

Medicinrådets vurdering vedrørende mogamulizumab til behandling af voksne patienter med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom, der har fået mindst to tidligere systemiske behandlinger



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	27. januar 2021
Dokumentnummer	100868
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	7
3.1	Mycosis fungoides og Sézarys syndrom.....	7
3.2	Mogamulizumab	8
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode.....	10
5.	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	22
6.	Andre overvejelser	23
6.1	Komparator	23
6.2	Differentiering af effekt i MF- og SS-patienter	23
6.3	Behandlingsvarighed.....	23
6.4	Efterfølgende behandling	23
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	23
8.	Referencer	24
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	26
10.	Versionslog	28
Bilag 1: Evidensens kvalitet	29	
Cochrane – risiko for bias	29	



1. Medicinrådets konklusion

MF-patienter – sammenligning med kemoterapi

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af mogamulizumab sammenlignet med kemoterapi ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Der er tale om evidens af meget lav kvalitet, hvor dårligt datagrundlag og forskelle i studiepopulationerne vanskeliggør en sammenligning. Rådet vurderer på baggrund af fagudvalgets kliniske vurdering, at der ikke er anledning til at skelne mellem effekten af mogamulizumab og kemoterapi.

MF-patienter – sammenligning med targeteret behandling

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af mogamulizumab sammenlignet med targeteret behandling ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet. Baseret på fagudvalgets kliniske vurdering af data for PFS vurderer Rådet, at mogamulizumab muligvis er mindre effektivt end brentuximab vedotin. Datagrundlaget er dog meget usikkert, da data for de øvrige effektmål ikke er sammenligneligt.

SS-patienter – sammenligning med targeteret behandling

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af mogamulizumab sammenlignet med targeteret behandling ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet. Datagrundlaget tillader ikke en sammenligning med targeteret behandling, fordi der mangler dokumentation for komparatorerne i en population af SS-patienter. Medicinrådet vurderer, at mogamulizumab er mest effektivt til patienter, hvor der som hos SS-patienter er blodinvolvering, og hvor der i dag er få effektive behandlingsmuligheder.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event, uønsket hændelse</i>
CCR4:	C-C kemokinreceptor type 4
CI:	Konfidensinterval
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECP:	Ekstrakorporal fotoferease
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HDAC:	Histondeacetylase
ITT:	<i>Intention to treat</i>
KTCL:	Kutant T-cellelymfom
MF:	Mycosis fungoides
OS:	Samlet overlevelse
pcALCL	Primær kutant anaplastisk storcellet lymfom
PS:	<i>Progressionsfri overlevelse</i>
PP:	<i>Per Protocol</i>
PUVA:	Psoralen og ultraviolet A-lys
SAE:	<i>Serious Adverse event, alvorlig uønsket hændelse</i>
SS:	Sézarys syndrome
UVB:	Ultraviolet B-lys



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af mogamulizumab til mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Kyowa Kirin Holdings B.V. Medicinrådet modtog ansøgningen den 12. november 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har mogamulizumab sammenlignet med nuværende behandling for patienter med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom, der har fået mindst to tidligere systemiske behandlinger?

3.1 Mycosis fungoides og Sézarys syndrom

Kutane T-cellelymfomer (KTCL) er en heterogen gruppe af sjældne non-Hodgkin-lymfomer. Mycosis fungoides (MF) er den hyppigste form og udgør omkring 50-60 % af alle KTCL. Sézarys syndrom (SS) er den næstmest almindelige form for KTCL og udgør ca. 3-5 % af alle KTCL [1].

MF viser sig hyppigst i form af erythematøse patches og plaques, i sjældnere tilfælde ved tumorer i huden, og ses meget sjældent med blodinvolvering. Sygdommen er almindeligvis langsomt progredierende [2]. SS er, sammenlignet med MF, en mere aggressiv leukæmisk variant, der primært adskiller sig fra MF ved tilstedeværelsen af høje niveauer af cirkulerende atypiske T-celler (Sézary-celler). Ved SS har patienten omfattende erytem og svær kløe. Patienterne er plaget af deres hudsymptomer, som har stor indflydelse på deres livskvalitet. For både MF og SS gælder, at forandringerne i huden og den medfølgende immunsuppression gør patienterne udsatte for infektioner, der kan udvikle sig til blodforgiftning (sepsis). Ved SS og de mere avancerede stadier af MF er sygdommen dødelig.

MF inddeles efter et tumor-, node-, metastase (TNM)-system i stadier fra I-IV efter International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer's reviderede kriterier [3]. Stadietinddelingen omfatter normalt blodprøver, en PET-/CT-skanning og en knoglemarvsundersøgelse. Stadierne er forklaret i Tabel 1.



Tabel 1. Stadietinddeling for MF

Stadie	Beskrivelse af stadie	Udbredelse
IA	Mindre end 10 % af huden er involveret.	Lymfomet er begrænset til huden (patches eller plaque).
IB	10 % eller mere af huden er involveret.	
IIA	Der er patches eller plaques på huden, og lymfeknuderne er forstørrede, men de indeholder ikke unormale lymfocytter.	
IIB	Der er en eller flere forhøjede tumorer i huden. Lymfeknuderne er enten forstørrede eller ikke forstørrede, men indeholder ikke lymfocytter.	
IIIA	Der er få eller ingen lymfocytter i blodbanen (erythrodermisk mycosis fungoides).	80 % eller mere af huden er involveret med erythrodermi (diffus rødme, fortykkelse og eventuelt sprækker i huden), hævelse, kløe og undertiden smerte. Lymfeknuderne kan være forstørrede, men indeholder ikke lymfocytter.
IIIB	Et moderat antal lymfocytter findes i blodbanen.	
IVA	Der er talrige unormale lymfocytter i blodbanen (Sézarys syndrom), eller lymfeknuderne indeholder lymfocytter. Der er lymfom i huden i form af patches, plaques og/eller erythrodermi.	
IVB	Lymfomet er spredt til andre organer.	

