

Medicinrådets protokol for vurdering af chlormethin til topikal behandling af kutant T- cellelymfom af typen mycosis fungoides

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 4. november 2020

Dokumentnummer 97413

Versionsnummer 1.1

© 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.....	4
2.2	Chlormethin.....	5
2.3	Nuværende behandling.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effektmål.....	8
3.3.1	Kritiske effektmål.....	8
3.3.2	Vigtige effektmål.....	10
4	Litteratursøgning.....	10
5	Databehandling og -analyse.....	12
6	Evidensens kvalitet	14
7	Andre overvejelser.....	14
7.1	Behandlingsvarighed	14
7.2	Sundhedsøkonomiske analyser.....	14
8	Relation til behandlingsvejledning	14
9	Referencer.....	15
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
11	Versionslog.....	17

1 Begreber og forkortelser

CAILS	<i>Composite Assessment of Index Lesion Severity</i>
CI	Konfidensinterval
CR	Komplet respons
CT	Computer tomografi
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>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KTCL	Kutant T-cellelymfom
MF	Mycosis fungoides
mSWAT	<i>Modifieret Severity Weighted Assessment Tool</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PD	Progressiv sygdom
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PET	Positron-emissionstomografi
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
PR	Partiel respons
PUVA	8-methoxypsoralen + UV-A
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNMB-system	<i>Tumor-, node-, metastasis-, blood-system</i>
UV-A	Ultraviolet lys type A
UV-B	Ultraviolet lys type B

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinerådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Recordati Rare Diseases og Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., som ønsker, at Medicinerådet vurderer chlormethin til topikal behandling af kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides (MF). Medicinerådet modtog den foreløbige ansøgning den 24. juni 2020.

2.1 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 %. Medianalder ved diagnose er typisk 55-60 år med overvægt af mænd. MF viser sig i form af erythematøse patches, plaques og, sjældnere, tumorer i huden og er almindeligvis langsomt progredierende [1]. MF ses meget sjældent med blodinvolvering. Patienterne er plagede af deres hudsymptomer, som har stor indflydelse på livskvaliteten. Forandringerne i huden og den medfølgende immunhæmmende behandling gør patienterne udsatte for infektioner, der kan udvikle sig til blodforgiftning (sepsis), som er livstruende. Hos nogle patienter optræder der behandlingsresistente patches eller plaques og/eller patches eller plaques i hoved-/halsregionen eller kønsdelene, som kan være særligt generende.

MF inddeles efter et tumor-, node-, metastases-, blod-(TNMB) system i stadier fra I-IV efter *International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer's* reviderede kriterier [2]. Stadietinddelingen omfatter normalt blodprøver, en PET-/CT-skanning og en knoglemarvsundersøgelse. Stadierne er forklaret i tabel 1.

Tabel 1. Stadietinddeling 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 lymfomceller.	
IIB	Stadie 2B betyder, at der er en eller flere forhøjede tumorer i huden. Lymfeknuderne kan være forstørrede, men indeholder ikke lymfomceller.	
IIIA	Stadie 3A betyder, at der er få eller ingen lymfomceller 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 lymfomceller.
IIIB	Stadie 3B betyder, at et moderat antal lymfomceller findes i blodbanen.	
IVA	Stadie 4A betyder, at der er talrige unormale lymfomceller i blodbanen (Sézarys syndrom), eller lymfeknuderne indeholder lymfomceller. Der er lymfom i huden i form af patches, plaques og/eller erythrodermi.	
IVB	Stadie 4B betyder, at lymfomet er spredt til andre organer.	

Prognosen for MF er stadietafhængig. Stadier IA og IB har en god prognose. Hos velbehandlede patienter er der rapporteret medianoverlevelse på 35,5 år, 21,5 år og 15,8 år for henholdsvis stadie IA, IB og IIA [3]. Omtrent 25 % af patienterne med stadie IA eller IB oplever med tiden progression til mere avancerede sygdomsstadier. Stadier 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 meget forskellig restlevetid. Indtræder der progressiv sygdom, f.eks. når der kan detekteres maligne celler i blodet, forringes prognosen markant [3].

