

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

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinerådets proces og metode, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinerådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinerådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinerådet den 15. juli 2020

Dokumentnummer 79528

Versionsnummer 1.0

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

Medicinerådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Mycosis fungoides og Sézarys syndrom	4
2.2	Mogamulizumab.....	5
2.3	Nuværende behandling.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	7
3.2.1	Kritiske effektmål	8
3.2.2	Vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling og -analyse.....	10
6	Evidensens kvalitet	11
7	Andre overvejelser.....	11
7.1	Komparator.....	11
7.2	Differentiering af effekt i MF- og SS-patienter.....	11
7.3	Behandlingsvarighed	11
7.4	Efterfølgende behandling	12
7.5	Sundhedsøkonomiske analyser.....	12
8	Relation til behandlingsvejledning	12
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14
11	Versionslog	15
12	Bilag 1: Søgestrengene	16

1 Begreber og forkortelser

CCR4	C-C kemokinreceptor type 4
CI	Konfidensinterval
ECP	Ekstrakorporal fotoferese
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HDAC	Histondeacetylase
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KTCL	Kutant T-cellelymfom
MF	Mycosis fungoides
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SS	Sézarys syndrom

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Kyowa Kirin Holdings B.V., som ønsker, at Medicinrådet vurderer mogamulizumab til behandling af voksne patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der har fået mindst én tidligere systemisk behandling. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 10. februar 2020.

2.1 Mycosis fungoides og Sézarys syndrom

Mycosis fungoides (MF) er den hyppigste form af alle kutane T-cellelymfomer (KTCL). KTCL er en heterogen gruppe af sjældne non-Hodgkin lymfomer, hvor MF udgør omkring 50-60 % af alle KTCL. SS er den næstmest almindelige form for KTCL og udgør ca. 3-5 % af alle KTCL[1]. MF viser sig i form af erythematøse patches, plaques og sjældnere tumorer i huden og er almindeligvis langsomt progredierende [2]. MF ses meget sjældent med blodinvolvering. 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 hud erythem og svær kløe. Patienterne er plagede af deres hudsymptomer, som har stor indflydelse på patienternes 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 sepsis.

MF inddeles efter et tumor-, node-, metastases-(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]. Stadietildelingen omfatter normalt blodprøver, en PET-/CT-skanning og en knoglemarvsundersøgelse. Stadierne er forklaret i tabel 1.

Tabel 1. Stadietildeling for MF

Stadie		
IA	Stadie 1A betyder, at mindre end 10 % af huden er involveret	Lymfomet er begrænset til huden (patches eller plaque)
IB	Stadie 1B betyder, at 10 % eller mere af huden er involveret	
IIA	Stadie 2A betyder, at der er patches eller plaque på huden, og lymfeknuderne er forstørrede, men de indeholder ikke unormale lymfocytter	
IIB	Stadie 2B betyder, at der er en eller flere forhøjede tumorer i huden. Lymfeknuderne er eller er ikke forstørrede, men indeholder ikke lymfocytter	
IIIA	Stadie 3A betyder, at 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	Stadie 3B betyder, at et moderat antal lymfocytter findes i blodbanen	
IV	Stadie 4A betyder, at 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.	
IV	Stadie 4B betyder, at lymfomet er spredt til andre organer	

Prognosen for MF er stadietafhængig. Stadie IA og IB har en god prognose (medianoverlevelse > 6 år). Omtrent 25 % af patienterne med stadie IA eller IB oplever med tiden progression til mere avancerede sygdomsstadier. Stadie IIB og III har en medianoverlevelse på 4-6 år, mens stadie IV har en

medianoverlevelse på mindre end 4 år. Sygdommen har således et meget varierende forløb med en levelængde på år til dekader. Indtræder der progressiv sygdom, f.eks. når der kan detekteres maligne celler i blodet, forringes prognosen markant. Hos patienter med SS er det sværere at inducere remissioner, og disse patienter har derfor oftest en kortere forventet overlevelse. Den mediane overlevelse for patienter med SS er ca. 3 år, og ca. 25 % er i live efter 5 år [4].

I Danmark lever ca. 400-500 patienter med behandlingskrævende KTCL (lokal såvel som systemisk behandling). Fagudvalget vurderer, at der er ca. 15 patienter, der er kandidater til mogamulizumab (prævalens), og at der vil være en incidens på ca. 5 nye patienter om året.

2.2 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.

