Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af mogamulizumab til behandling af mycosis fungoides og Sézarys syndrom

Voksne patienter som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling



Version 2.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	28. oktober 2026
Ikrafttrædelsesdato	28. oktober 2026
Dokumentnummer	260098
Versionsnummer	2.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Mogamulizumab (Poteligeo)
Indikation	Mogamulizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der har fået mindst én tidligere systemisk behandling
Lægemiddelfirma	Kyowa Kirin
ATC-kode	L01FX09

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	10. april 2025
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	13. november 2025
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	8. juli 2026
Rådets anbefaling	28. oktober 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	32 uger og 2 dage (162 arbejdsdage) Der var clock-stop i sagen den 13. februar – 27. marts 2026, da ansøgningen ikke var fyldestgørende. Der var yderligere clock-stop i sagen den 6. august – 10. oktober 2026, da virksomheden ønskede længere tid til prisforhandling.
Fagudvalg	Fagudvalget vedr. lymfekræft (lymfomer)

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet mogamulizumab (Poteligeo) til behandling af voksne patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Kyowa Kirin.

Mycosis fungoides (MF) og Sézarys syndrom (SS)

Kutane T-celle lymfomer (CTCL) er en betegnelse for en gruppe non-Hodgkin lymfomer, hvor der ses abnorm klonal proliferation af modne T-celler, som infiltrerer huden. Imidlertid kan CTCL også afficere blod, lymfeknuder samt indre organer, og graden af involvering af forskellige anatomiske lokalisationer (hud, blod, lymfe og indre organer) er afgørende for patienternes prognose og anvendes derfor i stadieinddelingen af sygdommen. Omkring 2/3 af CTLC klassificeres som enten mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der begge betragtes som alvorlige maligne hæmatologiske lidelser. Adskillelsen mellem MF og SS er ikke klar, og mange studier har kategoriseret SS som avanceret MF.

Prognosen ved MF og SS afhænger af sygdomsstadium på diagnosetidspunktet. Avancerede sygdomsstadier (IIB og højere) har betydeligt dårligere prognose end tidligere sygdomsstadier (IA–IIA). Median samlet overlevelse (OS) er ved stadium IIB opgjort til 4,7 år. Ved stadium IVB er median OS 1,4 år. For SS er median OS 3,1 år [1].

CTCL medfører en væsentlig fysisk og psykisk byrde for patienterne, bl.a. på grund af udtalt hudkløe og kosmetisk skæmmende hudforandringer, hvilket kan forringe patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL).

Medicinrådet vurderer, at ca. 6 patienter årligt vil være kandidater til behandling med mogamulizumab.

Mogamulizumab

Mogamulizumab (Poteligeo) er et monoklonalt antistof, der binder selektivt til CCR4, en receptor, som er involveret i migration af lymfocytter til blandt andet huden. Bindingen medfører depletering af CCR4-udtrykkende celler. CCR4 findes på overfladen af visse T-celle-maligniteter, herunder MF og SS, hvor ekspressionen er hyppigt forekommende.

Mogamulizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med MF eller SS, der har fået mindst én tidligere systemisk behandling.

Den anbefalede dosis er 1 mg/kg mogamulizumab, der administreres som en intravenøs infusion. Administration foregår 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 efterfølgende 28-dages cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark
Der er ingen standardbehandling, og behandlingen afhænger af sygdomsstadium, komorbiditet, tidligere behandlingsregimer og patientpræferencer. Bortset fra allogen stamcelletransplantation (aSCT) er alle tilgængelige behandlinger ikke-kurative.

Behandling af tidlige stadier MF (IA-IIA) er typisk lokalbehandling inklusiv topikal kortikosteroidbehandling, chloromethine og fototerapi (smalspekteret UVB eller PUVA).

For avancerede stadier af MF (IIB-IV) og SS består førstelinjebehandling typisk af systemisk behandling (interferon-α, retinoider (acitretin eller bexaroten) eller lavdosis methothrexat) ofte i kombination med lokalbehandling. Radioterapi og total hud-elektronstråleterapi (TSEBT) kan anvendes for at opnå tumorkontrol, og allogen stamcelletransplantation kan overvejes med kurativt sigte.

For patienter, som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling, består den efterfølgende behandling typisk af andre systemiske behandlinger, inklusiv retinoider (bexaroten, acitretin, isotretinoin eller alitretinoin), kemoterapi (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon, gemcitabin, lav- og højdosis methotrexat, etoposid, chlorambucil, chlormethin, eller carmustin), interferon (alpha eller pegyleret), ekstrakorporal fotoferese eller immunoterapi (brentuximab vedotin, alemtuzumab eller pembrolizumab, af hvilke dog kun brentuximab vedotin er godkendt af EMA til behandling af kutant T-celle-lymfom, men ikke anbefalet af Medicinrådet). Patienter kan evt. fortsætte lokalbehandling (PUVA, lokal radioterapi eller TSEBT).

aSCT tilbydes kun til et fåtal af patienter med MF og SS. Det drejer sig typisk om yngre patienter i god almen tilstand eller patienter med særligt aggressiv sygdom.

Effekt og sikkerhed
Medicinrådets vurdering af mogamulizumab til andenlinjebehandling af CTCL er baseret på en sammenligning fra MAVORIC-studiet af mogamulizumab med vorinostat til patienter som tidligere har modtaget mindst én systemisk behandling. Vorinostat er ikke godkendt af EMA og dermed ikke en del af standardbehandlingen for CTLC i Danmark. Derfor har ansøger anvendt danske registerdata til at definere en dansk behandlingsstandard og har foretaget en uforankret indirekte sammenligning mellem mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet og en population af patienter fra danske registerdata (DK SoC).

MAVORIC
I MAVORIC-studiet resulterede behandling med mogamulizumab i en statistisk signifikant forbedring af investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (PFS), som var det primære endepunkt. Median PFS i mogamulizumab-armen var 7,7 måneder (95 % CI: 5,67–10,33) vs. 3,1 måneder (95 % CI: 2,87–4,07) i vorinostat-armen, HR 0,53 (95 % CI: 0,41–0,69). Specifikt for SS medførte mogamulizumab en median PFS på 13,3 vs. 3,13 måneder sammenlignet med vorinostat, HR 0,32 (95 % CI: 0,21–0,49)).

I forhold til OS var der ingen statistisk signifikant forskel på de to behandlingsarme i MAVORIC-studiet. Ved det seneste data cut-off den 2. marts 2019 var median OS [redacted]

måneder i mogamulizumab-armen og [redacted] måneder i vorinostat-armen, HR [redacted]

Median tid til næste behandling eller død (NTFS) var længere i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen i MAVORIC-studiet ([redacted]).

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser ved behandling med mogamulizumab i MAVORIC-studiet var infusionsrelaterede reaktioner, hududslæt, diarré og træthed. Infusionsrelaterede reaktioner og hududslæt var overvejende milde og opstod typisk tidligt i behandlingsforløbet.

I forhold til helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) sås overordnet nummerisk højere scorer målt på EQ-5D-3L indeksscore og EQ-VAS i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen i løbet af behandlingsperioden i MAVORIC-studiet. Dog var der betydelig variation over tid og konfidensintervallerne var brede og overlappende. Målt ved *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G) var behandling med mogamulizumab forbundet med et bedre fysisk velbefindende sammenlignet med vorinostat, og forskellen var statistisk signifikant på de fleste tidspunkter under behandlingen.

Medicinrådet vurderer, at de patientrapporterede spørgeskemaer ItchyQoL og Skindex-29, som anvendes til at måle, hvordan hudsymptomer påvirker HRQoL, er særligt relevante for patienter med MF og SS, idet pruritus (kløe) er et centralt symptom ved disse sygdomme. Medicinrådet vurderer imidlertid, at MAVORIC-studiet ikke demonstrererede overbevisende forskelle i ItchyQoL og Skindex-29-scorer mellem mogamulizumab og vorinostat-armen, men resultaterne er behæftet med usikkerhed, bla. på grund af få måletidspunkter.

Medicinrådet vurderer, at mogamulizumab i nogle tilfælde kan have en lindrende effekt på hudkløe, hvilket forventes potentielt at kunne have en positiv indvirken på HRQoL, selvom dette ikke er tydeligt afspejlet i resultaterne fra MAVORIC-studiet.

Danske registerdata
I alt blev [redacted] patienter med en MF- eller SS-diagnose identificeret via det danske landspatientregister og det danske patologiregister. Patienterne skulle have modtaget mindst én tidligere systemisk standardbehandling *efter* en histologisk bekræftet MF- eller SS-diagnose. Patienterne havde en medianalder på [redacted] år, [redacted] % havde MF og [redacted] % havde SS. Patienterne havde mediant modtaget [redacted]) tidligere behandlinger.

Den indirekte sammenligning mellem mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet og DK SoC indikerer ifølge ansøger, at patienter behandlet med mogamulizumab har en statistisk signifikant forbedret OS sammenlignet med DK SoC: Median OS for mogamulizumab før vægtning: [redacted] vs. [redacted] for DK SoC, HR [redacted]. Median for mogamulizumab efter vægtning: [redacted] vs. [redacted] for DK SoC, HR [redacted]

Medicinrådet vurderer imidlertid, at den indirekte sammenligning af OS mellem mogamulizumab-armen fra MAVORIC-studiet og DK SoC er forbundet med væsentlig usikkerhed. Den anvendte *inverse probability of treatment weighting* (IPTW)-vægtning justerer således for forskelle i udvalgte baselinekarakteristika (alder, køn, sygdomstype og antal tidligere systemiske behandlinger), men vurderes ikke at være tilstrækkelig til at sikre sammenlignelighed mellem populationerne. Dette skyldes, at centrale prognostiske faktorer, herunder sygdomsstadium og *performance status* (PS), ikke kendes i registerdata, hvilket medfører risiko for bias. Derudover omfatter DK SoC patienter behandlet over en længere periode, herunder patienter tilbage fra 1995, hvilket øger risikoen for systematiske forskelle i både patientkarakteristika og behandlingspraksis sammenlignet med MAVORIC-populationen.

Der foreligger ingen sammenligninger mellem bivirkningsprofiler for mogamulizumab og de behandlinger, som indgår i DK SoC. Bivirkningsprofiler for sidstnævnte afspejler i øvrigt, at der ikke findes en standardbehandling og de behandlinger, som anvendes i dansk klinisk praksis, derfor udgøres af en lang række forskellige behandlinger med forskellige virkningsmekanismer og forskellige bivirkningsprofiler. Der foreligger ligeledes ikke data, som belyser forskelle i HRQoL mellem mogamulizumab og de behandlinger, der anvendes i dansk klinisk praksis.

Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med mogamulizumab sammenlignet med DK SoC til behandling af voksne patienter med MF eller SS, der har fået mindst én tidligere systemisk behandling.

Analysen er baseret på en partitioned survival-model, hvor patientbevægelserne for mogamulizumab estimeres ved fremskrivning af IPTW-justeret OS-data og observeret NTFS- og ToT-data fra MAVORIC-studiet. Patientbevægelserne i DK SoC-armen bestemmes udfra OS-data fra danske registre. NTFS for SoC armen estimeres ved at beregne cyklus-specifikke hazard ratioer mellem de fremskrevne OS- og NTFS-kurver i mogamulizumab-armen og anvende dem på den fremskrevne OS-kurve for SoC. Tilsvarende estimeres tid på behandling (ToT) for SoC-armen ved at beregne cyklusspecifikke hazard ratioer mellem de fremskrevne NTFS- og ToT-kurver fra mogamulizumab-armen og anvende dem på den afledte NTFS-kurve for SoC. Medicinrådet vurderer, at denne tilgang er den mest hensigtsmæssige på baggrund af det tilgængelige datagrundlag, men bemærker, at tilgangen er forbundet med væsentlig usikkerhed, datagrundlaget bygger på en uforankret indirekte sammenligning mellem to populationer, hvor sammenligneligheden ikke kan vurderes tilstrækkeligt. Dertil kommer, at der for komparatorarmen kun foreligger OS-data. De øvrige modelinput for DK SoC-armen er enten baseret på data fra mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet eller på en række antagelser, som ikke alle vurderes at være plausible. Samlet set vanskeliggør dette vurderingen af den mest plausible ekstrapolationsmodel til fremskrivning af forløbene for mogamulizumab og DK SoC.