3.2 Mogamulizumab

Mogamulizumab er et humaniseret IgG1 kappa-antistof, der selektivt binder sig til C-C kemokinreceptor type 4 (CCR4). Ved at binde til CCR4-antigener på overfladen af T-cellerne induceres en antistofafhængig cellulær cytotoxicitet.

Målet med behandling med mogamulizumab er sygdomskontrol og symptomlindring.

Mogamulizumab blev i 2016 betegnet som orphan drug til følgende tilstand: Behandling af kutant T-cellelymfom.

Mogamulizumab har indikation til voksne patienter med MF eller SS, som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling.

Fagudvalget vurderer, at mogamulizumab vil være et relevant behandlingsalternativ til patienter med fremskreden sygdom (MF, stadie II-IV og SS), der i dansk klinisk praksis har været i behandling med mindst to systemiske behandlinger (fx methotrexat, retinoider og interferon- α) eller har kontraindikation for et eller flere af disse systemiske



behandlinger. Mogamulizumab bør derfor anvendes på linje med de targeterede behandlinger og pathway-inhibitorer, som er beskrevet i afsnit 2.3.

Den anbefalede dosis for mogamulizumab er 1 mg/kg som intravenøs infusion over mindst 60 minutter. Administrationen er ugentlig på dag 1, 8, 15 og 22 i den første 28-dages cyklus, efterfulgt af infusioner hver anden uge på dag 1 og 15 i hver af de efterfølgende 28-dages cykler. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af kutant T-cellelymfom i Danmark varetages af de dermatologiske afdelinger i samarbejde med hæmatologiske og onkologiske afdelinger. Behandlingen følger internationale guidelines fra ESMO (*European Society for Medical Oncology*) og EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) [4,5]. Der er ingen defineret standardbehandling, da behandlingen individualiseres ud fra det kutane lymfoms karakteristika, sygdommens sværhedsgrad, patientens performancestatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger, patientens præferencer mv.

Målet med behandlingen er sygdomskontrol og symptomlindring, idet behandlingen, på nær allogent stamcelletransplantation, ikke er kurativ. Først forsøges tumorbyrden nedbragt, hvorefter sygdommen kontrolleres og følges. Den palliative strategi går således ud på at lindre symptomer, forbedre livskvalitet, inducere remissioner, udskyde progression og undgå betydelig behandlingsrelateret toksicitet. Behandlingsforløbene er oftest af længere varighed (år).

I tidlige stadier af MF (IA-IIA) anvendes topikal behandling i form af fx kortikosteroider i kombination med ultraviolet lysbehandling (smalspektret UVB eller 8-Methoxypsoralen + UV-A (PUVA)) eller mustargenpenslinger (kvælstof-sennepsgas).

I senere, mere fremskredne stadier (IIB-IV) af MF anvendes lavdosis elektronvolts helkropsbestråling, lokal strålebehandling mod tumor eller systemisk medicinsk behandling i form af interferon- α , retinoider (fx acitretin og bexaroten) eller lavdosis methotrexat. Til udvalgte patienter kan anvendes knoglemarvstransplantation, som gives med kurativ intention. De forskellige former for systemisk behandling kombineres ofte og anvendes ofte også i kombination med topikale behandlinger og/eller ultraviolet lysbehandling. Behandlingen, der følger efter de første systemiske behandlinger (interferon- α , retinoider, lavdosis methotrexat), planlægges ved multidisciplinær konference med hæmatologisk afdeling, og der anvendes targeterede behandlinger, pathway-inhibitorer eller kemoterapi (fx højdosis methotrexat, gemcitabin eller doxorubicin).

De targeterede behandlinger omfatter brentuximab vedotin (anti CD30), alemtuzumab (anti CD52) og pembrolizumab (PD-1-hæmmer). Pathway-inhibitorer omfatter histone deacetylase (HDAC)-hæmmeren romidepsin. Disse lægemidler betragtes af fagudvalget som ligeværdige behandlingsalternativer til Mogamulizumab. Behandlingsvalget er



individualiseret og guides af patientens markørudtryk på lymfocellerne. Ingen af de targeterede behandlinger/pathway-hæmmere kan betragtes som standardbehandlinger i Danmark, og kun brentuximab vedotin har indikation til behandling af KTCL, herunder MF/SS. Behandlingen med disse alternativer er derfor afhængig af individuelle ansøgninger til lægemiddelkomitéerne. EMA har tidligere afvist at give markedsføringstilladelse til romidepsin til KTCL. Behandling med pembrolizumab, alemtuzumab og romidepsin er derfor uden for godkendt indikation (off-label).

I dermatologien anvendes off-label-behandling i ganske stort omfang pga. manglende evidens for behandling til givne hudsygdomme.

SS betragtes pr. definition som en systemisk sygdom og kræver derfor systemisk behandling. Ekstrakorporal fotofese (ECP), enten alene eller i kombination med fx interferon- α og/eller retinoider, elektronvolts helkropsbestråling og PUVA, er foreslået som initiale behandlingsvalg til SS. Som andenlinjebehandling anvendes targeterede behandlinger/pathway-hæmmere som beskrevet ovenfor og sjældnere allogen stamcelletransplantation.

Ofte anvendes systemiske behandlinger i kombination med lokalbehandling med fx PUVA eller potente topikale steroider som supplerende behandling.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af mogamulizumab til behandling af voksne med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom, der har fået mindst to tidligere systemiske Behandlinger, beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. I alt 356 publikationer blev screenet baseret på titel og abstract, og 41 publikationer blev screenet baseret på fuldtekstartikler. Ansøger har udvalgt 6 fuldtekstartikler, som indeholder data fra 5 studier. Tabel 2 indeholder en oversigt over de inkluderede studier.



