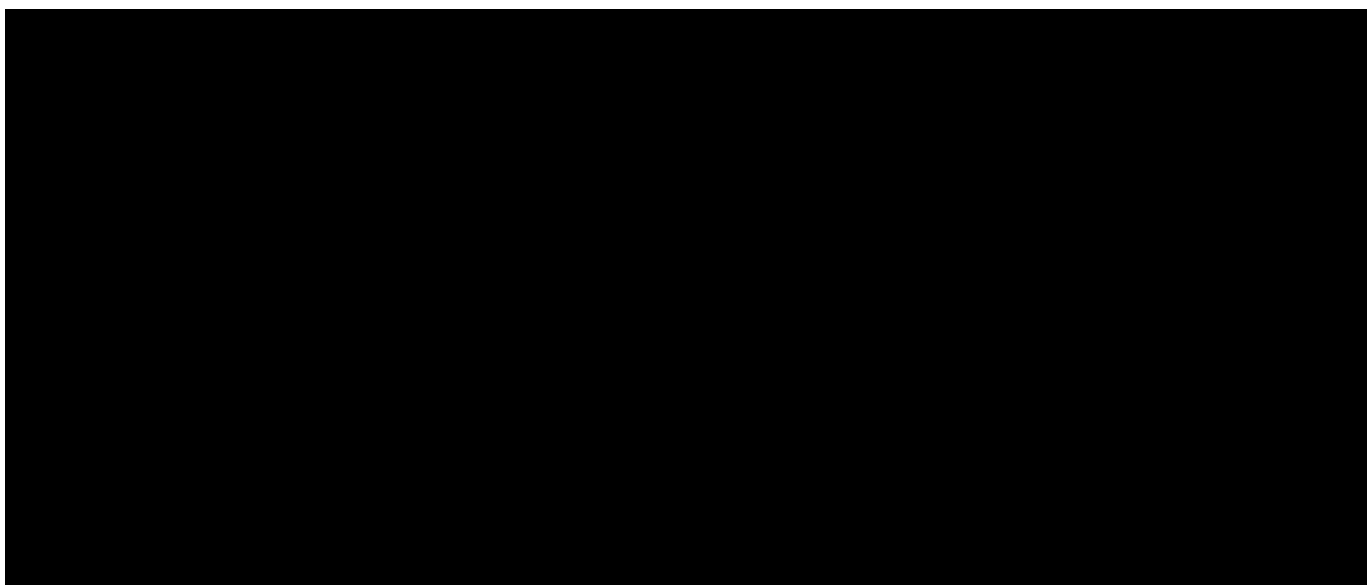
I et innspill fra Norsk lymfomgruppe til denne metodevurderingen pekes det på at pasienter med god allmenntilstand vil ha som behandlingsmål å konsolidere en respons med allo-SCT. I så måte anses mogamulizumab som et medikament med høyere responsrater, og et vesentlig fremskritt for de få pasientene det gjelder. I EMA sin vurdering ved innvilgelse av markedsføringstillatelse ble det påpekt en noe forhøyet risiko for komplikasjoner ved allo-SCT etter behandling med mogamulizumab, deriblant alvorlig «graft versus host disease» (GVHD). En slik økt risiko ble særlig forbundet med mogamulizumab når behandlingen fortsatte nært opp til transplantasjon (mindre enn 3 måneder). Dette sikkerhetsaspektet ble ikke nærmere undersøkt i MAVORIC-studien, siden pasienter ikke kunne benytte mogamulizumab som bro til allo-SCT. Kyowa Kirin ble derfor pålagt å gjennomføre en oppfølgingsstudie på pasienter med CTCL for å karakterisere sikkerheten ved allo-SCT etter tidligere behandling med mogamulizumab (4). Legemiddelverket etterspurte om det fantes oppdaterte sikkerhetsdata knyttet til pasienter som mottok allo-SCT etter behandling med mogamulizumab. Kyowa Kirin kunne opplyse om at en slik sikkerhetsstudie er pågående, og at ingen nye sikkerhetsdata som kan påvirke nytte/risiko-forholdet til mogamulizumab har blitt rapportert så langt.