Helbredsrelateret livskvalitet er baseret på EQ-5D-5L-data fra mogamulizumab armen i MAVORIC-studiet vægtet med danske præferencevægte. Der er anvendt stadiespecifikke nytteværdier, som antages ens for behandlingsarmene.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem mogamulizumab og SoC er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,43 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlig usikkerhed, som primært knyttes til det kliniske datagrundlag. Usikkerheden vedrører især den uforankrede IPTW-analyse, som er baseret på MAVORIC-populationen, der ikke vurderes at være sammenlignelig med DK SoC-populationen.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske, diskonterede tal

	Mogamulizumab	DK SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	5,67	3,71	1,96
Totale QALY	4,06	2,63	1,43

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 581.226 DKK** **Beregnet med SAIP:** [redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 793.478 DKK** **Beregnet med SAIP:** [redacted]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer at anvendelse af mogamulizumab vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,5 mio. DKK i år 5.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund 14
1.1 Om vurderingen 14
1.2 Mycosis fungoides (MF) og Sézarys syndrom (SS) 14
1.3 Mogamulizumab 16
1.4 Nuværende behandling 17

2. Sundhedsøkonomisk model 18
2.1 Analysetype 18
2.2 Grundantagelser 18
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser 18
2.4 Modeltype og modelstruktur 19

3. Effekt og sikkerhed 22
3.1 Litteratursøgning 22
3.1 Kliniske studier 23
3.1.1 MAVORIC 24
3.2 Population, intervention, komparator og effektmål 25
3.2.1 Population 27
3.2.2 Intervention 31
3.2.3 Komparatorer 31
3.2.4 Effektmål 32
3.3 Sammenligning af effekt 32
3.3.1 Analysemetode 32
3.3.2 Oversigt over effektestimater 33
3.3.3 Progressionsfri overlevelse (PFS) i MAVORIC 33
3.3.4 Samlet overlevelse (OS) i MAVORIC 35
3.3.5 Indirekte sammenligning af samlet overlevelse (OS) i mogamulizumab-armen fra MAVORIC og DK SoC-populationen 36
3.3.6 Tid til næste behandling (TTNT) og tid til næste behandling eller død (NTFS) 43
3.4 Sammenligning af sikkerhed 46
3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 49

4. Fremskrivning af patientbevægelser 50
4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller 50
4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed 50
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser 53

5. Helbredsrelateret livskvalitet 56
5.1 Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) 56
5.1.1 EQ -5D-3L og EQ-VAS 57
5.1.2 Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) 61
5.1.3 Skindex-29 og Pruritus ItchyQoL 62

5.1.4 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet 64
5.2 Nytteværdier 65
5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier 65
5.2.2 Beregning af nytteværdier 65
5.2.3 Resultater for nytteværdier 66
5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier 66

6. Omkostninger 67
6.1 Lægemiddelomkostninger 67
6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger 69
6.2 Hospitalsomkostninger 70
6.2.1 Administrationsomkostninger 70
6.2.2 Behandlingsmonitorering 71
6.2.3 Uønskede hændelser 72
6.3 Patientomkostninger 74

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse 76

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse 77
8.1 Resultat af Medicinrådets analyse 77
8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser 78

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse 80

10. Budgetkonsekvenser 81
10.1 Estimat af patientantal og patientoptag 81
10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen 81

11. Referencer 83

12. Sammensætning af fagudvalg 85

13. Versionslog 86

14. Bilag 87
14.1 Oversigt over nuværende behandlingsmuligheder i Danmark 87
14.2 Test for proportionale hazards 100
14.2.1 Samlet overlevelse 100
14.3 Fremskrivning af patientbevægelser 101
14.3.1 Følsomhedsanalyse af fremskrivningen af behandlingsvarighed 101
14.4 Udvidet beskrivelse af inkluderede instrumenter til at måle helbredsrelateret livskvalitet 101
14.4.1 EQ-5D-3L 101
14.5 Resultater for HRQoL 102

14.5.1 Resultater for FACT-G domæner 102
14.5.2 Resultater for ItchyQoL domæner 103
14.5.3 Resultater for Skindex domæner 103

Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarhed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 85.

Begreber og forkortelser

aSCT	Allogen stamcelletransplantation
AE:	Uønsket hændelse (*adverse event*)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
CTCAE:	*Common Terminology for Adverse Events*
CTCL:	Kutant T-celle lymfom
DK Soc:	Dansk standardbehandling iflg. danske registerdata
DNPR:	Landspatientregisteret *(Danish National Patient Register)*
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*
EORTC:	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EPAR:	*European Public Assessment Report*
FACT-G:	*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (*Health-Related Quality of Life*)
ICER:	*Incremental Cost Effectiveness Ratio*
IPTW:	*Inverse Probability of Treatment Weighting*
ITT:	*Intention-to-treat*
MF:	Mycosis fungoides
NTFS:	Tid til næste behandling eller død (*Next-trestment-free-survival)*
OR:	Odds ratio
OS:	Samlet overlevelse (*Overall Survival*)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (*Progression Free Survival*)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PP:	*Per protocol*

PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
PUVA:	Psoralen plus ultraviolet-A radiation
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event*)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	*Standardized Mean Difference*
SS:	Sézarys syndrom
TNMB:	*Tumour-node-metastasis-blood*
ToT:	tid på behandling (*Time on Treatment*)
TSEBT:	*Total skin electron beam therapy*
TTF:	Tid til behandlingssvigt (*Time-to-treatment failure)*
TTNT:	Tid til næste behandling *(Time-to-next treatment*)

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet mogamulizumab til behandling af voksne patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Kyowa Kirin.

Kyowa Kirin fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22. november 2018.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedr. lymfekræft (lymfomer) og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Mycosis fungoides (MF) og Sézarys syndrom (SS)

Kutane T-celle lymfomer (CTCL) er en betegnelse for en gruppe non-Hodgkin lymfomer, hvor en unormal vækst af T-celler, som stammer fra én oprindelig celle (klonal proliferation), infiltrerer huden [2]. Imidlertid kan CTCL også afficere blod, lymfeknuder samt indre organer, og graden af involvering af forskellige anatomiske lokalisationer (hud, blod, lymfe og indre organer) er afgørende for patienternes prognose og anvendes derfor i stadieinddelingen af sygdommen. Omkring 2/3 af CTLC klassificeres som enten mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der begge betragtes som alvorlige maligne hæmatologiske lidelser [3].

MF, som udgør 40-60% af alle CTCL-tilfælde, har et indolent (langsomt fremadskridende) forløb og viser sig som skællende, erytematøse og kløende hudforandringer, som ofte ledsages af atrofi (udtynding) af epidermis [4]. På grund af den varierende præsentation er sygdommen i tidlige stadier vanskelig at adskille klinisk og patologisk fra andre inflammatoriske, infektiøse og maligne hudsygdomme. Den endelige diagnose er således vanskelig at stille i de tidlige stadier og forsinkes ofte adskillige år. Diagnosen stilles på baggrund af klinik og histopatologiske kendetegn (i biopsier fra relevante hudelementer), men molekylære analyser til påvisning af klonale T-celle-receptor-gen-omlejringer kan bekræfte diagnosen. Avancerede stadier af MF er karakteriseret ved ekstrakutan sygdom med involvering af blod, lymfeknuder eller indre organer. I de sjældne tilfælde, hvor indre organer involveres, er sygdommen som regel dødelig [3].

SS er en sjælden og mere aggressiv form for CTCL karakteriseret ved tilstedeværelse af maligne lymfocytter kaldet 'Sézary celler' i perifert blod (> 1000/µL), samt erythrodermi (udbredt rødme af huden) og lymfadenopati (forstørrede lymfeknuder) grundet maligne T-celler i blodet og lymfadenopati. Påvisning af Sézary celler i perifert blod er imidlertid

ikke specifikt for SS, hvorfor påvisning af relaterede klonale T-celler (Sézary celler) fra hud og lymfeknuder anvendes til at bekræfte diagnosen [3].

Adskillelsen mellem MF og SS er ikke klar, og mange studier har kategoriseret SS som avanceret MF [5].

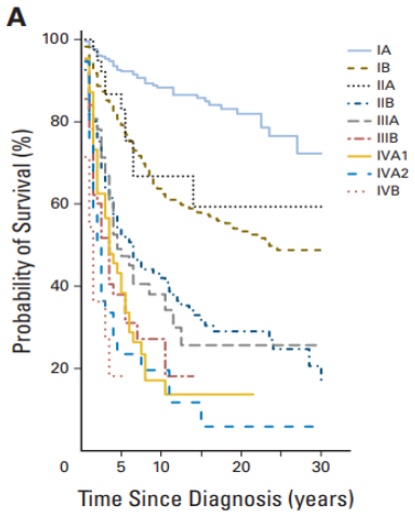
MF og SS stadieinddeles iht. *tumour-node-metastasis-blood* (TNMB) klassifikationssystemet og iht. klassifikation foreslået af *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), som tager højde for involvering af alle fire relevante anatomiske lokalisationer (hud, blod, lymfeknuder og indre organer) [6]. Sidstnævnte inddeler sygdommen i ni stadier (stadium IA–IVB), og avanceret sygdom defineres som ≥ stadium IIB, hvorfor alle SS-patienter (stadium IVA1-IVB) pr. definition har avanceret sygdom [6]. Behandling af MF og SS afhænger af stadium, og præcis stadieinddeling (se Tabel 1) er derfor afgørende af hensyn til optimal behandling.

Tabel 1. Klinisk stadieinddeling for MF og SS iht. EORTC

Subtype		Clinical stage	Skin	Node	Visceral	Blood
Mycosis fungoides		IA	T_1	N_0	M_0	$B_{0,1}$
		IB	T_2	N_0	M_0	$B_{0,1}$
		IIA	T_{1-2}	$N_{1,2}$	M_0	$B_{0,1}$
		IIB	T_3	N_{0-2}	M_0	$B_{0,1}$
		IIIA	T_4	N_{0-2}	M_0	B_0
		IIIB	T_4	N_{0-2}	M_0	B_1
	Sézary syndrome	IVA_1	T_{1-4}	N_{0-2}	M_0	B_2
		IVA_2	T_{1-4}	N_3	M_0	B_{0-2}
		IVB	T_{1-4}	N_{0-3}	M_1	B_{0-2}

Forkortelser: B, blood; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; M, metastasis; MF, mycosis fungoides; N, node; SS, Sézary syndrome; T, tumour. Gengivet fra ansøgers materiale, baseret på Olsen et al.[6]

Prognosen ved MF og SS afhænger af sygdomsstadium på diagnosetidspunktet. Avancerede sygdomsstadier (IIB og højere) har betydeligt dårligere prognose end tidligere sygdomsstadier (IA–IIA). Median samlet overlevelse (OS) er ved stadium IIB opgjort til 4,7 år. For SS er median OS 3,1 år [1]. Ved stadium IVB er median OS 1,4 år. Prognosen ved forskellige sygdomsstadium er vist i Figur 1.