Table 2. Overview of included studies and articles

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial [6]	MAVORIC	NCT01728805	MF og SS
Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial [7]	ALCANZA	NCT01578499	MF og pcALCL
Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study [8]			
Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012 [9]	EORTC 21012	NCT00074087	MF
Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas [10]	Pulini et al.	-	MF, SS og PTCL-U
Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma [11]	Duvic et al.	-	MF, SS og pcALCL

MF: Mucosis fungoides, SS: Sézarys syndrom, pcALCL: Primær kutant anaplastisk storcellet lymfom, PTCL-U: Uspecificeret perifært T-cellelymfom.

Ingen af de identificerede studier sammenligner mogamulizumab med de definerede komparatorer (brentuximab vedotin, alemtuzumab, pembrolizumab, romidepsin, højdosis methotrexat, doxorubicin eller gemcitabin) i *head-to-head*-studier. Der er heller ikke identificeret studier, som muliggør en indirekte sammenligning, da der ikke findes en fælles komparator mellem mogamulizumab-studiet og komparatorstudierne. Ansøger har derfor anvendt en narrativ tilgang til de sammenlignende analyser.



5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

På grund af det begrænsede evidensgrundlag har ansøger anvendt en 'basket' tilgang forstået på den måde, at ansøger ikke har valgt én bestemt komparator, men i stedet præsenteret alt tilgængeligt data fra de identificerede studier. Denne fremgangsmåde er brugt for begge sammenligninger, dvs. i sammenligning med kemoterapi og i sammenligning med targeteret behandling.

Gennemgang af studier

MAVORIC-studiet er et fase 3-, multinationalt, open-label-forsøg, der sammenligner mogamulizumab med vorinostat (randomiseret 1:1) hos 372 voksne patienter. Patienterne havde enten MF (n = 204) eller SS (n = 168) bekræftet ved histologi og havde modtaget mindst én tidligere systemisk behandling. Studiet tillod, at patienter krydsede over fra vorinostat til mogamulizumab, idet patienter med sygdomsprogression efter mindst to fulde behandlingscykluser med vorinostat, eller som ikke var i stand til at tolerere vorinostat på trods af dosisreduktion, overgik til behandling med mogamulizumab (n = 136). Det primære endepunkt er PFS.

ALCANZA er et internationalt, open-label, randomiseret, fase 3-studie. Studiet inkluderede 128 patienter med MF (n = 97) eller pcALCL (n = 31) randomiseret 1:1 til enten brentuximab vedotin eller komparator (peroral methotrexat 5-50 mg ugentligt eller daglig administration af peroral bexaroten 300 mg/m²). Afhængig af baseline-diagnose skulle patienterne have modtaget mindst én forudgående systemisk behandling (MF) eller forudgående strålebehandling eller mindst én forudgående systemisk behandling (pcALCL). Inklusionskriterierne omfattede desuden CD30-positivitet bekræftet ved histologisk undersøgelse. Eksklusionskriterierne var bl.a. samtidig SS-diagnose eller udbredt blodinvolvering (B2-sygdom). Det primære endepunkt er ORR4, som er andelen af patienter, der opnåede en objektiv respons (komplet eller partiel respons), der varede mindst 4 måneder.

EORTC 21012 er en enkelt-armet fase II-undersøgelse af behandling med intravenøs pegyleret liposomal doxorubicin hos 49 patienter med stadie IIB, IVA eller IVB avanceret MF. Patienterne er rekrutteret mellem november 2003 og juli 2009 og skulle have oplevet utilstrækkelig respons eller tilbagefald efter mindst to foregående systemiske behandlinger. Det primære endepunkt er responsrate.X

Pulini et al. er et enkelt-armet fase II-forsøg med pegyleret liposomalt doxorubicin til behandling af patienter med avanceret, tilbagevendende og refraktære kutant t-cellelymfom. Der blev inkluderet 19 patienter rekrutteret fra maj 2002 til maj 2005. Studiets endepunkter var responsrate, OS, PFS og sikkerhed.

Duvic et al. er et prospektivt, enkelt-center-, enkelt-armet fase II-, *open-label*-studie af behandling med gemcitabin. Patienter med stadie IB eller IIA ved baseline skulle have oplevet behandlingssvigt med én tidligere systemisk behandling, mens patienter med



tumorer (T3), erythroderma (T4) eller knoglesygdom kunne inkluderes uafhængigt af dette. 33 patienter (heraf 8 uden for protokol) indgik i studiet. Patienterne er rekrutteret mellem juni 1999 og maj 2003. Studiets endepunkter er responsrate, OS og sikkerhed.

En oversigt over studiekaraktistika og inkluderede effektmål af relevans for denne vurdering findes i Tabel 3.

Tabel 3. Studiekarakteristika

Studie	MAVORIC	ALCANZA	EORTC 21012	Pulini et al.	Duvic et al.
Design	Open-label, randomiseret, fase 3	Open-label, randomiseret, fase 3	Enkelt-arm, fase 2, multicenter	Enkelt-arm, fase 2, multicenter	Enkelt-arm, fase 2, enkelt-center
Antal deltagere	372	128	49	19	33
Population	MF og SS	MF og pcALCL	MF	MF, SS og PTCL-U	MF, SS og pcALCL
Intervention	Mogamulizumab	Brentuximab vedotin	Doxorubicin	Doxorubicin	Gemcitabin
Komparator	Vorinostat	Bexaroten eller lav dosis methotrexat	-	-	-
Opfølgningstid (median, min.-maks.)	17,0 måneder (IQR 11,6 – 26,9)*	22,9 måneder (95 % CI 18,4 – 26,1)	10,6 måneder	22,6 måneder (3,4 – 45,9)	36 måneder
Tilgængeligt data					
Median OS	√	-	-	√	√
Median PFS	√	√	(√)	√	-
Livskvalitet, Skindex-29	√	√	-	-	-
Uønskede hændelser grad ¼ / SAE	√ / √	√ / √	√ / -	√ / -	- / √

*Opfølgningstid i publikationen (cut-off 31. december 2016). Ansøgningen indeholder også data fra en længere opfølgningstid (cut-off marts 2019). MF: Mucosis fungoides, SS: Sézarys syndrom, pcALCL: Primær kutant anaplastisk storcellet lymfom, PTCL-U: Uspecificeret perifært T-cellelymfom.