I Danmark lever ca. 400-500 patienter med behandlingskrævende KTCL (lokal såvel som systemisk behandling), hvor ca. 60 % af patienterne har MF. Fagudvalget vurderer derfor, at der er ca. 250-300 patienter med MF, der er kandidater til chlormethin (prævalens), og at der vil være ca. 30 nye patienter om året (incidens).

2.2 Chlormethin

Chlormethin er et celledræbende (alkylerende) middel, der hæmmer hurtigt delende celler og påbegynder en proces, hvor celler ødelægges sig selv – også kaldet programmeret celledød (apoptose).

Chlormethin kendes også under navnene mechllorethamin og kvælstof-sennepsgas. Det markedsføres som en gel under handelsnavnet Ledaga. Gelen på 60 g indeholder 0,02 % chlormethin svarende til 160 µg/g. Gelen påføres i et tyndt lag på de afficerede hudområder én gang dagligt. Behandlingen forventes at blive initieret med en lavere administrationsfrekvens, f.eks. tre gange ugentlig, hvorefter dosis optitreres til én gang dagligt. Når der opnås et tilfredsstillende respons, vil dosis blive forsøgt reduceret ved gradvist at øge administrationsintervallerne til en vedligeholdelsesdosis på f.eks. én gang ugentligt eller hver anden uge. Det kan blive nødvendigt løbende at justere administrationsfrekvens afhængigt af tolerabilitet.

Ved alvorlige hudreaktioner på det behandlede område afbrydes behandlingsforløbet. Behandling genoptages ved bedring af symptomer hver 3. dag i en uge, herefter hver 2. dag i en uge og herefter én gang dagligt.

Behandlingsvarigheden vil være individuel, og behandlingen fortsættes, så længe der er et tilfredsstillende respons, og behandlingen er veltolereret.

Chlormethin-gel er indiceret til behandling af KTCL af typen MF og kan dermed anvendes som topikal behandling på tværs sygdomsstadier alene eller i kombination med andre behandlinger. Det blev godkendt af EMA d. 3. marts 2017 og har status som et lægemiddel til sjældne sygdomme (*orphan medicinal product*).

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 *European Society for Medical Oncology* og *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, forbedring af livskvalitet og symptomlindring, idet behandlingen, fraset allogen stamcelletransplantation, ikke er kurativ. Først forsøges tumorbyrden nedbragt, hvorefter sygdommen kontrolleres og følges. Den palliative strategi går således ud på at lindre symptomer, 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 penslinger med kvælstof-sennepsgas.

Selvom responsraterne ofte er gode ved de nuværende topikale behandlinger, har de også visse begrænsninger. Det gælder f.eks. lysbehandling, hvor antallet af behandlinger er begrænset af den

kumulative uv-dosis, og ved kortikosteroider, hvor længerevarende behandling kan føre til atrofi i forskellige hudlag (dermis og epidermis). Derfor er der også et behov for alternative behandlingsmuligheder.

Når sygdommens udbredelse er begrænset til huden, cirkulerer patienterne mellem de forskellige topikale behandlinger. Rækkefølgen kan variere fra patient til patient, fælles gælder dog, at kortikosteroider ofte forsøges som den initiale topikale behandling. Gentagne behandlinger med samme lægemiddel er ikke usædvanligt (dette forventes også at gælde chlormethin), og i praksis vil lysbehandling kunne følges af chlormethin eller omvendt. I Danmark varetages den specialiserede behandling på Aarhus Universitetshospital og på Bispebjerg Hospital. Penslinger med kvælstof-sennepsgas tilbydes kun på Aarhus Universitetshospital, mens man på Bispebjerg Hospital har tradition for hyppigere at bruge PUVA sammenlignet med Aarhus. Derfor kan det også forekomme, at patienter modtager behandling i en anden region, hvis dette vurderes at være den bedste løsning for patienten. Brug af penslinger med kvælstof-sennepsgas vil ophøre inden for en overskuelig tid, da det ikke længere kan skaffes. Derfor betragtes det ikke som standardbehandling.