Figur 1. Prognose ved MF og SS afhængigt af stadium [1]

CTCL medfører en væsentlig fysisk og psykisk byrde for patienterne, bl.a. på grund af udtalt hudkløe og kosmetisk skæmmende hudforandringer, hvilket kan forringe patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) [7]. Pruritus (kløe) er et centralt og hyppigt forekommende symptom ved CTCL. Patientrapporterede data viser, at op mod 90 % af patienter oplever pruritus, og størstedelen (80%) er generet heraf i hverdagen [7]. Kløe forekommer på tværs af sygdomsstadier ved både MF og SS, og symptombyrden er generelt højere ved avanceret og erythroderm sygdom [8].

Ansøger vurderer, at incidensen af MF og SS i Danmark er 27 nye årlige tilfælde (24 tilfælde af MF og 3 tilfælde af SS). Af disse vurderer ansøger, at 11 patienter årligt vil være kandidater til behandling med mogamulizumab.
Medicinrådet vurderer, at det primært vil være patienter med SS og avanceret MF (≥ stadium IIB), der vil være kandidater til behandling med mogamulizumab i anden linje. Medicinrådet vurderer, at det vil være 4-6 nye patienter om året, som vil være kandidater til behandlingen (Tabel 2).

Tabel 2. Forventet antal patienter ved implementering af interventionen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter som er kandidater til behandlingen	6	6	6	6	6

1.3 Mogamulizumab

Mogamulizumab (Poteligeo) er et monoklonalt antistof, der binder selektivt til CCR4, en receptor, som er involveret i migration af lymfocytter til blandt andet huden. Bindingen medfører depletering af CCR4-udtrykkende celler. CCR4 findes på overfladen af visse cancerceller, blandt andet T-celle-maligniteter, såsom MF og SS, hvori ekspressionen af CCR4 er hyppigt forekommende [9].

Lægemiddelvirksomheden Kyowa Kirin fik markedsføringstilladelse den 22. november 2018 til følgende indikation: Poteligeo er indiceret til behandling af voksne patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der har fået mindst én tidligere systemisk behandling [9].

Den anbefalede dosis er 1 mg/kg mogamulizumab, som administreres som en intravenøs infusion i et tidsrum på mindst 60 minutter. Administration foregår 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 efterfølgende 28-dages cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [9].

Medicinrådet har tidligere vurderet mogamulizumab til behandling af voksne patienter med MF og SS i 3. linje baseret på gammel metode (simpel omkostningsanalyse). Rådet valgte den 21. juni 2021 ikke at anbefale behandlingen pga. usikkerhed om effekten [10].

1.4 Nuværende behandling

MF og SS behandles i Danmark primært af dermatologer i samarbejde med hæmatologer og onkologer og følger internationale kliniske retningslinjer fra *European Society For Medical Oncology* (ESMO) og *European Organisation of Research and Treatment of Cancer - Cutaneous Lymphoma Tumour Group* (EORTC-CLTG) [11–13]. Der er ingen standardbehandling, og behandlingen afhænger af sygdomsstadium, komorbiditet, tidligere behandlingsregimer og patientpræferencer. Bortset fra allogen stamcelletransplantation (aSCT) er alle tilgængelige behandlinger ikke-kurative. Behandlingsmålet er derfor at forsinke sygdomsprogression, forbedre livskvalitet og minimere behandlingsrelateret toksicitet. Responsrater og varigheden af respons ved systemiske behandlinger varierer betydeligt, men er generelt begrænsede. Kun en andel af patienterne opnår respons, som ofte er af begrænset varighed. Progressionsfri overlevelse (PFS) er tilsvarende kort og typisk under 6 måneder [14].

Behandling af tidlige stadier af MF (IA-IIA) er typisk lokalbehandling, dvs. behandling rettet mod hudforandringer inklusiv topikal kortikosteroidbehandling, chloromethine (topikal kemoterapi) og fototerapi (smalspekteret UVB eller PUVA). For avancerede stadier af MF (IIB-IV) og SS består førstelinjebehandling typisk af systemisk behandling (interferon-α, retinoider (acitretin eller bexaroten) eller lavdosis methothrexat) ofte i kombination med lokalbehandling. Radioterapi og total hud-eletronstråleterapi (TSEBT) kan anvendes for at opnå tumorkontrol, og aSCT kan hos udvalgte patienter i god almentilstand overvejes med kurativt sigte.

For patienter, som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling – svarende til den aktuelle indikation – består den efterfølgende behandling typisk af andre systemiske behandlinger, inklusiv retinoider (bexaroten, acitretin, isotretinoin eller alitretinoin), kemoterapi (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon, gemcitabin, lav- og højdosis methotrexat, etoposid, chlorambucil, chlormethin, eller carmustin), interferon (alpha eller pegyleret), ekstrakorporal fotoferese eller immunoterapi (brentuximab vedotin, alemtuzumab eller pembrolizumab, af hvilke dog kun brentuximab vedotin er godkendt af EMA til behandling af kutant T-celle-lymfom, men ikke anbefalet af

Medicinrådet). Patienter kan evt. fortsætte lokalbehandling (PUVA, lokal radioterapi eller TSEBT).

Efterfølgende behandlingslinjer diskuteres i multidisciplinære fora.

Tabel 38 i sektion 14.1 viser en oversigt over de nuværende behandlingsmuligheder i Danmark.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med mogamulizumab sammenlignet med DK SoC.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 63 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 30 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 1 uge. Der er ikke anvendt halv-cyklus-korrektion, da cykluslængden er tilstrækkeligt kort til, at en sådan korrektion ikke har nogen væsentlig indflydelse på analysens resultater. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrundsdødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet anvender de samme grundantagelser som ansøger. Den gennemsnitlige alder i modellen vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på patienter med MF og SS, som tidligere har modtaget én systemisk behandling. Analysen bygger på uforankret sammenligning mellem mogamulizumab fra MAVORIC-studiet og dansk standardbehandling (DK SoC) baseret på data fra danske registre. Fra MAVORIC-studiet anvendes estimater tid til næste behandling eller død (NTFS), samt samlet overlevelse (OS) og tid på behandling (ToT). Fra de danske registerdata anvendes OS.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag
Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse, men at datagrundlaget indebærer, at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er forbundet med betydelig usikkerhed, se afsnit 3.5 og afsnit 9.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger anvender en partitioned survival model til at beskrive sygdomsforløbet for patienter med MF og SS, se Figur 2.

Modellen består af syv helbredsstadier, der afspejler progression, behandlingsbehov og mortalitet:

1. **Sygdomskontrol:** Alle patienter starter i sygdomskontrolstadiet, hvor de enten modtager mogamulizumab eller dansk standardbehandling (DK SoC). Patienterne forbliver i dette stadie, så længe de ikke har behov for ny behandling. Dette bestemmes ved NTFS-data (Time to next treatment or death). Behandlingsvarighed med mogamulizumab og DK SoC i stadiet baseres på *time on treatment* (ToT) data.
    a. **Monitorering:** Ved behandlingsophør overgår patienten til monitorering inden for samme tilstand. Overgangen ud af stadiet bestemmes af NTFS-data fra MAVORIC-studiet.

2. **aSCT efter 2. linje behandling:** En andel af patienterne kan modtage allogen stamcelletransplantation (aSCT) efter 2. behandlingslinje i overensstemmelse med klinisk praksis. Efter transplantation overgår patienterne til en sygdomsfri tilstand, hvor sygdommen antages at være i remission, og tid i helbredstilstanden modelleres med langvarig potentiel kurativ effekt.
    a. **Tilbagefald efter aSCT:** Patienter, der oplever tilbagefald efter transplantation, bevæger sig til dette stadie. Patienterne kan forblive i stadiet eller overgå til stadiet Død.

3. **Efterfølgende behandling**: Når patienterne får behov for ny systemisk behandling, bevæger de sig til stadiet *Efterfølgende behandling.* Overgangen til stadiet er baseret på NTFS fra MAVORIC og klinisk praksis for efterfølgende behandlingslinjer. Herfra kan patienter bevæge sig til slutstadiet eller dø.
    a. **Slutstadiet:** Patienter, der progredierer efter efterfølgende behandlinger, indtræder i slutstadiet. Her modtager de palliativ behandling efter dansk praksis, og transitionsrater til død afspejler de høje mortalitetsrater i sen sygdomsfase. Stadiet er ikke kurativt, og dødeligheden er cyklusafhængig.

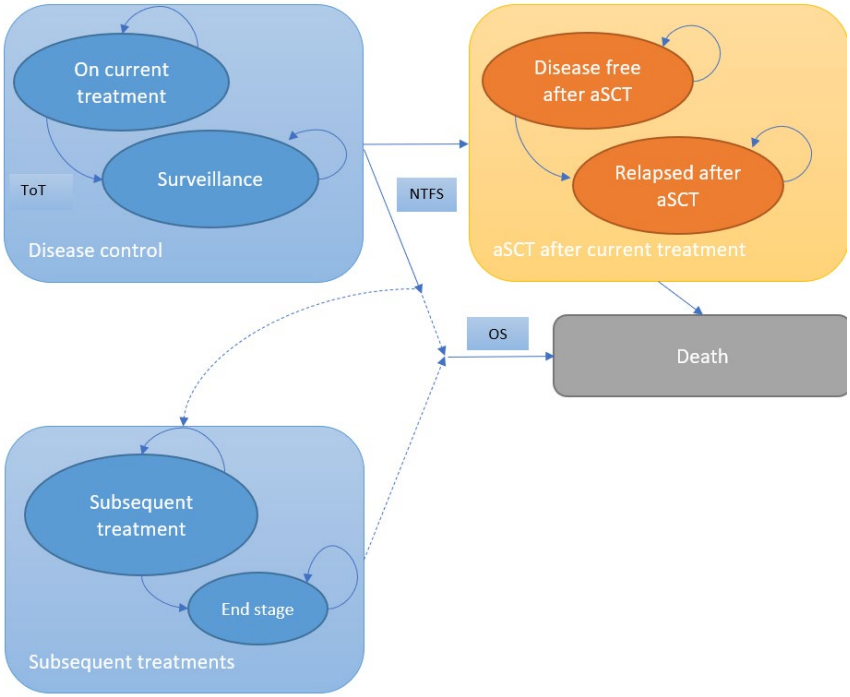
4. **Død:** Død er et absorberende stadie. Patienterne kan indtræde i stadiet død fra alle stadier.

For mogamulizumab-armen estimeres tiden i hvert helbredsstadie på baggrund af de fremskrevne ToT- og NTFS-kurver fra MAVORIC studiet, samt den justerede OS-kurver fra den uforankrede indirekte sammenligning.

Der foreligger ikke observeret NTFS-data for DK SoC-armen. Ansøger antager, at NTFS-forløbet for DK SoC-armen kan bestemmes ved at beregne cyklusspecifikke forholdet mellem de ekstrapolerede OS- og NTFS-kurver i mogamulizumab-armen og dernæst anvende disse forhold på den ekstrapolerede OS-kurve baseret på det danske registerdata. ToT for SoC estimeres tilsvarende ved at beregne cyklusspecifikke forhold mellem de ekstrapolerede NTFS- og ToT-kurver i mogamulizumab-armen og dernæst anvende disse forhold på den estimerede NTFS-kurve for DK SoC.

Fremskrivning af hhv. NTFS- og OS-data beskrives i afsnit 3.3.6 og 3.3.4, mens fremskrivning af behandlingsvarigheden beskrives i afsnit 4.1.1.

Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.