Sammenligning med kemoterapi

På grund af manglende komparativt effektdata for kemoterapi antager ansøger, at effekten af komparatoren i MAVORIC-studiet, vorinostat, er en passende tilnærmelse til effekten af kemoterapi. Ansøger argumenterer med, at PFS-kurverne for vorinostat-



armen i MAVORIC-studiet og for bexaroten-/methotrexat-armen i ALCANZA-studiet har ens forløb.

Fagudvalget er ikke enig i denne antagelse. Dette skyldes studierne begrænsede sammenlignelighed, og at komparator i ALCANZA-studiet (bexaroten/lav dosis methotrexat) ikke svarer til nogle af de ønskede komparatorer. På grund af de begrænsninger anser fagudvalget en narrativ sammenligning af effektdata fra mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet mod effektdata fra kemoterapistudierne (EORTC, Pulini og Duvic) som den mest relevante fremgangsmåde. Studierne sammenlignelighed er diskuteret nedenfor.

Sammenligning med targeteret behandling

Af de i protokollen definerede targeterede behandlinger findes der kun data fra ALCANZA-studiet, hvor brentuximab vedotin sammenlignes med bexaroten eller lav dosis methotrexat i en population af patienter med enten MF eller pcALCL. Ansøger fremhæver en række forskelle mellem populationerne i MAVORIC og ALCANZA, som udfordrer sammenligneligheden. Ansøger fremhæver følgende:

- Patienter i ALCANZA-studiet er gennemsnitligt i et mindre avanceret sygdomsstadie.
- ALCANZA-populationen er en selektiv population af CD30+ positive patienter.
- Der er ikke inkluderet SS-patienter eller MF-patienter med udbredt blodinvolvering (B2).
- Der indgår en andel af pcALCL-patienter i ALCANZA-studiet.

Fagudvalget er enig i, at sammenligneligheden mellem de to *intention-to-treat* (ITT)-populationer er begrænset og vanskeliggør en klinisk vurdering af forskellen mellem mogamulizumab og brentuximab vedotin. Sammenligneligheden af studierne er diskuteret yderligere nedenfor. Derudover er der ikke identificeret data, der kan bruges til sammenligning med alemtuzumab eller pembrolizumab.

Sammenlignelighed af de inkluderede studier

Da studierne ITT-populationer er så forskellige, har fagudvalget fundet det relevant at opdele vurderingen af mogamulizumab efter sygdomstype. For de effektmål, hvor det er muligt, giver det et bedre sammenligningsgrundlag, fordi populationerne bliver mere sammenlignelige. MF- og SS-subpopulationerne var præspecificerede i MAVORIC. Til patienter med MF finder fagudvalget det relevant at sammenligne med både kemoterapi og targeteret behandling. Den eneste targeterede behandling, der er repræsenteret i de inkluderede studier, er brentuximab vedotin. Til patienter med SS finder fagudvalget det kun relevant at sammenligne med targeteret behandling, fordi disse patienter kun i ringe omfang behandles med og har gavn af kemoterapi.

MAVORIC sammenlignet med kemoterapistudier

I MAVORIC er 56 % af patienterne MF-patienter, og ansøger har leveret særskilt baseline karakteristik herfor. Studierne er forskudt i tid, hvilket betyder, at der er forskelle på den kliniske praksis udenom studierne, herunder fx prognose, understøttende behandling, diagnostiske metoder og monitorering af effekt, hvilket bidrager til usikkerhed ved



sammenligningerne på tværs af studierne. Særligt responsvurderinger har ændret sig over den pågældende tidsperiode. EORTC 21012 inkluderer udelukkende patienter med MF, mens Pulini et al. og Duvic et al. inkluderer henholdsvis 16 og 33 % SS-patienter foruden 16 % patienter med PTCL-U (uspecificeret perifært T-cellelymfom) i Pulini et al. og 6 % pcALCL i Duvic et al. Andelene af SS, PTCL-U og pcALCL har betydning for effektestimaterne, og forskellene mellem studierne vanskeliggør en sammenligning, hvorfor EORTC 21012 udgør det bedste sammenligningsgrundlag af de tre studier. EORTC 21012 er samtidig det største og seneste af de tre kemoterapistudier. De fleste patienter i MAVORIC og EORTC 21012 er i ECOG performance status 0 eller 1. Pulini et al. og Duvic et al. rapporterer ikke patienternes ECOG-status. Patienternes ECOG-status bliver først afgørende for behandlingsvalg ved ECOG = 2, så fordelingen af patienter i ECOG 0 og 1 er ikke betydende for vurderingen. Det er ikke angivet, hvor mange tidligere behandlinger patienterne i EORTC 21012 har modtaget, men fagudvalget vurderer, at det ikke påvirker sammenligneligheden af data fra de to studier, idet antallet af tidligere systemiske behandlinger ikke nødvendigvis korrelerer med respons på behandling [12]. Samlet set kan de inkluderede studier anvendes til en sammenligning af mogamulizumab med kemoterapi i MF-patienter, når der tages forbehold for forskelle i studiepopulationer og den kliniske kontekst, herunder praksis på det tidspunkt, studiet er udført.

MAVORIC sammenlignet med ALCANZA (targeteret behandling)

Sammenligningen med targeteret behandling er relevant for både MF- og SS-patienter.