Normalt fortsætter brugen af forskellige topikale behandlinger, indtil der ikke længere opleves en tilstrækkelig bedring af patientens symptomer, eller de ikke længere tolereres. De anvendes derfor også ofte i kombination med systemisk medicinsk behandling.

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 få 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-hæmmere eller kemoterapi (f.eks. højdosis-methotrexat, gemcitabin eller doxorubicin).

De targeterede behandlinger omfatter brentuximab vedotin (anti-CD30), og alemtuzumab (anti-CD52) samt pembrolizumab (PD-1-hæmmer). Pathway-hæmmere omfatter histone deacetylase-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. Behandlingen med disse alternativer er derfor afhængig af individuelle ansøgninger til lægemiddelkomitéerne. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har tidligere afvist at give markedsføringstilladelse til romidepsin til denne indikation. Behandling med romidepsin er derfor ligesom pembrolizumab og alemtuzumab uden for godkendt indikation (off-label).

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

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.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har chlormethin sammenlignet med topikale kortikosteroider, smalspektret UVB og PUVA for voksne patienter med tidlige stadier af MF (I-IIA), som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling?

Population

Voksne patienter med tidlige stadier af MF (I-IIA), som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling.

Intervention

Chlormethin-gel 0,02 % appliceret én gang dagligt.

Komparator

Topikale kortikosteroider. Initialt appliceret én gang dagligt indtil overbevisende bedring, hvorefter behandlingen vedligeholdes ved applikation to gange om ugen.

Smalspektret UVB. Behandlingen gives typisk 3 gange ugentligt til effekt. Ofte gives der ca. 20-30 behandlinger pr. lyskur. UVB kan evt. anvendes som vedligeholdelsesbehandling med 1-2 behandlinger pr. uge over en længerevarende periode. For at undgå at inducere hudkræft stiles der mod maksimalt 250 behandlinger på en livstid.

8-methoxypsoralen + UV-A (PUVA). 8-methoxypsoralen doseres efter vægt: 40-49 kg: 20 mg; 50-69 kg: 30 mg; ≥ 70 kg: 40 mg. PUVA gives højst tre gange ugentligt. Typisk gives 20-30 behandlinger pr. behandlingskur. Behandlingen seponeres, når huden er afglattet. For at undgå at inducere hudkræft stiles der mod maksimalt 200 behandlinger på en livstid.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har chlormethin sammenlignet med topikale kortikosteroider, smalspektret UVB og PUVA for voksne MF-patienter (stadie IIB-IV) eller voksne MF-patienter (uafhængigt af stadie) med patches eller plaques i hoved-/halsregionen eller på kønsdelene, som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling?

Population

Voksne MF-patienter (stadie IIB-IV) eller voksne MF-patienter (uafhængigt af stadie) med patches eller plaques i hoved-/hals regionen eller på kønsdelene, som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling.

Intervention

Chlormethin-gel 0,02 % appliceret én gang dagligt eventuelt i kombination underliggende systemisk behandling.

Komparator

Topikale kortikosteroider. Initialt appliceret én gang dagligt indtil overbevisende bedring, hvorefter behandlingen vedligeholdes ved applikation to gange om ugen.

Smalspektret UVB. Behandlingen gives typisk tre gange ugentligt til effekt. Ofte gives der ca. 20-30 behandlinger pr. lyskur. UVB kan evt. anvendes som vedligeholdelsesbehandling med 1-2 behandlinger pr. uge over en længerevarende periode. For at undgå at inducere hudkræft stiles der mod maksimalt 250 behandlinger på en livstid.

8-methoxypsoralen + UV-A (PUVA). 8-methoxypsoralen doseres efter vægt: 40-49 kg: 20 mg; 50-69 kg: 30 mg; ≥ 70 kg: 40 mg. PUVA gives højst tre gange ugentligt. Typisk gives 20-30 behandlinger pr. behandlingskur. Behandlingen seponeres, når huden er afglattet. For at undgå at inducere hudkræft stiles der mod maksimalt 200 behandlinger på en livstid.