Figur 2. Ansøgers modelstruktur i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

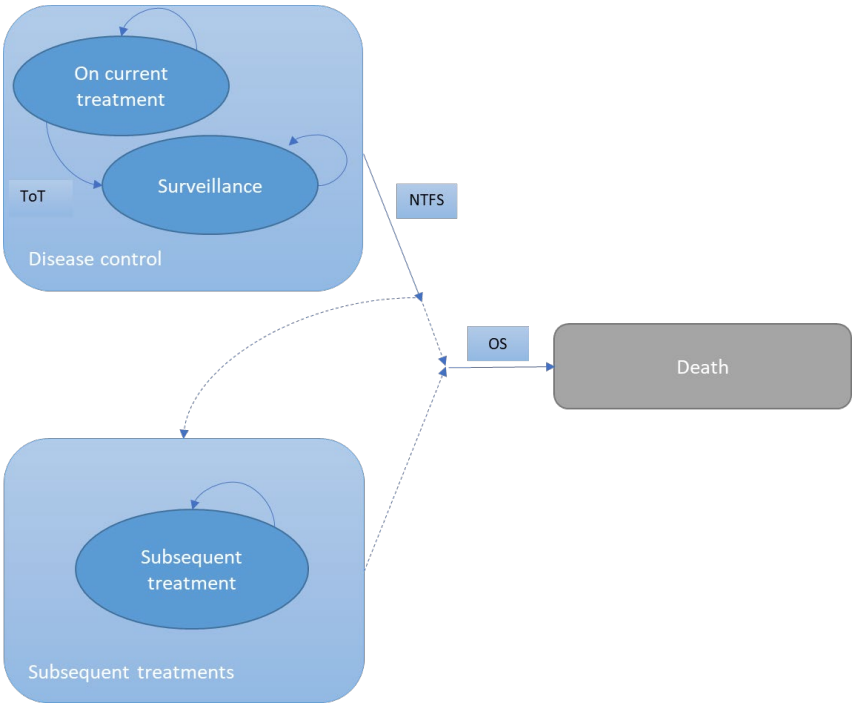
Medicinrådet vurderer overordnet, at ansøgers valg af modelstruktur afspejler patienternes sygdomsforløb, som i højere grad er defineret af behandlingsopstart og -ophør end af progression.

Det er Medicinrådets vurdering, at de patienter, der i dansk klinisk praksis vil være kandidater til behandling med Mogamulizumab, er voksne patienter med IIB til IVB histologisk bekræftet relapset eller refraktær MF or SS, og som ikke er kandidater til

aSCT. Derfor ekskluderer Medicinrådet aSCT-stadiet fra den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådet bemærker, at ansøger har inkluderet et særskilt slutstadie som en del af stadiet for efterfølgende behandling. Ansøger antager, at patienterne er i slut stadiet i seks måneder og at stadiet er forbundet med et fald i livskvalitet. Medicinrådet vurderer ikke, at der er tilstrækkelig evidens for at inkludere dette nyttefald, og ekskluderer derfor stadiet fra analysen. Da patienterne er relativt kort tid i dette stadie, er eksklusionen af mindre betydning for resultatet af analysen.

Se Figur 3 for Medicinrådets modelstruktur i den sundhedsøkonomiske analyse.



Figur 3. Medicinrådets modelstruktur i den sundhedsøkonomiske analyse

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af mogamulizumab til andenlinjebehandling af MF og SS er baseret på en sammenligning af mogamulizumab med vorinostat til patienter som tidligere har modtaget mindst én systemisk behandling fra MAVORIC-studiet.

Vorinostat er ikke godkendt af EMA og dermed ikke en del af standardbehandlingen for MF eller SS i Danmark. Derfor har ansøger anvendt danske registerdata til at definere en dansk behandlingsstandard og foretage en indirekte sammenligning mellem mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet og en population af patienter fra danske registre (DK SoC). Der foreligger kun sparsom information om patienterne fra de danske registre, og disse data er ikke publiceret.

3.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

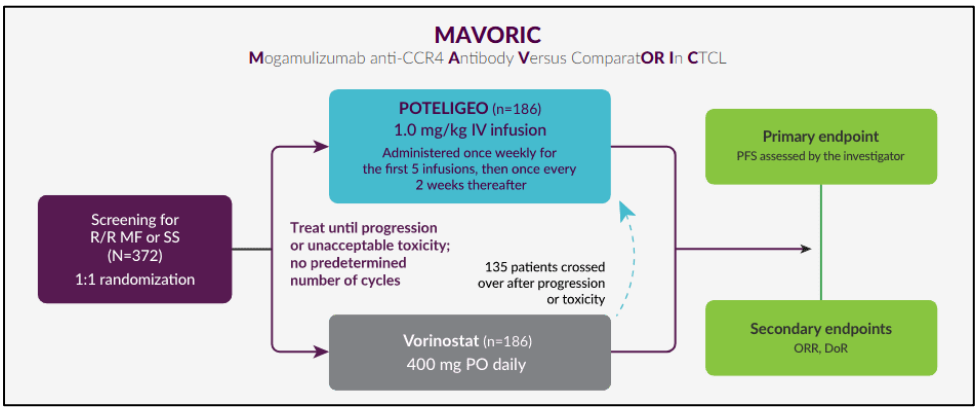
Tabel 3. Studiekarakteristika for relevante studier

Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
MAVORIC, NCT01728805 [15–17]	Open-label, multi-center, randomiseret, aktiv komparator, fase 3-studie	Voksne patienter med IB til IVB histologisk bekræftet relapset eller refraktær MF eller SS, som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling	Mogamulizumab administreret intravenøst, 1 mg/kg/uge de første 4 uger, efterfulgt af administration hver 2. uge.	Vorinostat administeret oralt, 400 mg dagligt.	**Primært endepunkt** Progressionsfri overlevelse (PFS). Median opfølgningstid (i den randomserede del af studiet): 17,0 måneder (IQR 11,6–26,9 måneder) **Sekundære** Samlet respons rate (ORR) Varighed af respons (DoR) Sikkerhed Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-3L, FACT-G, Skindex-29 og ItchyQoL) **Eksploratoriske** Samlet overlevelse (OS) Tid til behandlingssvigt (TTF)	OS, NTFS, ToT, EQ-5D-3L
DK SoC. Data fra danske registre (ikke-publicerede data)	Registerdata	Patienter med en MF- eller SS-diagnose identificeret via det danske landspatientregister (DNPR) og det danske patologiregister. Patienterne skulle have modtaget mindst én tidligere systemisk standardbehandling *efter* en histologisk bekræftet MF- eller SS-diagnose	Flere muligheder. Se Tabel 8		OS	OS

3.1.1 MAVORIC

MAVORIC-studiet var et open-label, multinationalt, randomiseret fase III-studie udført på 61 centre i USA, Europa, Japan og Australien. Studiet inkluderede 372 patienter med MF eller SS**,** som blev randomiseret 1:1 til behandling med mogamulizumab eller vorinostat (186 patienter i hver arm)**.**

Figur 4 viser MAVORIC-studiets design.



Figur 4. MAVORIC studiedesign

I MAVORIC-studiet blev mogamulizumab administreret intravenøst som 1 mg/kg/uge i den første 28-dages cyklus og på dag 1 og 15 i efterfølgende cyklusser. Vorinostat blev givet peroralt, 400 mg dagligt. Patienter med sygdomsprogression eller intolerance overfor vorinostat kunne krydse over til mogamulizumab. Behandling fortsatte indtil progression eller uacceptabel toxicitet.

Inklusionskriterier omfattede patienter med histologisk verificeret relapset eller refraktær sygdom i stadie IB–IVB, som havde modtaget mindst én tidligere systemisk behandling, og som havde ECOG performance status (PS) ≤ 1. Patienterne skulle desuden have adækvat hæmatologisk, hepatisk og renal funktion. Hovedeksklusionskriterier var: large cell transformation, tidligere behandling med mogamulizumab eller vorinostat, CNS-metastaser, aktiv autoimmun sygdom, klinisk signifikant ukontrolleret interkurrent sygdom samt tidligere allogen stamcelletransplantation (aSCT).

MAVORIC-studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression eller død uanset årsag, vurderet af investigator. Sekundære endepunkter omfattede andelen af patienter med samlet respons (*overall response rate*, ORR), varighed af respons (*duration of response*, DoR) samt patientrapporterede effektmål, herunder livskvalitet vurderet ved Skindex-29, *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) og EQ-5D-3L. Sikkerhed indgik ligeledes som et sekundært endepunkt.

Eksplorative endepunkter omfattede samlet overlevelse (*overall survival*, OS) samt yderligere analyser af respons og sygdomsforløb: Tid til behandlingssvigt (TTF) og Tid til næste behandling (TTNT).

Ved baseline havde 36 % af patienterne stadium IB til II, 12 % havde stadium III, og 51 % stadium IV sygdom. MF- og SS-diagnoser blev histologisk bekræftet (MF: 56 % vs. 53 %; SS 44% vs. 47 % i hhv. mogamulizumab- og vorinostat-armen). I både mogamulizumab og vorinostat armene havde patienterne modtaget mediant tre tidligere systemiske behandlinger. Patientkarakteristika fra MAVORIC-studiet er vist i Tabel 5.

Ud af 186 patienter randomiseret til vorinostat, krydsede 136 (73 %) over til mogamulizumab. Af disse krydsede 109 patienter (80 %) over efter sygdomsprogression og 27 patienter (20 %) pga. uacceptabel toxicitet. Median eksponering for mogamulizumab var 170 dage og 84 dage for vorinostat.

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	*Population fra MAVORIC-studiet*: Voksne patienter med IB til IVB histologisk bekræftet relapset eller refraktær MF or SS, som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling	Populationen i MAVORIC-studiet vurderes generelt at være yngre end patienter i dansk klinisk praksis og en højere andel af patienterne i studiet havde SS i forhold til tilsvarende danske patienter. Der er væsentlige forskelle mellem de behandlinger, patienterne har fået forud for inklusion i MAVORIC-studiet, og de behandlinger, som anvendes i dansk klinisk praksis.	IPTW justeret data for mogamulizumab armen fra MAVORIC studiet vs. dansk registerdata.
	Population fra danske registerdata (DK SoC):	Patientudvælgelsen fra danske registre vurderes at være relevant. Da der imidlertid ikke foreligger information om sygdomsstadium og *performance status* (PS) for populationen fra de danske registerdata, vurderes sammenligningen med patienterne i MAVORIC-studiet og danske patienter at	

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		være forbundet med væsentlig usikkerhed.	
Intervention	Mogamulizumab administreret intravenøst, 1 mg/kg/uge de første 4 uger, efterfulgt af administration af 1 mg/kg hver 2. uge	Interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark. Dog forventes det, at dosis i tilfælde af toksicitet (udslæt grad 1-3) vil skulle pauseres, hvilket skønnes at være relevant for op mod 20 % af patienterne.	Samme dosering som i MAVORIC
Komparator	*Komparator i MAVORIC-studiet*: Vorinostat, administeret oralt, 400 mg dagligt	Komparator i MAVORIC-studiet er ikke i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, idet vorinostat ikke anvendes i Danmark, idet lægemidlet ikke af godkendt af EMA.	Her anvendes komparator som beskrevet i dansk klinisk praksis. Dosering baseres på SpC for de pågældende lægemidler.
	Komparator i population fra danske registre (DK SoC)	Komparator i DK SoC-populationen består af en række forskellige behandlinger, idet der ikke findes en etableret standardbehandling for MF eller SS, hvilket vurderes at medføre en væsentlig usikkerhed.	
Effektmål	*Effektmål i MAVORIC-studiet:* **Primært endepunkt** Progressionsfri overlevelse (PFS) **Sekundære** Samlet respons rate (ORR) Varighed af respons (DoR), HRQoL (EQ-5D-3L, FACT-G,	Effektmålene vurderes at være relevante.	OS, NTFS, ToT, EQ-5D-3L, sikkerhed

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	Skindex-29 og ItchyQoL) **Eksplorative** Samlet overlevelse (OS) Tid til behandlingssvigt (TTF) Tid til næste behandling (TTNT) *Effektmål i DK SoC:* Samlet overlevelse (OS)		

3.2.1 Population

Patientkarakteristika for populationen fra interventionsarmen og komparator-armen i MAVORIC-studiet er præsenteret i Tabel 5 sammen med patientkarakteristika for DK SoC-populationen.