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

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

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 (f.eks. 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 inhibitors, 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 ugentligt 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.

2.3 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 og EORTC [5,6]. 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, fraset 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 f.eks. 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 (f.eks.

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 inhibitors eller kemoterapi (f.eks. højdosis methotrexat, gemcitabin eller doxorubicin).

De targeterede behandlinger omfatter brentuximab vedotin (anti CD30), og alemtuzumab (anti CD52). og pembrolizumab (PD-1 hæmmer). Pathway inhibitors omfatter histon deacetylase (HDAC)-hæmmeren romidepsin. Disse lægemidler betragtes af fagudvalget som ligeværdige behandlingsalternativer. Behandlingsvalget er individualiseret og guides af patientens markørudtryk. 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 denne indikation. 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 per definition som en systemisk sygdom og kræver derfor systemisk behandling. Ekstrakorporal fotoforese (ECP), enten alene eller i kombination med f.eks. 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 f.eks. PUVA eller potente topikale steroider som supplerende behandling.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

Fagudvalget mener, at mogamulizumab i dansk klinisk praksis bør anvendes efter mindst to tidligere systemiske behandlinger (f.eks. methotrexat, interferon- α , retinoider og ECP (kun ved SS)), som er veltolererede, effektive og omkostningseffektive behandlinger, og som ligger før de targeterede behandlinger i behandlingsforløbet. Derfor formulerer fagudvalget det kliniske spørgsmål i henhold til denne population i stedet for til populationen svarende til indikationen (mindst én tidligere systemisk behandling).

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom stadie II-IV, der har fået mindst to tidligere systemiske behandlinger samt relevant "skin directed" behandling (topikale steroider, UVB lysbehandling og evt. lavdosis elektronvolts helkropsbestråling) – eller har kontraindikationer (f.eks. tidligere malignt melanom) herfor?

Intervention

Mogamulizumab 1 mg/kg 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.

Komparator

For at afspejle den danske behandlingspraksis ønsker fagudvalget at sammenligne mogamulizumab med enten en targeteret behandling eller en pathway-hæmmer og herudover kemoterapi. Ansøger bør foretage en sammenligning med mindst én komparator indenfor hver gruppe.

En targeteret behandling eller en pathway-hæmmer, doseret som følger

- Brentuximab vedotin
1,8 mg/kg (dog højst 180 mg) i.v.-infusion hver 3. uge
(Ved eGFR < 30 ml/min 1,2 mg/kg, dog højst 120 mg)
- Alemtuzumab
10 mg s.c. 3 gange ugentligt i 12 uger
- Pembrolizumab
200 mg i.v.-infusion over 30 minutter hver 3. uge eller 2 mg/kg hver 3. uge
- Romidepsin
14 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i serier a 28 dage (til progression)

Kemoterapi, doseret som følger

- Højddosis methotrexat
60-240 mg/m² i.v.-infusion 1-2 gange ugentligt
- Doxorubicin
20 mg/m² i.v. hver fjerde uge eller 20 mg/m² hver 3. uge
- Gemcitabin
1000 mg/m² i.v.-infusion over 30 min. på dag 1 og 8 i serier a 21 dage
Eller 250 mg/m² hver uge i 3 uger, herefter 2 ugers pause.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 2. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 2. Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 6 måneder
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid Skindex-29 total score - fra baseline til endt opfølgning	Forskel på 10 point

Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 4 måneder
Uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med uønskede hændelser grad 3-4	Forskel på 5 %-point
			Andel af patienter der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE'er)	Forskel på 5 %-point

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

OS er et præcist effektmål, der belyser patientens levetid. OS defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Den forventede overlevelse er stadiafhængig og varierer mellem MF og SS. MF/SS er en livsforkortende sygdom, og fagudvalget ønsker at medtage OS 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.