MF-patienter

Studiepopulationen i ALCANZA inkluderer 25 % med pcALCL, hvilket fagudvalget vurderer er af væsentlig betydning for studiernes sammenlignelighed. Patienter med pcALCL er karakteriseret ved en bedre prognose end MF-patienter. Derfor vil effektestimaterne fra ALCANZAs ITT-population sandsynligvis være overestimerede i en sammenligning med en 'ren' MF-population fra MAVORIC. Der er ikke væsentlige forskelle i studiernes fordeling af ECOG-status. Fagudvalget vurderer, at studiernes MF-populationer og fordeling på sygdomsstadier er mere sammenlignelige end studiernes ITT-populationer. Dog bemærker fagudvalget en forskel i fordeling mellem stadierne IVA og IVB. MAVORICs MF-population ser ud til at inkludere en højere andel af patienter med blodinvolvering end ALCANZAs MF-population. Fagudvalget vurderer, at det påvirker sammenligneligheden af effektestimaterne for mogamulizumab og brentuximab vedotin. Den store variation inden for begge studier i antallet af tidligere systemiske behandlinger skal ses som et udtryk for variationen i behandlingspraksis mellem centre, hvilket ikke påvirker sammenligneligheden af effektestimaterne. Samlet set er sammenligningen med targeteret behandling dog alvorligt udfordret af studiernes forskellige populationer. Derfor vurderer fagudvalget, at det kun er meningsfuldt at sammenligne effektestimater fra studiernes MF-populationer.

SS-patienter

ALCANZA, som er det eneste studie med targeteret behandling, inkluderer ikke patienter med SS. Det er derfor ikke muligt at sammenligne effektestimater for mogamulizumab med targeteret behandling (brentuximab vedotin eller andre) hos SS-patienter.



Tabel 4. Baselinekarakteristika pr. relevant studiearm

	MAVORIC ITT	MAVORIC MF-ptt	ALCANZA ITT	EORTC 21012	Pulini et al.	Duvic et al.
Alder (IQR)	64 år (54-73)		62 år (51-70)	59 år (27-84)*	67 år (29-84)*	62 år (22-83)*
Køn % (n), mænd	59 % (109)		52 % (33)	67 % (33)	74 % (14)	58 % (19)
ECOG-status, % (n)						
0	57 % (106)		67 % (43)	43 % (21)	-	-
1	42 % (78)		28 % (18)	53 % (26)	-	-
2	1 % (2)		5 % (3)	4 % (2)	-	-
Sygdomstype, % (n)						
MF	56 % (105)		75 % (48)	100 % (49)	68 % (13)	61 % (20)
SS	44 % (81)		0	0	16 % (3)	33 % (11)
Anden (angiv)	0		pcALCL 25 % (16)	0	PTCL-U 16 % (3)	pcALCL 6 % (2)
Sygdomsstadie, % (n)						
IA-IIA	19 % (36)		31 % (15)	0	21 % (4)	10 % (3)
IIB	17 % (32)		40 % (19)	63 % (31)	26 % (5)	42 % (13)
IIIA-IIIB	12 % (22)		8 % (4)	0	5 % (1)	0
IVA	49 % (92)		4 % (2)	37 % (18)	47 % (9)	23 % (7)
IVB	2 % (4)		15 % (7)			26 % (8)
Antal tidligere behandlinger, median (range)						
Systemisk	3 (2 – 5) [#]		2 (0 – 11)	-	1 (0 – 4) [^]	5 (2 – 13)
Topikal	IA		1 (0 – 6)	-	1 (0 – 3) [^]	-
Tidligere behandlinger, % (n)						
Retinoid	58 % (107)		49 % (31)	-	21 % (4)	-
Interferon	44 % (81)		-	-	42 % (8)	-
Kemoterapi	58 % (108)		71 % (45)	37 % (18)	42 % (8)	-



	MAVORIC ITT	MAVORIC MF-ptt	ALCANZA ITT	EORTC 21012	Pulini et al.	Duvic et al.
HDAC-inhibitor	24 % (45)		21 % (13)	-	-	-
Anden immunterapi	19 % (35)		29 % (18)	6 % (3)	-	-

ITT = Intention-to-treat, *Range, #IQR, ^Beregnet ud fra tabel i publikation, - Ingen information i publikationen/ansøgning

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen, når der er direkte sammenligninger mellem intervention og komparator. Da denne vurdering af mogamulizumab er baseret på en narrativ sammenligning, kan GRADE ikke anvendes til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Kvaliteten af evidensen, som danner baggrund for vurderingen, er meget lav, når det er naive sammenligninger af studiearme fra forskellige studier. Medicinerådet har anvendt [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) til vurdering af risk of bias. Medicinerådet har vurderet det pivotale studie MAVORIC, som udgør evidensgrundlaget for mogamulizumab samt det randomiserede studie ALCANZA, der udgør datagrundlaget for brentuximab vedotin. Da de øvrige studier ikke er randomiserede, er risk of bias ikke vurderet. Medicinerådet vurderer, at MAVORIC samlet set har høj risiko for bias pga. studiets ublindede design og tilladt crossover fra vorinostat-armen til mogamulizumab-armen, hvilket kan påvirke effektforskellene og har betydning for de analyser, der danner grundlag for de rapporterede resultater. For ALCANZA er der forbehold for risiko for bias pga. studiets ublindede design, som særligt påvirker effektmålene *uønskede hændelser* og *livskvalitet*.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

Til denne vurdering har Medicinerådet ikke foretaget en formel kategorisering af mogamulizumabs værdi, idet de narrative sammenligninger ikke kan danne grundlag for en kategorisering jf. Medicinerådets metoder. Effektestimaterne fra de forskellige studier er præsenteret for hvert effektmål, og vurderingerne er foretaget for MF- og SS-patienter hver for sig, hvor datagrundlaget tillader det.

Overlevelse

Overlevelse (OS) er et kritisk effektmål i vurderingen. Fagudvalget inkluderede overlevelse i vurderingen for at sikre, at mogamulizumab ikke har en negativ indflydelse på patienters overlevelse. Med udgangspunkt i mediane overlevelser fra 3-6 år til mindre end 2 år i de seneste sygdomsstadier har fagudvalget fastsat den mindste klinisk relevante forskel på median OS til 6 måneder.