Inklusionskriterier i DK SoC var:

- Patienterne skulle være registreret med en primær eller sekundær diagnosekode for MF (ICD-10 C84.0) og/eller SS (ICD-10 C84.1) efter 1995 i det danske landspatientregister (DNPR) [18] og:
- Patienterne skulle være registreret med en SNOMED-kode for MF (M9700*, M970A*, M9625*) eller SS (M9701*) efter 1995 ifølge den danske SNOMED klassifikation i det danske patologiregister [19], og:
- Patienterne skulle have modtaget mindst én tidligere systemisk standardbehandling *efter* en histologisk bekræftet MF- eller SS-diagnose, hvilket skulle være registeret i DNPR eller det danske nationale receptregister (DNPpR) efter 1995, eller det nationale sygehusmedicinregister (NHMR) efter maj 2018.

Ligesom i MAVORIC-studiet blev patienter som havde fået foretaget aSCT ekskluderet. I alt blev [redacted] patienter identificeret, som havde en histologisk bekræftet MF-diagnose (C84.0), mens [redacted] patienter havde en histologisk bekræftet SS-diagnose (C84.1). Af disse havde [redacted] MF-patienter og [redacted] SS-patienter modtaget mindst én tidligere systemisk behandling, hvorfor DK SoC-populationen udgjordes af samlet [redacted] patienter.

Tabel 5. Patientkarakteristika i MAVORIC og for populationen af patienter fra danske registre

	MAVORIC		DK SoC
	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)	Relevant komparator arm (n=206)
Alder, år	64 (54–73)	65 (56–72)	[redacted]
Aldersgruppe, år			
<65	99 (53 %)	89 (48 %)	[redacted]
≥65	87 (47 %)	97 (52 %)	[redacted]
Mand	109 (59 %)	107 (58 %)	[redacted]
ECOG-performance status			
0	106 (57 %)	104 (56 %)	N/A
1	78 (42 %)	82 (44 %)	N/A
2	2 (1 %)	0	N/A
Tid siden initial diagnose, måneder	41·0 (17·4–78·8)	35·4 (16·2–68·2)	[redacted]
Mycosis fungoides	105 (56 %)	99 (53 %)	[redacted]
Sézary syndrome	81 (44 %)	87 (47 %)	[redacted]
Aktuelt klinisk stadie			
IB–IIA	36 (19 %)	49 (26 %)	N/A
IIB	32 (17 %)	23 (12 %)	N/A
IIIA–IIIB	22 (12 %)	16 (9 %)	N/A
IVA_1	73 (39 %)	82 (44 %)	N/A
IVA_2	19 (10 %)	12 (6 %)	N/A
IVB §	4 (2 %)	4 (2 %)	N/A
Tidligere behandlinger for kutant T-celle-lymfom			
Antal tidligere systemiske behandlingsregimer modtaget	3 (2–5)	3 (2–5)	[redacted]

Tabel 6. Tidligere behandlinger i MAVORIC [15]

Type	Behandling	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
Lægemiddel	Bexarotene	107 (58 %)	110 (59 %)
	Interferon	81 (44 %)	94 (51 %)
	Konventionel kemoterapi	108 (58 %)	94 (51 %)
	Romidepsin	45 (24 %)	32 (17 %)
	Alemtuzumab	19 (10 %)	16 (9 %)

Type	Behandling	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
	Pralatrexate	14 (8 %)	13 (7 %)
	Brentuximab vedotin	16 (9 %)	4 (2 %)

Tabel 7. Fordeling af tidligere behandlinger i DK SoC-populationen

Type	Behandling	Patientfordeling (%)
Lægemiddel	Bexarotene	[redacted]
	Acitretin	[redacted]
	Isotretinoin	[redacted]
	Alitretinoin	[redacted]
	Interferon alfa-2a	[redacted]
	Methotrexate	[redacted]
	Cyclophosphamide	[redacted]
	Doxorubicin	[redacted]
	Vincristine	[redacted]
	Prednisolone	[redacted]
	Gemcitabine	[redacted]
	Etoposide	[redacted]
	Chlorambucil	[redacted]
	Chlormethine	[redacted]
	Carmustine	[redacted]
	Alemtuzumab	[redacted]
	Brentuximab vedotin	[redacted]
	Pembrolizumab	[redacted]
Behandling	PUVA	[redacted]
	ECP	[redacted]
	TSEBT	[redacted]
	Local radiotherapy	[redacted]

Tabel 8. Fordeling af behandlinger i DK SoC-populationen

Type	Behandling	Patientfordeling (%)
Lægemiddel	Bexarotene	[redacted]
	Acitretin	[redacted]
	Isotretinoin	[redacted]
	Alitretinoin	[redacted]
	Interferon alfa-2a	[redacted]
	Methotrexate	[redacted]
	Cyclophosphamide (CHOP)	[redacted]
	Doxorubicin (CHOP)	[redacted]
	Vincristine (CHOP)	[redacted]
	Prednisolone (CHOP)	[redacted]
	Gemcitabine	[redacted]
	Etoposide	[redacted]
	Chlorambucil	[redacted]
	Chlormethine	[redacted]
	Carmustine	[redacted]
	Alemtuzumab	[redacted]
	Brentuximab vedotin	[redacted]
	Pembrolizumab	[redacted]
Behandling	PUVA	[redacted]
	ECP	[redacted]
	TSEBT	[redacted]
	Local radiotherapy	[redacted]

Medicinrådets vurdering af population

Patienterne i de to studiearme i MAVORIC-studiet var generelt sammenlignelige. Populationen i MAVORIC vurderes generelt at være yngre end patienter i dansk klinisk praksis og en højere andel af patienterne i studiet havde SS i forhold til tilsvarende danske patienter, se Tabel 5.

Patientudvælgelsen fra danske registre i DK SoC-populationen vurderes at være relevant. Sammenligningen mellem patienterne i MAVORIC-studiet og DK SoC vanskeliggøres imidlertid betydeligt af, at der ikke foreligger information om sygdomsstadium og PS for populationen fra de danske registre.

Medicinrådet bemærker desuden, at der er væsentlige forskelle mellem de behandlinger, patienterne havde fået forud for inklusion i MAVORIC-studiet, og de

behandlinger, patienterne fra de danske registre havde modtaget. Patenterne i MAVORIC-studiet havde desuden modtaget mediant 3 (2-5) tidligere behandlinger før inklusion i studiet, mens patienterne fra danske registre havde modtaget mediant [redacted] tidligere behandlinger.

På trods af ovenstående, vurderes populationen fra danske registre at udgøre det bedst tilgængelige kliniske sammenligningsgrundlag.

3.2.2 Intervention

I MAVORIC-studiet blev mogamulizumab administreret intravenøst, 1 mg/kg/uge de første 4 uger, efterfulgt af administration af 1 mg/kg hver 2. uge. Dosisreduktion var ikke tilladt. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller andre kriterier for at ophøre behandlingen blev opfyldt.

Medicinrådets vurdering af intervention
Medicinrådet vurderer, at interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark. Dog forventes det, at behandlingen i tilfælde af toksicitet (udslæt grad 1-3) vil skulle pauseres i kortere eller længere tid, hvilket skønnes at være relevant for op mod 20 % af patienterne.

3.2.3 Komparatorer

I MAVORIC-studiet blev vorinostat givet som 400 mg dagligt indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller anden behandlingsophør. Patienter med progression efter mindst to 28-dages cyklusser eller med uacceptabel toksicitet kunne krydse over til mogamulizumab. Af de 186 patienter randomiseret til vorinostat krydsede 136 (73 %) over til mogamulizumab, heraf 109 (80 %) på grund af sygdomsprogression og 27 (20 %) på grund af uacceptabel toksicitet.

Komparatorerne i DK SoC udgøres af en række forskellige behandlinger, idet der ikke findes en etableret standardbehandling for MF eller SS. Fordelingen af behandlinger i populationen fra danske registre er vist i Tabel 8.

Medicinrådets vurdering af komparatorer
Medicinrådet vurderer, at komparator i MAVORIC-studiet ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, idet vorinostat ikke anvendes i Danmark, da lægemidlet ikke er godkendt af EMA. Vorinostat er godkendt af FDA.

Komparatorerne i DK SoC vurderes derudover at være behæftet med en betydelig usikkerhed, idet komparatorer udgøres af en række forskellige behandlinger med meget forskellige virkningsmekanismer og forskellig effekt og bivirkningsprofiler.

Medicinrådet vurderer, at de behandlinger, som patienterne i DK SoC-populationen har modtaget, overordnet set afspejler nuværende klinisk praksis. Dette dog med forbehold for, at der i løbet af tidsperioden er sket ændringer i anvendelse af de enkelte behandlingsregimer, idet nogle behandlinger nu anvendes i mindre omfang end tidligere, og derudover er der i de senere år kommet nye behandlinger til, bl.a. målrettede monoklonale antistoffer.

3.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål fra MAVORIC-studiet: PFS (investigator vurderet), Samlet overlevelse (OS), Samlet respons rate (ORR), varighed af respons (DoR), Tid til behandlingssvigt (TTF), Tid til næste behandling (TTNT), HRQoL (EQ-5D-3L, Skindex-29, FACT-G), puritus (ItchyQoL) samt sikkerhedsdata.

I den indirekte sammenligning sammenlignes OS fra mogamulizumab-armen fra MAVORIC-studiet med DK-SoC-populationen.

Medicinrådets vurdering af effektmål
Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effekt- og sikkerhedsmål.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode
I MAVORIC-studiet blev mogamulizumab sammenlignet direkte med vorinostat.

For at sammenligne OS for mogamulizumab med den behandling, som danske patienter modtager, blev mogamulizumab armen fra MAVORIC-studiet vægtet og indirekte sammenlignet med en ekstern kontrol-arm, som bestod af en population fra danske registre (DK SoC), ved anvendelse af *inverse probability of treatment weighting* (IPTW), hvor vægte er afledt af *propensity scores* estimeret i en logistisk regressionsmodel. Siden der ikke var nogen fælles komparator mellem de to arme, var der tale om en uforankret sammenligning. IPTW-modellen inkluderer variablerne alder, køn, sygdomstype (MF/SS) samt antal tidligere systemiske behandlinger.

Medicinrådets vurdering af analysemetode
Variable i den indirekte sammenligning vurderes at være klinisk relevante prognostiske faktorer og/eller behandlingsallokerende faktorer

På baggrund af de præsenterede resultater synes IPTW-justeringen at have forbedret balancen for de inkluderede variable.

Medicinrådet vurderer imidlertid, at der er betydelig usikkerhed knyttet til analysen, da modellen er baseret på et begrænset antal variable, hvor centrale prognostiske faktorer, herunder sygdomsstadium og PS, ikke indgår. Da IPTW kun kan justere for observerede variable, indebærer dette en væsentlig risiko for at forskelle mellem ikke-observerede variable i patientgrupperne kan påvirke resultaterne. Denne usikkerhed er særligt relevant i en uforankret indirekte sammenligning, hvor der er en forudsætning for modellen, at der er sammenlignelighed mellem populationerne på både effektmodifikatorer og prognostiske variable.