Livskvalitet

Livskvalitet fremhæves af fagudvalget som et yderst relevant effektmål, når patienterne lever længe med deres sygdom. Behandlingen er palliativ og patienternes livskvalitet undervejs i behandlingen er derfor afgørende. I vurderingen af mogamulizumab vurderes livskvalitet som et kritisk effektmål. Patienternes livskvalitet er tæt forbundet med deres hudsymptomer, da hudgenerne medfører betydeligt ubehag for patienterne og samtidig en øget infektionsrisiko. Derfor ønskes livskvalitet vurderet ved Skindex-29. Skindex-29 er et selvrapporeret spørgeskema, der er udviklet til at måle dermatologiskspecifik livskvalitet. Spørgeskemaet består af tre underskalaer: hudrelaterede, emotionelle og funktionelle symptomer. Den totale score går fra 29-116 og transformeres i vurderingen af livskvalitet til en lineær skala fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet [7]. Fagudvalget er ikke bekendt med studier, som undersøger mindste klinisk relevante forskelle for brugen af Skindex-29 hos patienter med KTCL. Værktøjet er imidlertid generisk i den forstand, at det er beregnet til brug for enhver form for hudlidelse. Der findes studier, som har forsøgt at fastsætte cut-off-værdier for henholdsvis mild, moderat og svær påvirkning af den samlede livskvalitet ved brug af Skindex-29 såvel som de enkelte domæner (hudrelaterede, emotionelle og funktionelle symptomer). Her viser et studie, at en 10-points reduktion i total-score svarer til en ændring fra svær til moderat påvirkning og tilsvarende fra moderat til mild påvirkning [8]. På denne baggrund har fagudvalget valgt 10 point som den mindste klinisk relevante forskel. Som supplement til den gennemsnitlige ændring i total score ønsker fagudvalget en opgørelse af effekten på de enkelte domæner med henblik på en kvalitativ vurdering af effekten på livskvalitet.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) er defineret som tiden fra initiering af behandling til progression eller død uafhængigt af årsag. 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.

3.2.2 Vigtige effektmål

Uønskede hændelser

Uønskede hændelser grad 3-4

Forekomsten af uønskede hændelser grad 3-4 har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i en behandling over længere tid. Mogamulizumab skal gives til progression, så eventuelle bivirkninger skal tolereres over en lang periode. Fagudvalget betragter en forskel på 5 %-point mellem patientgrupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

Alvorlige uønskede hændelser (SAE'er)

Fagudvalget hæfter sig ved, at bivirkningsprofilen skal stå mål med lægemidlets effekt, især i betragtning af at der er tale om en pallierende behandling. Behandlingen bør derfor undgå betydelig alvorlig toksicitet. Fagudvalget betragter en forskel på 5 %-point mellem patientgrupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor mogamulizumab er sammenlignet direkte med en af de listede komparatorer indenfor hver gruppe (targeterede/pathway-hæmmere henholdsvis kemoterapi).

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem mogamulizumab og en af de listede komparatorer. Derfor skal ansøger søge efter artikler, der muliggør en indirekte sammenligning med en eller flere af komparatorerne. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestrengene fremgår af bilag 1.

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved

brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Angiv og redegør for forskelle mellem studiepopulation(er) og den danske population beskrevet i det kliniske spørgsmål
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimererne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Redegør for studiernes indbyrdes sammenlignelighed, f.eks. studiedesign, studiepopulationer mv.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.

- Redegør for studiernes indbyrdes sammenlignelighed, f.eks. studiedesign, studiepopulationer mv.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Redegør for studiernes indbyrdes sammenlignelighed, f.eks. studiedesign, studiepopulationer mv.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

7.1 Komparator

Fagudvalget bemærker, at ansøger i deres registreringsstudie har sammenlignet mogamulizumab med HDAC-hæmmeren vorinostat, som ikke er markedsført i Europa, men som anvendes til behandling af kutane T-cellelymfomer i USA. På den baggrund ønsker fagudvalget, at ansøger redegør for, hvordan effekten af vorinostat er i sammenligning med de behandlingsmuligheder, der anvendes i dansk klinisk praksis.

7.2 Differentiering af effekt i MF- og SS-patienter

Da der er tale om en heterogen patientpopulation med varierende prognoser, ønsker fagudvalget at se data for effekten på de inkluderede effektmål opgjort i subgrupperne af MF- og SS-patienter, hvis det er muligt.

7.3 Behandlingsvarighed

Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser behandlingsvarigheden af mogamulizumab og de relevante komparatorer.