De valgte komparatorer gives eventuelt i kombination underliggende systemisk behandling.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.3 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
Reduktion af hudsymptomer	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel med respons (CR+PR) på mSWAT	15 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid Skindex-29 total score - fra baseline til endt opfølgning	10 point
			Andel patienter som opnår en 10-points reduktion i Skindex-29 total-score	<i>Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel. Denne måleenhed anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel.</i>
Varighed af respons	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median varighed af respons	4 måneder
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med uønskede hændelser grad 3-4	1 %-point
			Andel af patienter der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE'er)	1 %-point

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

3.3.1 Kritiske effektmål

Reduktion af hudsymptomer

Der findes flere validerede og internationalt anerkendte instrumenter til at vurdere behandlingseffekt på patienternes hudsymptomer. Både *Composite Assessment og Index Lesion Severity (CAILS)* og det modificerede *Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT)* anbefales som relevante effektmål i kliniske

studier herunder i retningslinjerne: *International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)*, *US Cutaneous Lymphoma Consortium* og *EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Consensus* [6].

CAILS indeholder vurdering af udvalgte hudsymptomer som rødme (erytem), afskalning, plaquehøjde og hypopigmentering eller hyperpigmentering. Her udvælges op til 5 repræsentative indekslæsioner, som danner grundlag for effektvurderingen. De udvalgte læsioner vurderes løbende og respons opgøres i forhold til patientens tilstand ved baseline. CAILS egner sig godt til behandlinger som er målrettet mod visse, men ikke alle læsioner, eller hvor man ønsker at overvåge effekten af behandling til kun én type læsion.

MSWAT baserer sig i højere grad på en helhedsvurdering af hudtumorbyrden hos patienter med MF. Det anbefales og anvendes i vid udstrækning i kliniske studier. MSWAT måler det procentvise samlede overfladeareal (*total body-surface area*) med involvering for hhv. patches, plaques og tumorer. Tolv kropsområder vurderes, og overfladeareal for hver læsionstype multipliceres med et tal (patch = 1, plaque = 2; tumor = 4) og summeres for at bestemme den totale mSWAT-score. Et komplet respons (CR) kræver totalt fravær af hudlæsioner (100 % reduktion). Partiel respons (PR) kræver ≥ 50 % reduktion i mSWAT-score uden nyopståede tumorer sammenlignet med baseline. CR/PR bekræftes ved gentagen vurdering efter ≥ 4 uger. Stabil sygdom bliver defineret som mindre end 50 % reduktion til mindre end 25 % stigning i mSWAT-score uden nyopståede tumorer sammenlignet med baseline. Progressiv sygdom (PD) defineres som ≥ 25 % stigning i mSWAT-score fra baseline, herunder tab af respons hos patienter med CR eller PR.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som responsrate defineret som andelen af patienter med CR eller PR på MSWAT, også kaldet den samlede responsrate. MSWAT er valgt ud fra fagudvalgets direkte kendskab til dette instrument i forhold til CAILS. Som nævnt tidligere er responsraterne på de eksisterende behandlinger (kortikosteroider, UVB og PUVA) ofte gode i de tidlige stadier. I tidlige studier ligger den samlede responsrate mellem ca. 50-90 % [7-9]. Det er dog væsentligt at bemærke, at flere af de tidligere studier har anvendt mindre stringente kriterier for vurdering af respons. Derfor er det også fagudvalgets erfaring, at den samlede responsrate i dansk klinisk praksis i gennemsnit ligger på ca. 60 %. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes på denne baggrund til 15 %-point.

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 chlormethin 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 dermatologisk specifik 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 [10]. 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 for de enkelte domæner (hudrelaterede, emotionelle og funktionelle symptomer). Her viser et studie, at en 10-pointsreduktion i totalscore svarer til en ændring fra svær til moderat påvirkning og tilsvarende fra moderat til mild påvirkning [11]. På denne baggrund har fagudvalget valgt 10 point som den mindste klinisk relevante forskel. Som supplement til den gennemsnitlige ændring i totalscore ønsker fagudvalget en opgørelse af effekten på de enkelte domæner med henblik på en kvalitativ vurdering af effekten på livskvalitet.