Samlet vurderer Medicinrådet derfor, at det er usikkert, om der reelt er taget tilstrækkelig højde for forskelle mellem patientgrupperne.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

En oversigt over de vigtigste effektestimater fra MAVORIC-studiet er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Oversigt over vigtigste effektestimater fra MAVORIC

Effektmål	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)	Forskel
PFS (måneder) ITT, median (95% CI)	7,70 (5,67–10,33)	3,10 (2,87–4,07)	HR: 0,53 (95% CI: 0,41–0,69)
Samlet responsrate (ORR), % (95 % CI)	28,0 % (21,6–35,0)	4,8 % (2,2–9,0)	
Varighed af respons (DoR), (måneder), median (95 % CI)	14,07 (9,43–19.,17)	9,13 (4,67–NR)	
Tid til næste behandling (TTNT) (måneder), median (95 % CI)	[redacted]	[redacted]	
OS (måneder) ITT, median (95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.3 Progressionsfri overlevelse (PFS) i MAVORIC

Mogamulizumab resulterede i en statistisk signifikant forbedring af investigator-vurderet PFS. Median PFS i mogamulizumab-armen var 7,7 måneder (95 % CI: 5,67–10,33) vs. 3,1 måneder (95 % CI: 2,87–4,07) i vorinostat-armen, hvilket resulterede i en HR på 0,53 (95 % CI: 0,41–0,69). Specifikt for SS medførte mogamulizumab en median PFS på 13,3 vs. 3,13 måneder sammenlignet med vorinostat, HR 0,32 (95 % CI: 0,21-0,49).

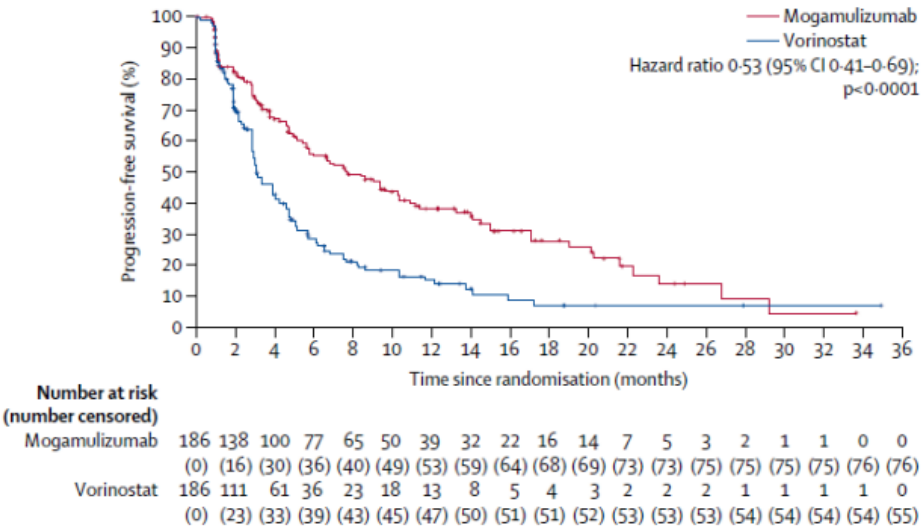
Tabel 10 viser en oversigt over PFS i ITT-populationen og I forskellige prædefinerede subgrupper.

Tabel 10. PFS i forskellige subgrupper

	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
PFS (måneder) ITT, median (95% CI)	7.70 (5.67–10.33)	3.10 (2.87–4.07)
Hazard ratio (95% CI)	0.53 (0.41–0.69)	
PFS (måneder) SS, median (95% CI)	13.3 (7.70–17.07)	3.13 (2.83–3.87)
Hazard ratio (95% CI)	0.32 (0.21–0.49)	

	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
PFS (måneder) MF, median (95% CI)	5.40 (3.97–7.57)	3.10 (2.87–4.70)
Hazard ratio (95% CI)	0.72 (0.51–1.01)	
PFS (måneder) III/IV, median (95% CI)	10.90 (7.03–15.03)	3.00 (2.83–3.87)
Hazard ratio (95% CI)	0.36 (0.26–0.51)	
PFS (måneder) IB/II, median (95% CI)	4.70 (2.90–7.47)	3.90 (2.87–4.73)
Hazard ratio (95% CI)	0.88 (0.58–1.35)	

Figur 5 viser et Kaplan–Meier (KM) plot for PFS i ITT-populationen. Som det fremgår af figuren, begynder kurverne for mogamulizumab- og vorinostat-armene at adskille sig efter 2 måneder, og adskillelsen opretholdes frem til omkring 28. måned.
For de 136 patienter, som krydsede over fra vorinostat til mogamulizumab, var median PFS beregnet fra første dosis mogamulizumab 8,87 måneder (95 % CI: 5,37–14,77).



Figur 5. Kaplan–Meier (KM) plot for PFS i ITT-populationen

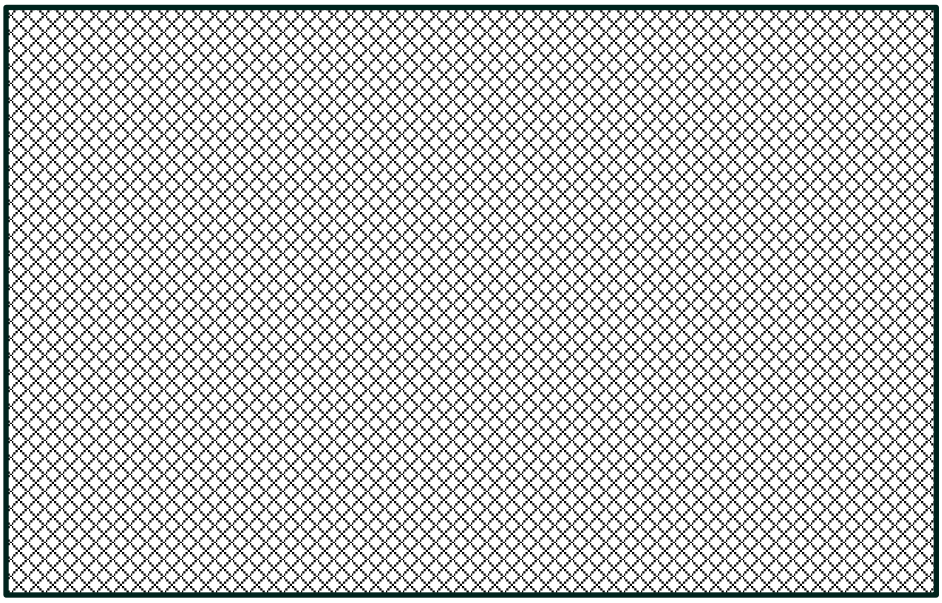
Medicinrådets vurdering af PFS i MAVORIC

MAVORIC-studiet er gennemført som et open-label studie uden blinding, hvilket indebærer risiko for bias i forhold til vurderingen af PFS (det primære endepunkt), som var investigator-vurderet. Medicinrådet vurderer på trods af dette, at MAVORIC-studiet demonstrerer en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i PFS ved behandling med mogamulizumab sammenlignet med vorinostat. PFS-effekten var størst ved SS og avancerede stadier af MF.

3.3.4 Samlet overlevelse (OS) i MAVORIC

Ved det initiale data-cut d. 31. december 2016 var median OS for patienter i mogamulizumab-armen 23,2 måneder, sammenlignet med 25,4 måneder i vorinostat-armen, HR: 0,93 (95 % CI: 0,61–1,43). Efter statistisk justering for cross-over blev der observeret en mere favorabel effekt af mogamulizumab på OS. Ved anvendelse af IPCW-metoden (inverse probability of censoring weights) blev HR estimeret til 0,51 (95 % CI: 0,17-2,91).

En opfølgende OS-analyse blev efterfølgende foretaget med data cut-off den 2. marts 2019. Denne viste median OS på [redacted] måneder ([redacted]) i mogamulizumab-armen og [redacted] måneder [redacted] i vorinostat-armen, [redacted] Et Kaplan–Meier plot, som viser den opfølgende analyse er vist i Figur 6.



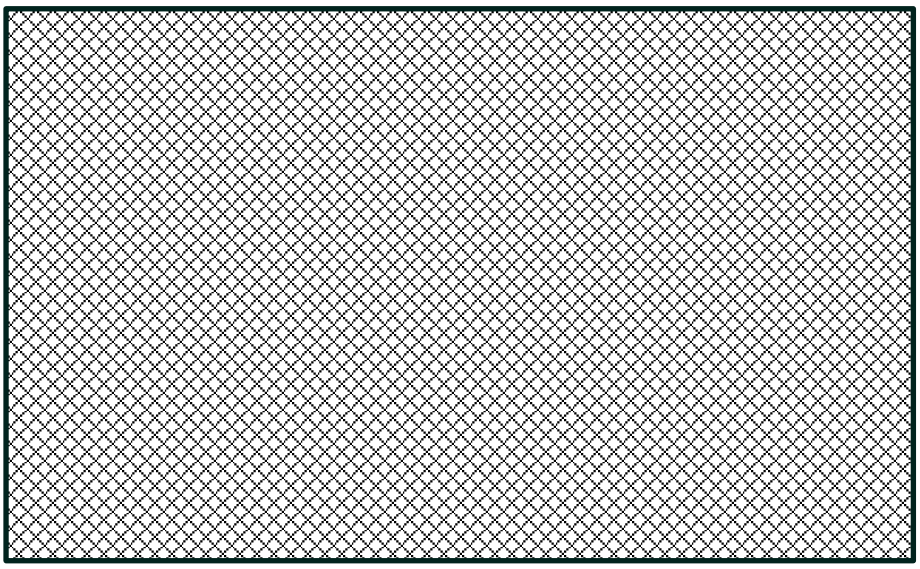
Figur 6. Kaplan-Meier plot for OS. Data-cut 2. marts 2019

Medicinrådets vurdering af OS i MAVORIC

MAVORIC-studiet dokumenterede ikke en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse ved behandling med mogamulizumab sammenlignet med vorinostat. Fortolkningen af OS-resultaterne er dog forbundet med betydelig usikkerhed, idet 73 % af patienterne i vorinostat-armen krydsede over til mogamulizumab, hvilket kan have udvisket en eventuel forskel mellem behandlingsgrupperne. De crossover-justerede eksploratoriske analyser indikerer en potentiel overlevelsesgevinst ved mogamulizumab, men resultaterne er behæftet med metodologisk usikkerhed og bør fortolkes varsomt.

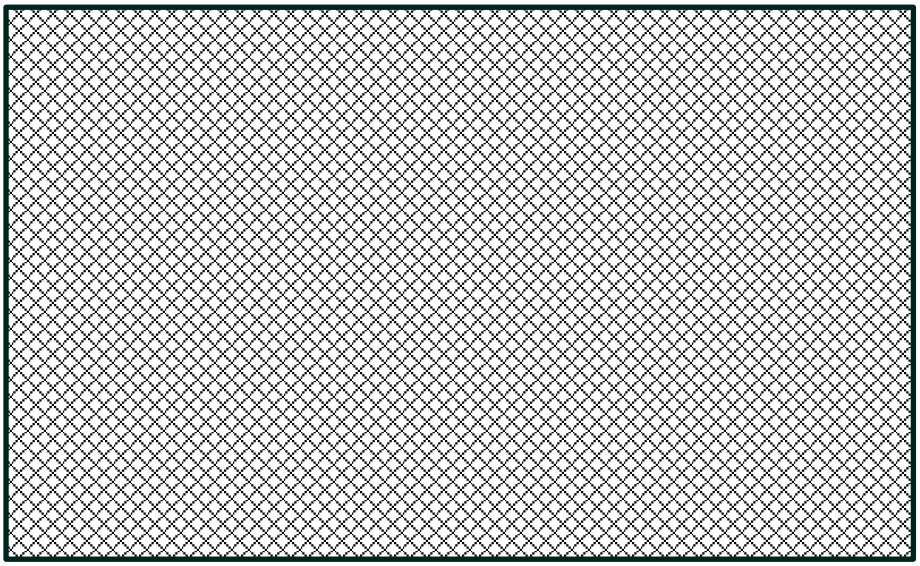
3.3.5 Indirekte sammenligning af samlet overlevelse (OS) i mogamulizumab-armen fra MAVORIC og DK SoC-populationen

Figur 7 viser uvægtede Kaplan-Meier kurver for OS. Kurverne indikerer ifølge ansøger, at overlevelsessandsynligheden over tid var konsistent højere i mogamulizumab-armen sammenlignet med DK SoC-populationen med en median OS på hhv. [redacted] og [redacted] I mogamulizumab-armen døde [redacted] patienter ud af [redacted], mens de [redacted] patienter ud af [redacted] patienter [redacted] døde i DK SoC-populationen. En ujusteret Cox proportional hazards regression model gav HR på [redacted] til fordel for patienter behandlet med mogamulizumab. En oversigt over resultater fra de komparative analyser af mogamulizumab-armen I MAVORIC vs. DK SoC-population er præsenteret i Tabel 11



Figur 7. Uvægtede Kaplan-Meier kurver for OS

Figur 8 viser vægtede Kaplan-Meier kurver. Mogamulizumab demonstrerede fortsat en overlevelsesgevinst ([redacted]). En vægtet Cox regression resulterede i en HR på [redacted].