Sammenligning med kemoterapi, MF-patienter

Data for overlevelse er ikke opgjort særskilt for MF- og SS-patienter i MAVORIC. Derfor vurderer fagudvalget her data for ITT-populationen og crossover-justerede analyser fra MAVORICs blandede population af MF- og SS- patienter samt data fra Duvic et al. og Pulini et al., som inkluderede MF-, SS- og pcALCL-populationer. EORTC 21012 rapporterede ikke overlevelsesdata. De mediane overlevelser fra studierne fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Effektestimater for overlevelse

	MAVORIC Mogamulizumab ITT	MAVORIC Mogamulizumab Crossover- justeret	Duvic et al. Gemcitabin	Pulini et al. Doxorubicin (pegylet liposomal)
Overlevelse (median, mdr.)	57,16 (43,3-n.e.)	51,7 (40,0-n.e.)	20,4	34

n.e. Ikke estimérbart.

Fagudvalget mener med udgangspunkt i studiernes forskellige populationer ikke, at det er relevant at sammenligne effektestimaterne for overlevelse.

Sammenligning med targeteret behandling, MF- og SS-patienter

I subgruppen af MF-patienter i ALCANZA-studiet blev median OS ikke nået i brentuximab vedotin-armen. Der er derfor intet data, der kan belyse en sammenligning mellem mogamulizumab og targeteret behandling i hverken MF- eller SS-patienter. På baggrund af det sparsomme data har fagudvalget ikke fundet grundlag for at vurdere mogamulizumabs værdi vedr. OS i sammenligning med targeteret behandling.

Livskvalitet

Effekt målet livskvalitet er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingen er palliativ. Patienternes livskvalitet undervejs i behandlingen er derfor afgørende.

Sammenligning med kemoterapi, MF-patienter

Ingen af de inkluderede studier med kemoterapi rapporterer data for livskvalitet.

Sammenligning med targeteret behandling, MF- og SS-patienter

Data for livskvalitet er opgjort for ITT-populationerne i hhv. MAVORIC og ALCANZA. Data er rapporteret på forskellige måder ved forskellige tidspunkter, og dette udfordrer sammenligneligheden.

Som angivet i Tabel 6 observeres der tilsvarende reduktioner i Skindex-29 totalscore ved både mogamulizumab og brentuximab vedotin, men ved forskellige opfølgningstidspunkter.

Disse data viser, at de to targeterede behandlinger giver klinisk meningsfulde forbedringer i patienternes livskvalitet, mens de er i behandling, hvilket kan indikere, at forbedring i livskvalitet er forbundet til respons på behandling. Da der som tidligere nævnt er betydelige forskelle mellem de to ITT-populationer (se afsnit 5.1.2, s. 14), er det



ikke muligt at vurdere, om der er forskel mellem mogamulizumab og brentuximab vedotin.

Tabel 6. Effektestimater for livskvalitet

	MAVORIC Mogamulizumab ITT	ALCANZA Brentuximab vedotin ITT
Skindex-29 totalscore (gennemsnitlig ændring)	-15,7 point* (95 % CI: -20,96; -10,67)	-14,84 point^ (SD: 22,68)

*Ændring frem til cyklus 11. ^Ændring til *end of treatment*.

Fagudvalget vurderer, at data for livskvalitet ikke giver anledning til at skelne mellem de targeterede behandlinger mogamulizumab og brentuximab vedotin, men fremhæver, at begge behandlinger påvirker livskvaliteten positivt.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) er hos MF- og SS-patienter tæt forbundet med livskvalitet og anvendes i vurderingen af mogamulizumab som et udtryk for længden af sygdomskontrol, som opnås under og efter behandling. Fagudvalget vurderer, at PFS er et kritisk effektmål i vurderingen. Længden af den progressionsfri periode for patienter, der behandles med de nuværende behandlingsmuligheder, varierer fra ca. 6-12 måneder. Baseret på fagudvalgets erfaringer med de nuværende behandlingsmuligheder vurderer fagudvalget, at det nye lægemiddel skal tilbyde en forbedring i median PFS på minimum 4 måneder.

Sammenligning med kemoterapi

Ansøger angiver effektestimater for PFS i MAVORIC, EORTC og Pulini et al. I MAVORIC er PFS-estimaterne også opgjort særskilt for MF- og SS-populationerne. Effektestimaterne fremgår af Tabel 7.

Tabel 7. Effektestimater for progressionsfri overlevelse (sammenligning af mogamulizumab og kemoterapi)

	MAVORIC Mogamulizumab ITT	MAVORIC-MF Mogamulizumab	MAVORIC-SS Mogamulizumab	EORTC Doxorubicin (pegylet liposomal)	Pulini Doxorubicin (pegylet liposomal)
PFS (median, mdr.)	6,7 (5,7-9,4)*	5,4 [#]	13,3 [#]	6,2	19

*Vurderet af studiets independent-review-committee. [#]Vurderet af investigatorene.

Fagudvalget vurderer, at der ikke ser ud til at være længere median PFS ved behandling med mogamulizumab sammenlignet med kemoterapi. Fagudvalget bemærker, at varigheden af PFS ved behandling med mogamulizumab stiger med højere sygdomsstadier af MF og er længere, når der blodinvolvering (Tabel 8).



Tabel 8. Effektestimater for progressionsfri overlevelse i MAVORIC-subpopulationer

PFS (median, mdr.)	Mogamulizumab
MAVORIC-ITT	6,7 (5,-9,4)*
MAVORIC-MF	5,4 [#]
MAVORIC-MF, IB/II	4,7
IB/II uden blodinvolvering	4,7 [#]
IB/II med blodinvolvering	8,4 [#]
MAVORIC-MF, III/IV	10,9
III/IV uden blodinvolvering	5,1 [#]
III/IV med blodinvolvering	11,4 [#]
MAVORIC-SS	13,1

*Vurderet af studiets independent-review-committee. [#]Vurderet af investigatorene. [#]Data i EPAR.