7.4 Efterfølgende behandling

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

7.5 Sundhedsøkonomiske analyser

Ansøger bedes inddrage sammenligninger med alle relevante komparatorer i de sundhedsøkonomiske analyser.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

9 Referencer

1. European Medical Agency (EMA). Assessment report - Poteligeo. 2018.
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*. 2017;77:57–74.
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*. 2007;110(6):1713–22.
4. 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. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4730–9.
5. 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*. 2011;118(15):4024–35.
6. 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*. 2018;29:iv30-iv40.
7. Chren M-M. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*. 2012;30(2):231–6, xiii.
8. Prinsen CAC, Lindeboom R, de Korte J. Interpretation of Skindex-29 scores: cutoffs for mild, moderate, and severe impairment of health-related quality of life. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1945–7.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

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

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgetermer	Kommentar	
#1	Lymphoma, T-Cell, Cutaneous[mh]	Søgetermer for indikationen (P)	
#2	(cutaneous[tiab] AND t-Cell[tiab] AND lymphom*[tiab]) OR (mycosis[tiab] AND fungoides[tiab]) OR (sezary[tiab] AND (syndrom*[tiab] OR erythroderm*[tiab] OR lymphom*[tiab]))		
#3	#1 OR #2		
#4	mogamulizumab[nm] OR mogamulizumab[tiab] OR Poteligeo*[tiab] OR AMG-761[tiab] OR AMG761[tiab] OR KM-8761[tiab] OR KM8761[tiab] OR KW-0761[tiab] OR KW0761[tiab]	Intervention (I)	
#5	Brentuximab Vedotin[mh] OR brentuximab[tiab] OR Adcetris*[tiab] OR SGN-35[tiab] OR cAC10-vcMMAE[tiab]	Komparator (C)	
#6	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[tiab] OR Keytruda*[tiab] OR MK-3475[tiab] OR SCH-900475[tiab] OR lambrolizumab[tiab]		
#7	Alemtuzumab[mh] OR alemtuzumab[tiab] OR Campath*[tiab] OR Lemtrada*[tiab]		
#8	romidepsin[nm] OR romidepsin[tiab] OR Istodax*[tiab] OR FK228[tiab] OR FR-901228[tiab] OR FR901228[tiab]		
#9	Methotrexate[mh] OR methotrexate[tiab] OR amethopterin[tiab] OR MTX[tiab] OR Mexate*[tiab]		
#10	Doxorubicin[mh] OR doxorubicin*[tiab] OR DOX[tiab] OR Adriablastin*[tiab] OR Adriamycin*[tiab] OR Adriblastin*[tiab] OR DOXO-cell*[tiab] OR Myocet*[tiab] OR Rubex*[tiab]		
#11	gemcitabine[nm] OR gemcitabin*[tiab] OR Gemzar*[tiab]		
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11		
#13	#3 AND (#4 OR #12)		Kombination af P, I og C
#14	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]		Eksklusion af specifikke publikationstyper
#15	#13 NOT #14	Linje #15 = endelig søgning	

Søgestrengene til CENTRAL – Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"]	Søgetermer for indikationen (P)
#2	((cutaneous AND t-Cell AND lymphom*) OR mycosis fungoides OR (sezary AND (syndrom* OR erythroderm* OR lymphom*))) :ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	(mogamulizumab OR AMG-761 OR AMG761 OR KM-8761 OR KM8761 OR KW-0761 OR KW0761 OR Poteligeo*) :ti,ab,kw	Intervention (I)
#5	[mh "Brentuximab Vedotin"]	Komparator (C)
#6	(brentuximab* OR Adcetris* OR SGN-35) :ti,ab,kw	
#7	(pembrolizumab OR Keytruda* OR MK-3475 OR SCH-900475 OR lambrolizumab) :ti,ab,kw	
#8	[mh "Alemtuzumab"]	
#9	(alemtuzumab OR Campath* OR Lemtrada*) :ti,ab,kw	
#10	(romidepsin OR FK228 OR FR-901228 OR FR901228 OR Istodax*) :ti,ab,kw	
#11	[mh "Methotrexate"]	
#12	(methotrexate OR amethopterin OR MTX OR Mexate*) :ti,ab,kw	
#13	[mh "Doxorubicin"]	
#14	(doxorubicin* OR DOX OR Adriablastin* OR Adriamycin* OR Adriblastin* OR DOXO-cell* OR Myocet* OR Rubex*) :ti,ab,kw	
#15	(gemcitabine OR Gemzar*) :ti,ab,kw	
#16	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	
#17	#3 AND (#4 OR #16)	Kombination af P, I og C
#18	(clinicaltrials.gov OR trialsearch) :so	Eksklusion af specifikke publikationstyper
#19	"conference abstract" :pt	
#20	#18 OR #19	
#21	#17 NOT #20	Linje #21 = endelig søgning [afgrænses til Trials]