Figur 8. Vægtede Kaplan-Meier kurver for OS

Tabel 11. Resultater fra de komparative analyser af mogamulizumab-armen I MAVORIC vs. DK SoC-populationen

Effektmål	[Mogamulizumab] (N=186)	[DK SoC] (N=206)	Resultat
Uvægtet OS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Vægtet OS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Andel afdøde patienter (rådata)	[redacted]	[redacted]	

Medicinrådets vurdering af den indirekte sammenligning af OS i mogamulizumab-armen fra MAVORIC og populationen fra danske registre

Medicinrådet vurderer, at den indirekte sammenligning af OS mellem mogamulizumab-armen fra MAVORIC-studiet og DK-SoC er forbundet med væsentlig usikkerhed.

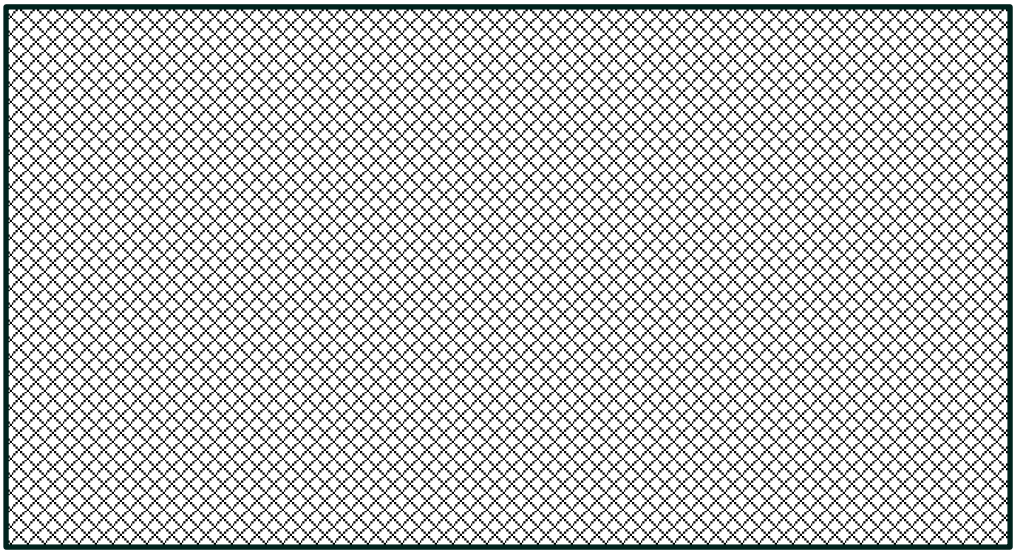
IPTW-vægtningen justerer for forskelle i udvalgte baselinekarakteristika (alder, køn, sygdomstype og antal tidligere systemiske behandlinger), men vurderes ikke at være tilstrækkelig til at sikre sammenlignelighed mellem populationerne. Dette skyldes, at centrale prognostiske faktorer, herunder sygdomsstadium og PS, ikke kendes i registerdata, hvilket medfører risiko for bias. Derudover omfatter den danske registerpopulation patienter behandlet over en længere periode, herunder patienter tilbage fra 1995, hvilket potentielt medfører en risiko for systematiske forskelle i både patientkarakteristika og behandlingspraksis sammenlignet med MAVORIC-populationen.

Efter vægtning ligger OS-kurven for MAVORIC-populationen højere end før vægtningen, hvilket muligvis kan være relateret til, at 12 % af patienterne i DK SoC-populationen

havde SS vs. 44 % i MAVORIC-populationen samt at patienterne i DK SoC-populationen havde modtaget 2 tidligere systemiske behandlinger (median) vs. 3 tidligere systemiske behandlinger i MAVORIC-populationen, hvilket tilsyneladende mere end opvejer den højere alder i DK SoC-populationen. Fortolkningen er dog usikker, da der ikke foreligger oplysninger om PS, sygdomsstadium og komorbiditet i DK SoC-populationen.

Samlet vurderer Medicinrådet, at de metodologiske begrænsninger reducerer sammenligningens validitet. Effekten af komparator kan være underestimeret, så mogamulizumab fremstår mere fordelagtig, og den observerede forskel i OS kan delvist skyldes systematiske forskelle mellem populationerne frem for behandlingseffekt.

Medicinrådet har efterspurgt en sammenligning mellem de danske registerdata og data fra den engelske Hospital Episode Statistics (HES)-database, som er anvendt i vurderingerne af mogamulizumab hos NICE, TLV og DMP. Med det formål at validere de danske registerdata eksternt. De danske registerdata omfatter patienter diagnosticeret i perioden 1995-2018, mens HES-data omfatter patienter diagnosticeret i perioden 2010-2019. Sammenligningen fremgår af Figur 9. Medicinrådet vurderer, at overlevelsen er sammenlignelig, bortset fra den kortere opfølgningsperiode i HES-data. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at det har mindre betydning, at de danske registerdata omfatter patienter diagnosticeret fra 1995 og frem, hvor opsporing, diagnosticering og behandlingspraksis kan have adskilt sig fra nuværende dansk klinisk praksis.



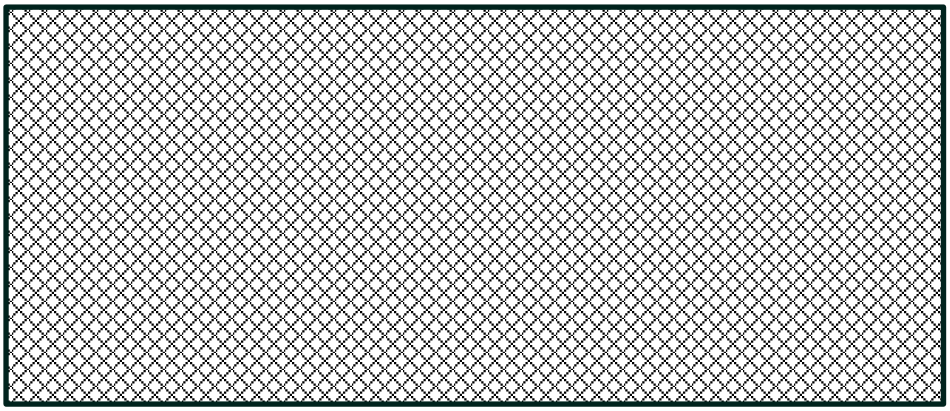
Figur 9. Ekstern validering af OS for patienter fra danske registre med OS fra HES

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende mogamulizumab sammenlignet med DK SoC er det nødvendigt at fremskrive de IPTW-justerede data for OS, da opfølgningen i MAVORIC-studiet (datacut: 02.03.2019) og i det danske registerdata er kortere end den anvendte tidshorisont.

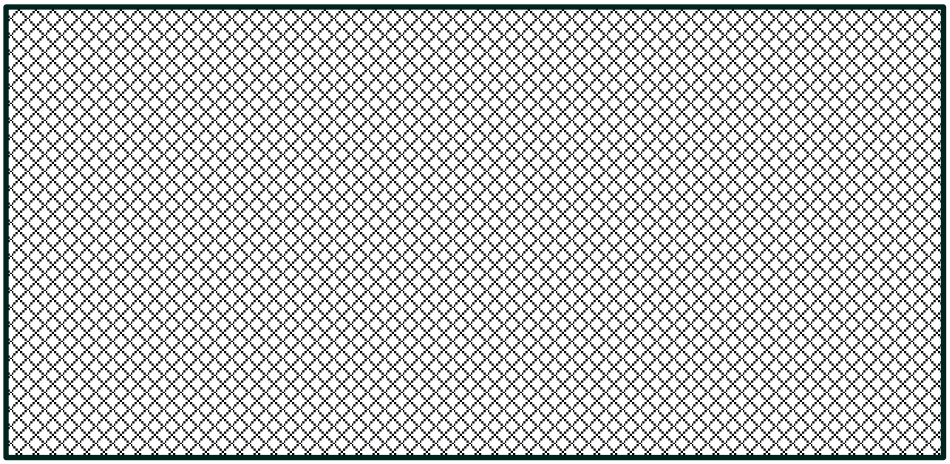
På baggrund af log-kumulative hazard plot og Schoenfeld-residualer vurderer ansøger, at antagelsen om proportionale hazarder mellem mogamulizumab og SoC er rimelig (se

Figur 33 og Figur 34 i bilag 14.2). Ansøger fremskriver derfor OS-data for de to behandlinger med en samlet model. Baseret på argumenter vedrørende intern validitet (statistisk og visuelt fit), har ansøger valgt at fremskrive OS-data med en log-normal fordeling. Ansøger vurderer, at alle ekstrapolationsmodeller passer rimeligt til KM-data for både mogamulizumab og DK SoC, men at Gompertz-kurven for særligt mogamulizumab-armen – pga. sin asymptotiske adfærd – indebærer, at [redacted] af patienterne kureres. For DK SoC-armen afviger den eksponentielle kurve ved at [redacted], hvorfor ansøger vurderer, at Gompertz og eksponential fordelingen er klinisk implausible, se hhv. Figur 10 og Figur 11.

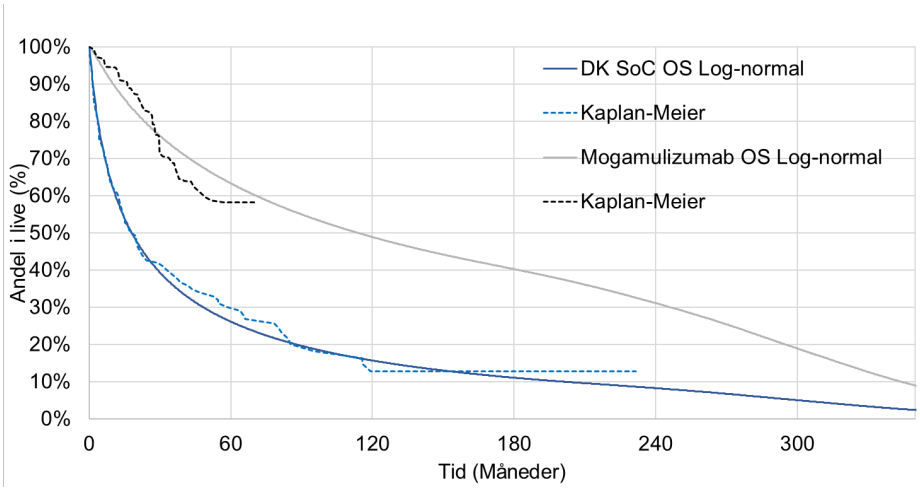
Ved valg af log-normal-fordeling er 3-års OS-raten ved behandling med mogamulizumab [redacted], mens 5-årsraten er [redacted]. For DK SoC er 3-årsraten [redacted] og 5-årsraten [redacted]. De modellerede OS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 12.



Figur 10. Fremskrivning af OS for mogamulizumab, samlede modeller, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed.