For at kunne vurdere den relative effektforskel ønsker fagudvalget en opgørelse af forskellen i andel patienter, som opnår en 10-pointsreduktion i Skindex-29 totalscore.

3.3.2 Vigtige effektmål

Varighed af respons

Varighed af respons defineres som tiden fra første bekræftet respons (CR eller PR ved mSWAT) til første evaluering, hvor responset ikke længere er til stede (PD er blevet dokumenteret). Dette er en vigtig parameter, da responsvarigheden er et udtryk for sygdomskontrol hos patienterne. Tiden til tilbagefald er meget varierende og vil dels afhænge af, hvilken behandling som gives, og om der gives vedligeholdelsesbehandling, efter der er induceret et respons. Baseret på tidligere studier anslås varighed af respons ved de topikale behandlinger at ligge mellem 6-32 måneder [12,13]. Dansk klinisk erfaring tilsiger, at responsvarigheden ligger i den lave ende af dette interval, da responsvurderingen i studierne, som omtalt tidligere, i mange tilfælde er baseret mindre stringente responskriterier. Derfor fastsættes den mindste klinisk relevante forskel til 4 måneder i den mediane varighed af respons.

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. Eventuelle bivirkninger skal tolereres over en lang periode. Ifølge fagudvalgets erfaring er frekvensen af uønskede hændelser grad 3-4 lav med de nuværende topikale behandlinger (ca. 1 %). Fagudvalget betragter en forskel på 1 %-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 at give betydelig alvorlig toksicitet. Ifølge fagudvalgets erfaring ses sjældent alvorlige uønskede hændelser med de nuværende topikale behandlinger (ca. 1 %). Fagudvalget betragter en forskel på 1 %-point mellem patientgrupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere studier, hvor chlormethin er sammenlignet direkte med en eller flere af de valgte komparatorer.

Medicinrådet har ikke fundet studier, der indeholder en direkte sammenligning. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere EMAs European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng til PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced:>

#	Søgetermer	Kommentarer	
1	Lymphoma, T-Cell, Cutaneous[majr]	Termer for indikation	
2	(MF-type[tiab] and CTCL[ti]) OR (cutaneous[ti] AND t-Cell[ti] AND lymphom*[ti]) OR (mycosis[ti] AND fungoides[ti])		
3	#1 OR #2		
4	Mechlorethamine[mh]	Termer for intervention og komparator	
5	mechlorethamin*[tiab] OR chlormethin*[tiab] OR Ledaga[tiab] OR Nitrogen mustard[tiab] OR Chlorethazin*[tiab] OR Mustine[tiab]		
6	(Administration, Cutaneous[mh] OR Administration, Topical[mh]) AND (Adrenal Cortex Hormones[mh] OR Steroids[mh])		
7	corticosteroid*[tiab] OR hydrocortison*[tiab] OR cobadex[tiab] OR dioderm[tiab] OR efcortelan[tiab] OR hydrocortisyl[tiab] OR mildison[tiab] OR alphaderm[tiab] OR calmurid[tiab] OR locoid[tiab] OR alclometason*[tiab] OR modrasone[tiab] OR beclomethason*[tiab] OR beclometason*[tiab] OR propaderm[tiab] OR betamethason*[tiab] OR betacap[tiab] OR betnovate[tiab] OR diprosone[tiab] OR diprosalic[tiab] OR bettamousse[tiab] OR clobetasol*[tiab] OR dermovate[tiab] OR clobetason*[tiab] OR eumovate[tiab] OR trimovate[tiab] OR desoxymethason*[tiab] OR desoximetason*[tiab] OR stiedex[tiab] OR diflucortolon*[tiab] OR nerison*[tiab] OR fluocinolon*[tiab] OR synalar[tiab] OR fluocinonid*[tiab] OR metosyn[tiab] OR fluocortolon*[tiab] OR ultralanum[tiab] OR flurandrenolon*[tiab] OR fludroxycortid*[tiab] OR haelan[tiab] OR fluticason*[tiab] OR cutivate[tiab] OR halcinonid*[tiab] OR halciderm[tiab] OR mometason*[tiab] OR elocon[tiab] OR triamcinolon*[tiab] OR adcortyl[tiab] OR aureocort[tiab] OR tri-adcortyl[tiab]		
8	Ultraviolet Therapy[majr]		
9	PUVA[tiab] OR ultraviolet[tiab] OR (psoralen[tiab] AND (UVA[tiab] OR ultraviolet-A[tiab])) OR UVB[tiab]		
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9		
11	#3 AND #10		Kombination af indikation, intervention og komparator
12	Animals[mh] NOT Humans [mh]		Eksklusion af ikke relevante studier og publikationstyper
13	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti]		
14	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti] OR review[ti]		
15	#12 OR #13 OR #14		
16	#11 NOT #15	Endelig søgning	