Mogamulizumab utnytter et nytt angrepspunkt, CCR4, som synes å være en essensiell partner i mekanismene som styrer T-celler til huden og som uttrykkes i utstrakt grad hos pasienter med MF/SS. Det foreligger derfor et biologisk rasjonale bak den observerte effekten sett i MAVORIC-studien for aktuell pasientpopulasjon. Det ble likevel ikke vist en sammenheng mellom CCR4-uttrykk og ORR i studien. Legemiddelverket vurderer at det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget er noe mangelfullt, og mener

MAVORIC-studien ikke er egnet til å vise relativ effekt av mogamulizumab sammenlignet med andre behandlingsalternativer for aktuell pasientpopulasjon i Norge. Selv om Legemiddelverket mener sammenligningsgrunnlaget i MAVORIC-studien ikke er overførbart til norsk klinisk praksis, og det derfor ikke har vært mulig å estimere den relative effektstørrelsen til mogamulizumab, så forstår Legemiddelverket bakgrunnen for studiens design. Legemiddelverket anerkjenner at mogamulizumab ser ut til å ha bedre effekt enn dagens standard behandling (kjemoterapi). Mogamulizumab vil i så måte kunne ha en stor nytteverdi for aktuell pasientpopulasjon ved behandlingen av MF/SS. Legemiddelverket forstår at det er knyttet utfordringer til rekruttering i en studie for sjeldne sykdommer, og mener det er positivt at sikkerhet og effekt ved behandling med mogamulizumab er studert i en stor pasientpopulasjon tatt i betraktning av sykdommenes sjeldenhet. MAVORIC-studien inkluderte både pasienter med MF (IB-IVB) og SS, hvorav SS utgjorde rundt 45 % av pasientene. I norsk klinisk praksis forekommer derimot SS langt sjeldnere enn MF. Legemiddelverket vurderer at mogamulizumab kan være et nyttig tilskudd i behandlingen av pasienter med MF og SS. Dette er ikke en kurativ behandling, men mogamulizumab tilbyr noen gunstige effekter sammenlignet med andre behandlingsalternativer for denne pasientpopulasjonen. Dette trekkes også frem i en publisering av Ollila *et al.* (Mogamulizumab: a new tool for management of CTCL), som anerkjenner den relativt lange DoR, respons i blod-kompartiment, og effekten sett hos pasienter med SS som fordelaktig for mogamulizumab (13).

3 ØKONOMISK ANALYSE

Kyowa Kirin har etter avtale med Legemiddelverket levert en forenklet økonomisk analyse, og kun legemiddel-, administrasjonskostnader og budsjettkonsekvenser presenteres i denne metodevurderingen. Kostnadene knyttet til behandling med mogamulizumab beregnes ut ifra antall pakninger (hetteglass) legemiddel per pasient per dosering. Anbefalt dosering av mogamulizumab er i henhold til godkjent preparatomtale 1 mg/kg. I den første 28-dagers syklusen skal mogamulizumab administreres ukentlig på dag 1, 8, 15 og 22, etterfulgt av infusjon hver 2. uke på dag 1 og 15 i hver påfølgende 28-dagers syklus. Behandling skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Legemiddelverket etterspurte og mottok oppdaterte data fra siste tilgjengelige datakutt (2019) fra MAVORIC-studien hvor median oppfølgingstid var 34,5 måneder (14). Dette er presentert i figur 5. I dette datakuttet var median behandlingsslengde 170 dager, tilsvarende 5,6 måneder, og gjennomsnittlig behandlingsslengde 10,48 måneder. Legemiddelverket velger å benytte gjennomsnittlig behandlingsslengde til å beregne legemiddelkostnader per pasient siden dette reflekterer legemiddelkostnadene best mulig. Gjennomsnittlig behandlingsslengde med mogamulizumab var 319 dager, det vil si gjennomsnittlig 11,4 behandlingssykluser.



Figur 5: Tid på behandling med mogamulizumab fra siste datakutt 2019 fra MAVORIC-studien. Kilde Kyowa Kirin

3.1 LEGEMIDDELKOSTNAD

Klinikere Legemiddelverket har kontaktet mener pasientpopulasjonen inkludert i MAVORIC-studien samsvarer godt med det man ser i norsk klinisk praksis, skjønt med en overrepresentasjon av pasienter med SS. Legemiddelverket benytter derfor studiedata direkte til å beregne legemiddelkostnad per pasient. Legemiddelverket har valgt å ikke ta høyde for en relativ doseintensitet på 94,4 %, som målt i studien, ettersom dette i praksis ikke vil føre til at en gjennomsnittlig pasient benytter færre enn fire hetteglass per

behandlingssyklus. Ettersom pasientantallet er lavt vil det ikke være mulig å dele hetteglass mellom pasienter i norsk klinisk praksis. Kostnadene per dose (infusjon) og gjennomsnittlig behandlingssyklus per pasient er beregnet i tabellene under. I kostnadsanalysen presenteres legemiddelprisene basert på AUP eks. mva. med følgende forutsetninger:

- Gjennomsnittlig behandlingssyklus: 318,8 dager, tilsvarende 11,4 behandlingssykluser, hentet fra MAVORIC-studien.
- Gjennomsnittlig legemiddelforbruk: Dosering SPC 1 mg/kg → 79 mg per infusjon, ved bruk av gjennomsnittlig vekt fra MAVORIC-studien på 78,96 kg.

Tabell 5: Legemiddelkostnad per pakke for Poteligeo (mogamulizumab) i norske kroner.

Varenr	Preparat	Styrke	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP (eks. mva.)
533964	Poteligeo	4 mg/ml	Hetteglass, 1 x 5 ml	16 660,64

Tabell 6: Legemiddelkostnad (Poteligeo) per dose i norske kroner. Maksimal AUP eks. mva.

Styrke	Mengde per hetteglass	Vekt	Antall hetteglass per dose	Kostnad per dose
4 mg/ml	20 mg	78,96 kg	4	66 643 NOK

Tabell 7: Legemiddelkostnad per syklus og gjennomsnittlig kostnad per pasient basert på 11,4 behandlingssykluser i norsk kroner. Maksimal AUP eks. mva.

Antall infusjoner per 28-dagers syklus	Antall hetteglass per dose	Kostnad per syklus	Gjennomsnittlig kostnad per pasient
4 (1. syklus)	4	266 570	1 650 673
2 (f.o.m 2. syklus)	4	133 285	

Legemiddelverket har beregnet den totale legemiddelkostnaden per pasient til å ligge på 1,65 millioner NOK eks. mva. (tabell 7). Den gjennomsnittlige legemiddelkostnaden per infusjon er beregnet til 66 643 NOK. Legemiddelkostnad per syklus tilsvarer ca. 265 000 NOK og 130 000 NOK for henholdsvis første og etterfølgende behandlingssykluser.

Det er i tillegg til den direkte legemiddelkostnaden knyttet administrasjonskostnader til infusjon av mogamulizumab. I tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase benytter Legemiddelverket en administrasjonskostnad på 3039 NOK per infusjon. Denne inkluderer tilberedning (15). Videre beregnes det totale antallet infusjoner per pasient ut ifra gjennomsnittlig antall behandlingssykluser med Poteligeo (11,4 sykluser). Dette tilsvarer at hver pasient i gjennomsnitt får 24,8 infusjoner, som igjen tilsvarer en gjennomsnittlig total administrasjonskostnad på rundt 75 000 NOK (tabell 8) per pasient.

Tabell 8: Administrasjonskostnader for intravenøs infusjon av Poteligeo i norske kroner.

Administrasjonskostnad (NOK)	Gjennomsnittlig antall infusjoner per pasient	Gjennomsnittlig kostnad per pasient
3039	24,8	75 273

Den gjennomsnittlige totale kostnaden (administrasjons- og legemiddelkostnader) per pasient for behandling med Poteligeo er beregnet til 1,73 millioner NOK uten mva.

3.2 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Legemiddelverket har estimert at rundt 200-300 pasienter lever med MF og SS i Norge i dag. Rundt 15 nye pasienter diagnostiseres årlig med MF i Norge, hvorav rundt 70 % av disse diagnostiseres i tidlige stadium. SS har en forekomst på rundt 2 nye tilfeller per år. Estimatenes baserer seg på tall fra kvalitetsregistret for Lymfoide maligniteter og innspill fra klinikere Legemiddelverket har kontaktet (16). Rundt 25-30 % av pasientene som diagnostiseres med MF i tidlige stadium vil etter hvert utvikle avansert sykdom (17-19). En kliniker Legemiddelverket har kontaktet påpekte at pasienter som kvalifiserer for systemisk behandling av MF/SS, også vil kvalifisere for behandling med mogamulizumab, siden pasientene vil oppleve sykdomsprogresjon før eller senere.