Sammenligning med targeteret behandling, MF-patienter

Sammenligningen med brentuximab vedotin er foretaget med MF-populationen fra MAVORIC, idet denne population bedst matcher populationen i ALCANZA. Den naive sammenligning af effektestimaterne i Tabel 9 viser, at der hos MF-patienter er længere PFS ved behandling med brentuximab vedotin end ved behandling med mogamulizumab. Fagudvalget bemærker, at fordelingen af sygdomsstadier kan have betydning for resultaterne i de enkelte studier. ALCANZA inkluderer primært patienter med tumorer, hvor brentuximab vedotin virker godt. De MF-sygdomsstadier i MAVORIC, hvor mogamulizumab har vist sig at virke bedst (SS eller MF med blodinvolvering), udgør under 50 % af MF-patienterne. Forskellen på PFS mellem brentuximab vedotin og mogamulizumab i de samlede MF-populationer er derfor også drevet af, at de hver især virker bedst på forskellige sygdomsstadier af MF.

Tabel 9. Effektestimater for progressionsfri overlevelse (sammenligning af mogamulizumab og targeteret behandling)

	MAVORIC Mogamulizumab ITT	MAVORIC-MF Mogamulizumab	MAVORIC-SS Mogamulizumab	ALCANZA Brentuximab vedotin ITT	ALCANZA-MF Brentuximab vedotin
PFS (median, mdr.)	6,7 (5,7-9,4)*	5,4 [#]	13,3 [#]	16,7 (14,9-22,8) [#]	15,9 [#]

*Vurderet af studiets independent-review-committee. [#]Vurderet af investigatorene.



Sammenligning med targeteret behandling, SS-patienter

I MAVORIC er PFS længere hos patienter med SS end hos patienter med MF. Fagudvalget bemærker, at resultaterne fra MAVORIC subgruppeanalyser på sygdomsstadier viser, at effekten af mogamulizumab på PFS stiger med øget blodinvolvering og er længst hos patienter med SS. Fagudvalget vurderer, at det gør mogamulizumab til et oplagt behandlingsalternativ til netop SS-patienter, som har et begrænset antal af andre behandlingsmuligheder. For de øvrige targeterede behandlinger findes der ikke tilsvarende dokumentation fra de kliniske studier, og i klinisk praksis har de andre targeterede behandlinger ikke vist samme gode effekt på patienter med blodinvolvering. Der findes ikke data, der kan anvendes i en sammenligning mellem mogamulizumab og anden targeteret behandling i SS-patienter.

Uønskede hændelser

Effektområdet uønskede hændelser er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi fagudvalget vil sikre, at bivirkningstygden og bivirkningsprofilen står mål med lægemidlets effekt, især når der er tale om en pallierende behandling. Bivirkningerne har også betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i behandling over en længere periode.

I protokollen er efterspurgt to opgørelser af uønskede hændelser: Uønskede hændelser (AE) grad 3-4 og alvorlige uønskede hændelser (SAE'er). Effektestimerne er rapporteret i Tabel 10.

Det er ikke meningsfuldt at sammenligne den kvantitative opgørelse af uønskede hændelser på tværs af studier pga. af forskelle i studiepopulationer og opfølgningstid. SS-patienter er mere systemisk påvirket af deres sygdom end MF-patienter, hvilket gør det udfordrende at vurdere, om de uønskede hændelser er relateret til behandlingen eller opstår som en konsekvens af selve sygdommen hos disse patienter.

Vurderinger af bivirkninger og uønskede hændelser er kvalitative og inkluderer fagudvalgets erfaringer med særligt komparatorerne.

Tabel 10. Opgørelse af uønskede hændelser grad 3-4 og alvorlige uønskede hændelser

	MAVORIC Mogamulizumab ITT	ALCANZA Brentuximab vedotin ITT	EORTC 21012 Doxorubicin (pegylet, liposomal) ITT	Pulini Doxorubicin (pegylet, liposomal) ITT
Opfølgningstid, mdr.	17	22,9	10,6	22,6
Grad 3-4 AE (%)	41	41	20	11
SAE (%)	38	29	-	-



Mogamulizumab

Ansøger har inkluderet en opgørelse af uønskede hændelser fra MAVORIC. Her hæfter fagudvalget sig især ved frekvensen af infektioner (64 %) – særligt øvre luftvejsinfektioner på 10 %. På grund af den øgede forekomst af infektioner vil det sandsynligvis være rationelt at opstarte en forebyggende antibiotisk behandling i forbindelse med mogamulizumab-behandling. Da patienterne i forvejen følges tæt hver anden uge, medfører det ikke et øget behov for monitorering.

Kemoterapi

Gemcitabin opleves i klinikken som relativt atoksisk, mens fagudvalget fremhæver, at pegyleret doxorubicin er forbundet med perifer neuropati efter 12-18 behandlinger, som ofte er irreversibel. Det er en bivirkning, der knytter sig til det pegylerede doxorubicin, og som først indtræder relativt sent i behandlingen, men som ofte er årsag til, at patienten må stoppe behandling.

Targeteret behandling

Behandling med brentuximab vedotin er som pegyleret doxorubicin forbundet med perifer neuropati. Neuropatien indtræder ofte efter 12-18 behandlinger (eller flere), men er ofte reversibel. Brentuximab vedotin giver også ofte forbigående træthed. Alemtuzumab og pembrolizumab gives i lavere dosis (ca. 1/3) end dem, der anvendes i onkologien, hvorfor de bivirkninger, der opleves her og er rapporteret i de kliniske studier (bl.a. infektioner og nerveforstyrrelser), ikke opleves i samme grad ved behandling af MF og SS.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

MF-patienter, sammenligning med kemoterapi

Den samlede værdi kan ikke kategoriseres. Evidensens kvalitet er meget lav. Fagudvalget vurderer, at der ikke er anledning til at skelne mellem effekten af mogamulizumab og kemoterapi i til behandling af MF-patienter. Fagudvalget lægger vægt på det dårlige datagrundlag og forskelle i studiepopulationer, der vanskeliggør sammenligningen.