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	[mh "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"]	Termer for indikation
2	("mycosis fungoides" or "cutaneous T cell lymphoma"):kw	
3	MF-type:ti,ab and CTCL:ti	
4	(cutaneous near "t cell" near lymphom*):ti OR (mycosis near fungoides):ti	
5	#1 or #2 or #3 or #4	Termer for intervention og komparator
6	(mechlorethamine or chlormethine):kw	
7	(mechlorethamin* or chlormethin* or "nitrogen mustard" or chlorethazin* or Mustine):ti,ab	
8	[mh "Adrenal Cortex Hormones"]	
9	[mh Steroids]	
10	glucocorticoid:kw	
11	(corticosteroid* or hydrocortison* or cobadex or dioderm or efcortelan or hydrocortisyl or mildison or alphaderm or calmurid or locoid or alclometason or modrasone or beclomethason* or beclometason* or propaderm or betamethason* or betametason* or betacap or betnovate or diprosone or diprosalic or bettamousse or clobetasol* or dermovate or clobetason* or eumovate or trimovate or desoxymethason* or desoximetason* or stiedex or diflucortolon* or nerison* or fluocinolon* or synalar or fluocinonid* or metosyn or fluocortolon* or ultralanum or flurandrenolon* or fludroxycortid* or haelan or fluticason* or cutivate or	

	halcinonid* or halciderm or mometason* or elocon or triamcinolon* or adcortyl or aureocort or tri-adcortyl):ti,ab,kw	
12	("ultraviolet therapy" or "ultraviolet phototherapy" or puva or "puva therapy"):kw	
13	(PUVA or ultraviolet or (psoralen AND (UVA or "ultraviolet A")) OR UVB):ti,ab	
14	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	
15	#5 and #14	Kombination af indikation, intervention og komparator
16	("conference abstract" or review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
17	NCT*:au	
18	("clinicaltrial gov" or trialsearch):so	
19	(meeting or abstract or review):ti	
20	#16 or #17 or #18 or #19	
21	#15 not #20	Endelig søgning (begræns til Trials)

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.
- 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 estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Redegør for studierne 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 sensitivitetanalyse 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 studierne 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 studierne 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 studierne 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 Behandlingsvarighed

Fagudvalget ønsker, at ansøger fremsender information om den forventede behandlingsvarighed med chlormethin.

7.2 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. 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.
2. 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.
3. 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.
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*. 2011;118(15):4024–35.
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*. 2018;29:iv30–40.
6. 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 E. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598–607.
7. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):27–58.
8. Phan K, Ramachandran V, Fassih H, Sebaratnam DF. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen–UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatology*. 2019;155(3):335.
9. Tarabdkar ES, Shinohara MM. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2019;9.
10. 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.
11. 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.
12. Lovgren M-L, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chinese Clin Oncol*. 2019;8(1):7–7.
13. Nikolaou V, Sachlas A, Papadavid E, Economidi A, Karambidou K, Marinou L, et al. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(5):307–13.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

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, ph.d.	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	5. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	4. november 2020	Præcisering af populationerne i de to kliniske spørgsmål.