Legemiddelverket velger å benytte et gjennomsnittlig anslag for antall pasienter aktuell for behandling med mogamulizumab grunnet noe variasjon (7-13 pasienter) i pasientanslagene fra klinikere Legemiddelverket har kontaktet. Den totale pasientpopulasjonen som vil være aktuell for behandling med mogamulizumab hvert år i norsk klinisk praksis er beregnet til om lag 10 pasienter. Legemiddelverket mener at alle aktuelle pasienter vil kunne få tilbud om behandling med mogamulizumab, før eller etter behandling med kjemoterapi. Dette skiller seg noe fra pasientestimatene til Kyowa Kirin, som antar at rundt 12 pasienter vil være aktuelle for behandling med mogamulizumab, men hvorav kun [REDACTED] av disse faktisk vil få behandling med mogamulizumab i det femte budsjettåret.

Legemiddelverket tar høyde for det vil foreligge en innhentingpopulasjon det første året. Med bakgrunn i prognosene beskrevet i kapittel 1.2, at MF stadium IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, og stadium IV har en dårligere prognose med median overlevelse under 4 år (4), har Legemiddelverket derfor antatt en dobling av pasientantallet det første behandlingsåret. Dette er en pragmatisk tilnærming ettersom det er ukjent hvor stor innhentingpopulasjonen er. Det kan også tenkes at også ti pasienter vil motta legemiddelet det første året etter innføring.

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

	År 1*	År 2	År 3	År 4	År 5
MF	16	8	8	8	8
SS	4	2	2	2	2
Totalt	20	10	10	10	10

* Innhentingpopulasjon

3.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabell 10.

Tabell 10: Forventet budsjettvirkning ved innføring av produkt for aktuell indikasjon, maksimal AUP inkl. mva. A: legemiddelkostnader; B: legemiddelkostnader inkl. administrasjonskostnader

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
A: Poteligeo (mogamulizumab)	41 266 818	20 633 409	20 633 409	20 633 409	20 633 409
B: Poteligeo (mogamulizumab)	42 772 281	21 386 140	21 386 140	21 386 140	21 386 140

Basert på tilgjengelig dokumentasjon og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med mogamulizumab (Poteligeo) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 21 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Dette inkluderer administrasjonskostnader. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Tilbakemelding fra klinikere Legemiddelverket har kontaktet påpeker at det er vanskelig å estimere eksakt pasientpopulasjon, gitt sykdommenes sjeldenhet. Videre vil pasientpopulasjonen sannsynligvis variere noe fra år til år. For å illustrere denne spredningen kan Legemiddelverket vise budsjettvirkning ved bruk av ytterpunktene i den estimerte pasientpopulasjon (7-13 pasienter). Dersom henholdsvis 7 og 13 pasienter ligger til grunn for budsjettberegningen i det femte budsjettåret, så vil dette gi en total årlig budsjettkonsekvens på 15 til 28 millioner NOK inkl. mva. (inkl. administrasjonskostnader). Mogamulizumab vil ikke fortrenge annen behandling, og Legemiddelverket har ikke tatt stilling til om forskyvingen kan påvirke kostnader knyttet til potensiell behandling med kjemoterapi i denne metodevurderingen. Dette er en pragmatisk tilnærming siden eldre kjemoterapi er svært rimelig og kostnadene knyttet til slik behandling er lavt relativt til behandling med mogamulizumab.

4 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering av mogamulizumab (Poteligeo). Mogamulizumab er indisert for behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling. Legemiddelverket vurderer at mogamulizumab i hovedsak vil være aktuell for behandling etter en eller to tidligere systemiske behandlinger, plassert enten før eller etter behandling med systemisk kjemoterapi som gemcitabin/klorambucil.

Alvorlighet: MF og SS er to sjeldne former for lymfekreft i huden som tilhører sykdomsgruppen kutane T-cellelymfomer. Tilstandene er forårsaket av en type hvite blodceller som kalles T-lymfocytter som infiltrerer huden og til slutt manifesterer seg som flekker, plakk, tumorer og/eller erythrodermi. SS er en mer sjelden tilstand og anses å være mer aggressiv en MF. MF/SS oppstår typisk omkring 60-65 års alderen. Den totale MF/SS populasjonen er heterogen med tanke på sykdomsbyrde, pasientene som inngår i denne metodevurderingen har utbredt sykdom med behov for systemisk behandling. MF stadium IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, og stadium IV har en dårligere prognose med median overlevelse under 4 år. SS har en større symptombyrde, et lavere potensiale for remisjon og en lavere forventet overlevelse.