MF-patienter, sammenligning med targeteret behandling

Den samlede værdi kan ikke kategoriseres. Evidensens kvalitet er meget lav. Baseret på data for PFS vurderer fagudvalget, at mogamulizumab er mindre effektivt end brentuximab vedotin. Fagudvalget lægger vægt på resultaterne for PFS, hvor der er data for MF-subpopulationerne. Fagudvalget anser PFS som kritisk for patienten og et udtryk for sygdomskontrol. Fagudvalget lægger vægt på, at datagrundlaget for de øvrige effektmål ikke er sammenligneligt.

SS-patienter, sammenligning med targeteret behandling

Den samlede værdi kan ikke kategoriseres. Evidensens kvalitet er meget lav. Baseret på data for PFS vurderer fagudvalget, at mogamulizumab er mest effektivt til patienter, hvor der som hos SS-patienter er blodinvolvering, og hvor der i dag er få effektive behandlingsmuligheder. Fagudvalget lægger vægt på resultaterne for PFS, som anses som kritiske for patienten, da behandlingen har pallierende sigte, og PFS er et udtryk for



sygdomskontrol. Baseret på erfaring med de øvrige targeterede behandlinger (brentuximab vedotin, alemtuzumab og pembrolizumab) og den begrænsede dokumentation for deres anvendelse i patienter med SS, vurderer fagudvalget, at behandling med mogamulizumab er særligt relevant for denne patientgruppe. Fagudvalget fremhæver, at der ikke er datagrundlag til en sammenligning med targeteret behandling.

Samlet set vurderer fagudvalget, at mogamulizumab vil være en behandlingsmulighed til patienter med SS eller MF med blodinvolvering, som tidligere har modtaget mindst to systemiske behandlinger.

6. Andre overvejelser

6.1 Komparator

Ansøgers redegørelse for vorinostats sammenlignelighed med dansk behandlingspraksis samt fagudvalgets vurdering heraf er beskrevet i afsnit 5.1.2.

6.2 Differentiering af effekt i MF- og SS-patienter

Ansøger har leveret effektestimater for MF- og SS-patienter hvor muligt.

6.3 Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden for mogamulizumab og komparatorerne er beskrevet i den sundhedsøkonomiske afrapportering.

6.4 Efterfølgende behandling

I den sundhedsøkonomiske ansøgning har ansøger angivet den efterfølgende behandling. Fagudvalgets vurdering heraf fremgår af den sundhedsøkonomiske afrapportering.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

1. European Medical Agency (EMA). Assessment report - Poteligeo [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* [internet]. 2017;77:57–74. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28365528>
3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary 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 Ca. *Blood* [internet]. 2007;110(6):1713–22. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540844>
4. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* [internet]. 2011;118(15):4024–35. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841159>
5. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29:iv30-iv40. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375341931693X>
6. 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. *Lancet Oncol* [internet]. 2018;19(9):1192–204. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518303796>
7. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* [internet]. 2017;390(10094):555–66. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617312667>
8. Dummer R, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Kim YH, Scarisbrick J, et al. Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study. *Eur J Cancer* [internet]. 2020;133:120–30. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804920302082>
9. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S, et al. Prospective International Multicenter Phase II Trial of Intravenous Pegylated Liposomal Doxorubicin Monochemotherapy in Patients With Stage IIB, IVA, or IVB Advanced Mycosis Fungoides: Final Results From EORTC 21012. *J Clin Oncol* [internet]. 2012;30(33):4091–7. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.8065>
10. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Tasseti A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica* [internet]. 2007;92(5):686–9. Tilgængelig fra: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.10879>



11. 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* [internet]. 2006;7(1):51–8. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1557919011702931>
12. Hanel W, Briski R, Ross CW, Anderson TF, Kaminski MS, Hristov AC, et al. A retrospective comparative outcome analysis following systemic therapy in <sc>M</sc> ycosis fungoides and <sc>S</sc> ezary syndrome. *Am J Hematol* [internet]. 2016;91(12):E491–5. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.24564>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ida Blok Sillesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Dorte Maegaard Tholstrup <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Sjælland
Michael Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rikke Bech <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Maria Kamstrup <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Jørn Søllingvrå <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Peter Kamper
Overlæge, ph.d.

Udpeget af

Region Midtjylland

Øvrige medlemmer, som ikke har bidraget til arbejdet

Torsten Holm Nielsen
Speciallæge i hæmatologi, afdelingslæge

Udpeget af

Region Hovedstaden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet



Bilag 1: Evidensens kvalitet

Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 1. Vurdering af risiko for bias, Kim et al. 2018, MAVORIC, NCT01728805

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Der anvendes central randomisering med brug af <i>interactive voice web response system</i> . De to arme virker velbalancerede mht. baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Studiet er open-label. Patienter i vorinostat-armen, der havde modtaget mindst to behandlingsserier, som progredierede eller havde intolerabel toksicitet, kunne krydse over til mogamulizumab-armen. Den vurdering kan påvirkes af kendskab til behandlingen. Cross-over påvirker effektestimaterne. Der er flere behandlingsophør i mogamulizumab-armen, hvilket også kan være påvirket af kendskab til behandlingen
Manglende data for effektmål	Lav	Data er tilgængeligt for næsten alle patienter for de fleste effektmål.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Der er tale om et 'open-label'-studie, hvor patient og investigator kender til behandlingen. Uønskede hændelser og livskvalitet må formodes at kunne være påvirket heraf.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der findes en offentligt tilgængelig protokol og statistisk analyseplan. De planlagte analyser er rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Høj	



Table 2. Vurdering af risiko for bias, Prince et al. 2017, ALCANZA, NCT01578499

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Der anvendes central randomisering med brug af <i>interactive voice web response system</i> . De to arme virker velbalancerede mht. baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Der er en andel af patienterne (45 %) i komparator-armen, som efterfølgende modtager brentuximab vedotin. Det vil påvirke data for overlevelse.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er tilgængeligt for næsten alle patienter for de fleste effektmål.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Der er tale om et 'open-label'-studie, hvor patient og investigator kender til behandlingen. Uønskede hændelser og livskvalitet må formodes at kunne være påvirket heraf.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der findes en offentligt tilgængelig protokol og statistisk analyseplan. De planlagte analyser er rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	