Nytte: Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for mogamulizumab kommer fra MAVORIC-studien. Dette var en randomisert, åpen, fase III-studie mot aktiv kontroll, vorinostat, et legemiddel som ikke har norsk MT og som ikke er tilgjengelig i Norge. Studien inkluderte 372 pasienter med MF (stadium IB-IV) eller SS som tidligere hadde fått minst én systemisk behandling. MAVORIC-studien viste at behandling med mogamulizumab forbedret PFS med 4,6 måneder sammenlignet med vorinostat (7,7 måneder vs. 3,1 måneder). Den numerisk største effekten på PFS ble sett hos pasientgruppene som også har den dårligste prognosen. Dette kan være viktig å ta hensyn til ved vurdering av kostnadseffektivitet og beslutning. Total responsrate for mogamulizumab var 28 % (bekreftet komplett respons + partiell respons) sammenlignet med baseline hos aktuell pasientpopulasjon. Responsvarighet i mogamulizumab-armen ble rapportert til en mediantid på 14,1 måneder.

Legemiddelverket mener at behandling med mogamulizumab har en gunstig effekt, men det har ikke vært mulig å kvantifisere hva legemiddelets effekt er relativt til den behandlingen som per i dag tilbys i norsk klinisk praksis. Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for å vurdere relativ effekt er beheftet med stor usikkerhet som skyldes mangel på relevant komparator (for norsk praksis) og utstrakt grad av behandlingsbytte i MAVORIC-studien. Det samlede dokumentasjonsgrunnlaget er ikke egnet til å belyse relativ effekt av mogamulizumab sammenlignet med placebo eller andre behandlingsalternativer ved utbredt sykdom.

Generelt foreligger det lite effektdokumentasjon for dagens behandlingstilbud etter minst én systemisk behandling, og den dokumentasjonen som finnes viser begrenset effekt av tilgjengelig behandling ved MF/SS. Respons på kjemoterapi er generelt kortvarig, og forbundet med begrensede bivirkninger.

Usikkerhet: Ettersom det ikke har vært mulig å estimere en relativ effektstørrelse, er det ikke beregnet en kostnad/effekt ratio (IKER) i denne saken. Dette gjør at det er betydelig usikkerhet rundt hvilken pris som vil gjøre behandlingen kostnadseffektiv.

Ressursbruk: Basert på tall hentet fra MAVORIC-studien er de totale administrasjons- og legemiddelkostnadene per pasient beregnet til å utgjøre om lag 1,73 millioner NOK uten mva.

Budsjettvirkninger: Behandling med mogamulizumab vil kunne forskyve, men ikke fortrenge annen behandling, og Legemiddelverket har derfor gjort forenklete budsjettberegninger i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har estimert legemiddelkostnad pluss administrasjonskostnader per pasient og budsjettvirkninger. I forenklete budsjettberegninger er det estimert at behandling av 10 pasienter årlig med mogamulizumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 21 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret.

Avsluttende merknader: Legemiddelverket mener at dette er en behandling som vil kunne ha en klinisk verdifull effekt for pasientene med MF og SS som har fått minst en tidligere systemisk behandling. Man kan si at prognosetapet hos denne pasientgruppen er høyt, selv om dette ikke har vært mulig å tallfeste. En behandlingskostnad på 1,73 millioner NOK (eks. mva) per pasient må også sies å være høy. Ettersom usikkerheten rundt kostnadseffektivitet i denne saken er mye høyere enn vanlig pga. at det ikke har vært mulig å beregne en IKER, er det utfordrende å vite hvilken pris som gjør behandlingen kostnadseffektiv. Det er likevel sannsynlig at behandlingskostnadene bør reduseres før man kan si at prioriteringskriteriene er oppfylt. Poteligeo er kun markedsført for behandling av MF/SS. Legemiddelets virkemekanisme er rettet mot transport av lymfocytter til ulike organer, inkl. huden, og dette gjør at bruksområdet utover dagens markedsførte indikasjon er begrenset per i dag.

Statens legemiddelverk, 09-06-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Nils Gunnar Løvsletten
Reidun Os Husteli

REFERANSER

1. Store medisinske leksikon. Lymfom [updated 12.11.2020. Available from: <https://sml.sn.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. European Medicines Agency. EPAR for Poteglio. 2018.
5. 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>.
6. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up††FootnotesApproved by the ESMO Guidelines Committee: December 2006, last update January 2018. This publication supersedes the previously published version—Ann Oncol 2013; 24 (Suppl. 6): vi149–vi154. Annals of Oncology. 2018;29:iv30-iv40.
7. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(31):4730-9.
8. European Medicines Agency. Preparatomtale Poteligeo [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_no.pdf.
9. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(9):1192-204.
10. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(18):2598-607.
11. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(6):1713-22.

12. Porcu P, Hudgens S, Horwitz S, Quaglino P, Cowan R, Geskin L, et al. Quality of Life Effect of the Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab Versus Vorinostat in Patients With Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2021;21(2):97-105.
13. Ollila TA, Sahin I, Olszewski AJ. Mogamulizumab: a new tool for management of cutaneous T-cell lymphoma. *Onco Targets Ther*. 2019;12:1085-94.
14. Kim YH, Bagot M, Zinzani PL, Duvic M, Morris S, Kim E, et al. Safety of Mogamulizumab in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Final Results from the Phase 3 Mavoric Study. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):5300-.
15. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
16. Krefregisteret. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo: Krefregisteret, 2020. 2020 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>].
17. Wernham AG, Shah F, Amel-Kashipaz R, Cobbold M, Scarisbrick J. Stage I mycosis fungoides: frequent association with a favourable prognosis but disease progression and disease-specific mortality may occur. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(5):1295-7.
18. Fast Facts Fast Facts : Diagnosing Cutaneous T-Cell Lymphoma | Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Fast-Facts-Fast-Facts-%3A-Diagnosing-Cutaneous-T-Cell-Haun-Scarisbrick/dae6d3bdbbca783cd2236b93006588e5636ea976?p2df>.
19. Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, Wasik MA, Litvinov IV, Iversen L, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma-a hostile takeover. *Semin Immunopathol*. 2017;39(3):269-82.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kyowa Kirin welcomes NoMA's recognition that mogamulizumab would be a useful and important treatment alternative for patients with mycosis fungoides (MF) or Sézary syndrome (SS). However, we are disappointed with some of the key conclusions of the report and would like to clarify these points with these comments supported with evidence.

Assessment of the relative efficacy of mogamulizumab

NoMA considers that the relative efficacy of mogamulizumab compared with other treatments available in current Norwegian practice is not known due to the choice of comparator in the MAVORIC trialⁱ and lack of data to assess the relative efficacy of mogamulizumab versus currently used treatments. The issue hindering assessment of the relative efficacy of mogamulizumab is not lack of data on mogamulizumab, but the lack of information for the treatments currently used in Norway. Additionally, neither of the comparators identified as relevant for this setting (i.e., gemcitabine and chlorambucil) has a European Medicines Authority (EMA) regulatory licence for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL).

Although vorinostat is not approved in Norway, it is an approved treatment in many other countries, including the US, Canada and Australia. The study design of MAVORIC was EMA approved with vorinostat as the comparator as trial patients had become refractory to all other prior treatments and new agent was needed for ethical recruitment into a rare disease blood cancer trial. Furthermore, it is the only treatment that has included SS patients in its clinical trials. Although the comparison of vorinostat's efficacy to bexarotene and methotrexate (from the ALCANZA trial) is uncertain, all differences in patient populations and the efficacy of comparators in ALCANZA versus gemcitabine and chlorambucil would all indicate that assuming vorinostat has similar efficacy as these treatments, is a conservative approach. Furthermore, Norwegian clinical experts have also confirmed that vorinostat is a relevant efficacy comparator to mogamulizumab. Progression-free survival and response rate outcomes were unaffected by the cross-over observed in the MAVORIC trial, therefore they provide a relevant and reliable basis to assess the relative efficacy of mogamulizumab.

The magnitude of the difference in time to next treatment (TTNT) and overall survival (OS) outcomes compared to the scarce data that is available for chemotherapies such as gemcitabine and chlorambucil also clearly indicate the superior efficacy of mogamulizumab. The identified studies reported a TTNT of 4 months for gemcitabine and 4.8 months for chlorambucilⁱⁱ compared to 11 months for mogamulizumab reported in MAVORICⁱ which represents an almost three-fold increase. In terms of OS, a median of 20.4 months was reported for gemcitabine,ⁱⁱⁱ compared to the observed median of 57.16 months OS for mogamulizumab, again, an almost three-fold increase in median survival. We recognise the uncertainties in such naïve comparisons, however, the magnitude of difference in these outcomes would indicate that no amount of adjustment for population differences would make the advantage of mogamulizumab disappear.

Numbers of patients with MF and SS in Norway

The report states that about 200-300 patients are living with MF in SS in Norway today. However, the Norwegian Cancer Register reported 191 and 8 prevalent patients with MF and SS, respectively, in 2018. Therefore, the upper range is likely to be an overestimate of the number of prevalent MF and SS patients in Norway.

Budget impact calculations

Not accounting for treatment cost offsets

The report states that "Poteligeo could displace, but not replace other treatments", as a consequence, the budget impact calculations only include the costs associated with mogamulizumab, and do not take into account any savings associated with these patients not having to undergo other treatments. However, this is methodologically incorrect. Whilst it is true that mogamulizumab would provide an alternative to

currently available treatments, it means that use of other treatments would shift in time. The budget impact calculations focus on calendar years, and during the time-period patients are assumed to receive mogamulizumab, they will not be receiving the other treatments that they would have received in the absence of mogamulizumab. These cost offsets should be accounted for in the budget impact calculations. Additionally, we query the high administration costs used (section 3.1).

Uptake assumptions

The calculations assume that all patients potentially eligible for treatment with mogamulizumab would receive mogamulizumab, i.e., assumes a 100% uptake of mogamulizumab. The uptake of new treatments has been found to be generally lower in Norway compared to 13 other countries.^{iv} A study found Norway ranked 10th, 13th and 12th for usage of cancer treatments launched in the last five years, six to ten years ago or more than ten years ago compared to 2010, respectively, in a study comparing 14 countries (Australia, Canada, USA, New Zealand, Austria, Denmark, France, Germany, Italy, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, UK). Therefore, assuming a 100% uptake is unrealistic.

Size of catch-up population in first year

The reports (Table 9 in the assessment report) calculations doubled the patient numbers in the first year of treatment, assuming there would be a sizeable population who could have become eligible for mogamulizumab treatment in earlier years. However, patients who have received at least one prior line of systemic treatment have a limited life expectancy on current treatments. Clinical experts estimated the expected survival for advanced patients (stage IIb and above) to be between 12-18 months. The study used to inform patient experience with gemcitabine treatment, reported a median survival of 15 months for patients treated with denileukin diftitox and 20.4 months for gemcitabine patients.ⁱⁱⁱ Therefore, very few patients from previous years are expected to survive to the starting time-point of the budget impact calculations. Furthermore, in the last few months of life patients are not fit enough to receive and tolerate active treatment. According to clinical expert feed-back, in the last 6 months of life the focus shifts to providing palliative care, and new treatments are not likely to be initiated. Therefore, we believe assuming a pool of catch-up patients (and assuming a 100% uptake for them too – see point above) significantly overestimates that numbers of patients who could be treated with mogamulizumab in the first year after its introduction. NoMA assumed 20 patients would be treated in the first year as opposed to our estimate of 1-2 patients only in the first year (out of total of 12 patients: 10 MF and 2 SS).

Uncertainty due to lack of an ICER calculation

We would like to clarify this comment in the assessment report: *“As the uncertainty of the cost/efficacy in this matter is much higher than usual because we could not calculate an ICER, the challenge would be to know at what price the treatment might be cost effective.”* In two pre-meetings with NoMA (14th August and 14th September 2020), we were advised by NoMA to include only comparative budget impact calculations and not any cost-effectiveness or ICER calculations.

ⁱ Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(9):1192-1204. doi:10.1016/S1470-2045(18)30379-6

ⁱⁱ Hughes CFM, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015;125(1):71-81. doi:10.1182/blood-2014-07-588236

ⁱⁱⁱ Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7(1):51-58. doi:10.3816/CLM.2006.n.039

^{iv} Richards M. Extent and causes of international variations in drug usage. A report for the Secretary of State for Health. Published online July 2010. <https://bedrepsykiatri.dk/wp-content/uploads/2019/09/2010-DKandenpladsantipsykoatiskmedicin.pdf>