Figur 11. Fremskrivning af OS for DK SoC, samlede modeller, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed



Figur 12. Ansøgers valg af OS fremskrivninger, korrigeret for baggrundsdødelighed.

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for OS

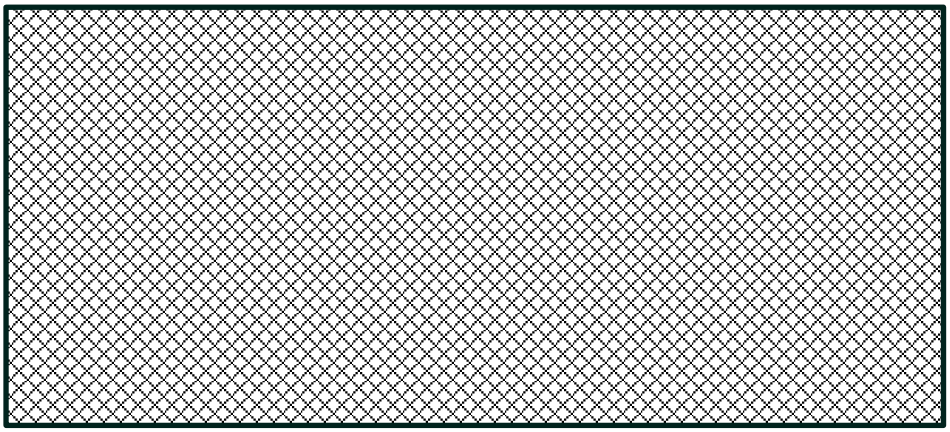
Medicinrådet vurderer overordnet, at der er betydelig usikkerhed forbundet med at fremskrive og sammenligne overlevelsen i de to arme jf. ovenstående gennemgang af den IPTW-justeringen. Grundet usikkerheden i datagrundlaget og begrænset klinisk erfaring med mogamulizumab i 2. linje vanskeliggøres valg af ekstrapolationsmodel.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om proportionale hazarder ikke er rimelig, idet det log-kumulative hazard plot (se Figur 33, bilag 14.2) viser, at der er tydelige afvigelser fra parallelitet. Tilsvarende er der store afvigelser fra en vandret linje i plottet af Schoenfeld-residualer (Figur 34, bilag 14.2). Det er derfor tvivlsomt, at den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont, hvorfor Medicinrådet anvender separate (uafhængige) modeller til fremskrivning.

De mulige ekstrapolationsmodeller ved brug af separate modeller fremgår af Figur 13 og Figur 14. Se rater, median og gennemsnit for de fremskrevne forløb i Tabel 12 og Tabel 13.

Det er inden for rammerne af det eksisterende datagrundlag ikke muligt at fastlægge det absolutte overlevelsesniveau i de to arme. På baggrund af klinisk erfaring med behandling med mogamulizumab i 3. linje vurderer Medicinrådet dog, at det er rimeligt at forvente en overlevelsesgevinst på omkring 2 år sammenlignet med DK SoC, og opstiller på den baggrund en hovedanalyse, hvor valget af fremskrivningsmodeller baseres herpå. Medicinrådet anvender Weibull-fordeling i begge behandlingsarme, hvilket resulterer i en gennemsnitligt OS-gevinst på 2,1 år.

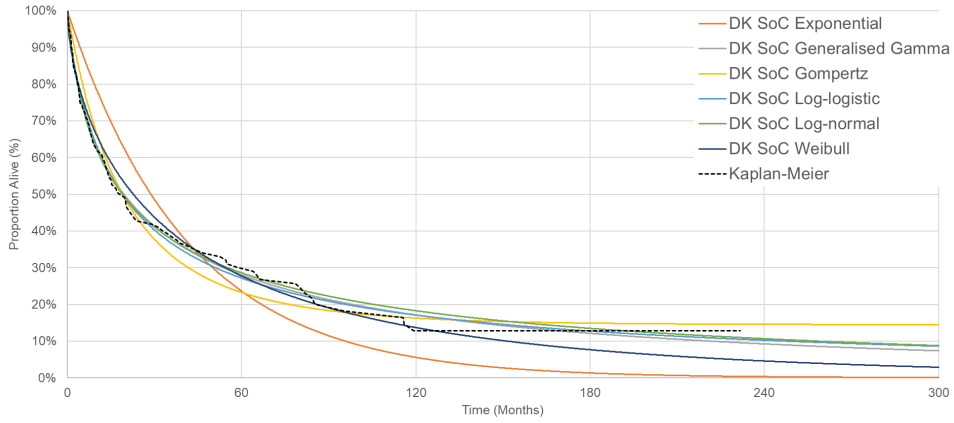
Valg af OS fremskrivninger i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 15.



Figur 13.Fremskrivning af OS for mogamulizumab, separate modeller, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed

Tabel 12. Mogamulizumab: OS-rater på tværs af fordelinger for fremskrivning. Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed

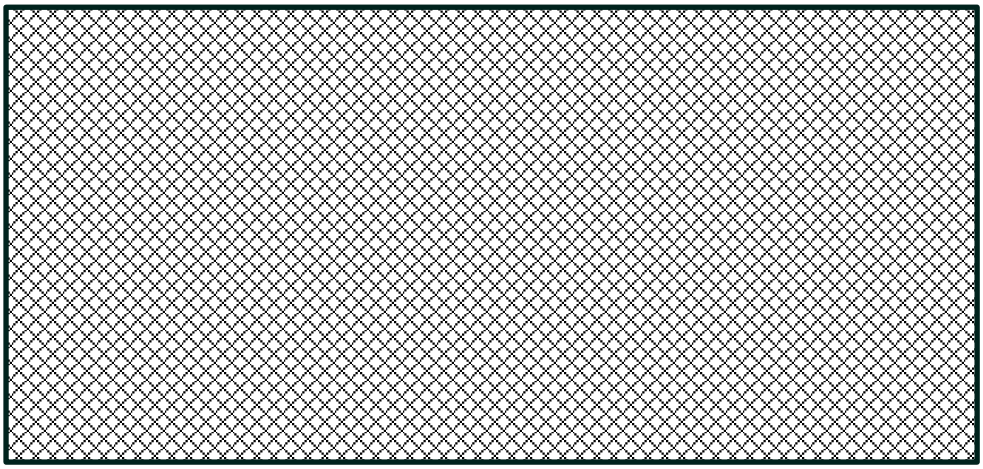
Ekstrapoleringsmodel	OS-rate ved 1 år	OS-rate ved 3 år	OS-rate ved 5 år	OS rate ved 10 år	Median (år)	Gennemsnit (år)
KM justeret	94 %	69 %	58 %	-	-	-
Eksponentiel	89 %	71 %	57 %	32 %	6,1	7,7
Generaliseret gamma	92 %	71 %	54 %	28 %	5,6	7,2
Gompertz	91 %	72 %	53 %	16 %	5,3	4,2
Loglogistisk	92 %	71 %	54 %	30 %	5,6	8,3
Log-normal	91 %	71 %	56 %	36 %	6,2	9,2
Weibull	92 %	72 %	53 %	22 %	5,3	5,4



Figur 14. Fremskrivning af OS for DK SoC, separate modeller, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed

Tabel 13. DK SoC: OS-rater på tværs af fordelinger for fremskrivning. Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed

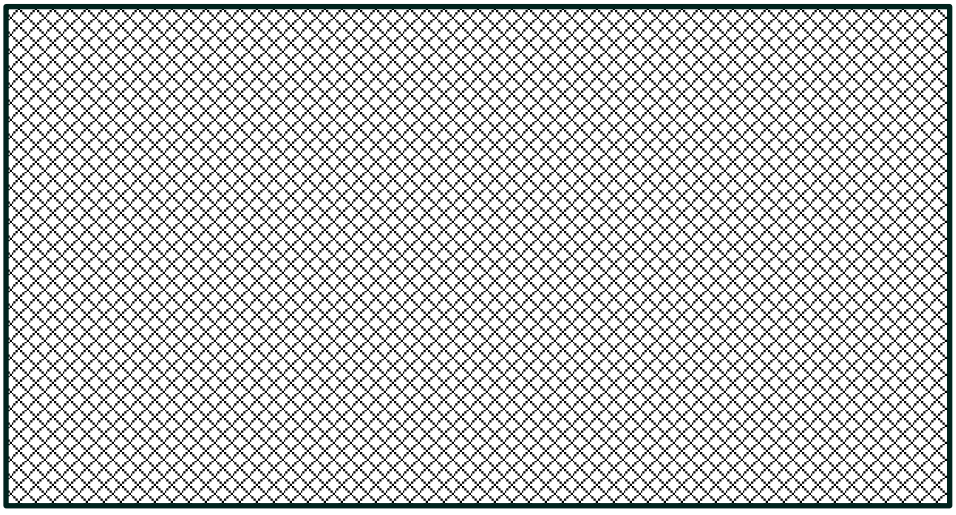
Ekstrapoleringsmodel	OS-rate ved 1 år	OS-rate ved 3 år	OS-rate ved 5 år	OS rate ved 10 år	Median (år)	Gennemsnit (år)
KM justeret	57 %	39 %	30 %	13 %	-	-
Eksponentiel	72 %	41 %	23 %	5 %	2,4	3,4
Generaliseret gamma	57 %	37 %	28 %	17 %	1,6	8,4
Gompertz	59 %	32 %	23 %	16 %	1,6	9,0
Loglogistisk	57 %	36 %	27 %	17 %	1,6	8,6
Log-normal	57 %	37 %	28 %	18 %	1,6	8,8
Weibull	61 %	39 %	27 %	13 %	1,9	6,7



Figur 15. Medicinrådets valg af OS fremskrivninger i hovedanalysen, korrigeret for baggrundsdødelighed

3.3.6 Tid til næste behandling (TTNT) og tid til næste behandling eller død (NTFS)

Median TTNT var statistisk signifikant længere i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen i MAVORIC-studiet [redacted] [17].
Tilsvarende var median NTFS var længere i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen i MAVORIC-studiet [redacted] Se Figur 16. Forskellen på TTNT og NTFS er, at NTFS inkluderer død som et event mens død behandles som censorering i TTNT.



Figur 16. Kaplan-Meier plot for NTFS fra MAVORIC

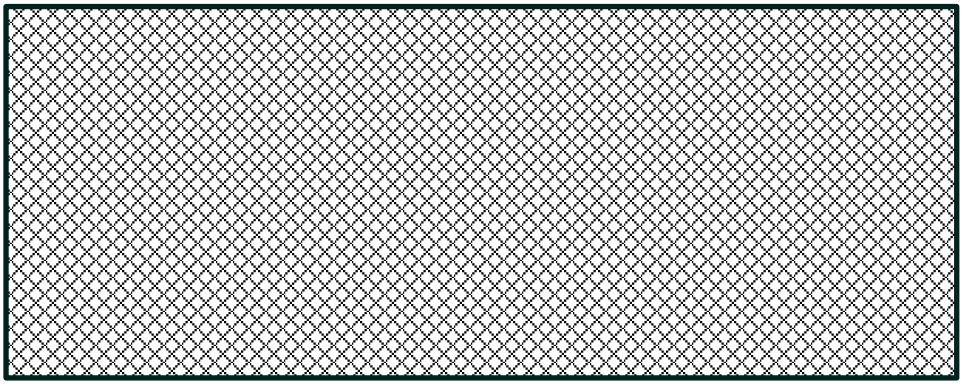
Medicinrådets vurdering af TTNT og NTFS
TTNT og NTFS var længere i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen i MAVORIC-studiet, hvilket vurderes at være klinisk relevant.

Fremskrivning af NTFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
NTFS anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse til at fremskrive tid i stadiet sygdomskontrol. Til fremskrivning af NTFS i mogamulizumab armen anvender ansøger det observerede NTFS data fra MAVORIC-studiet.

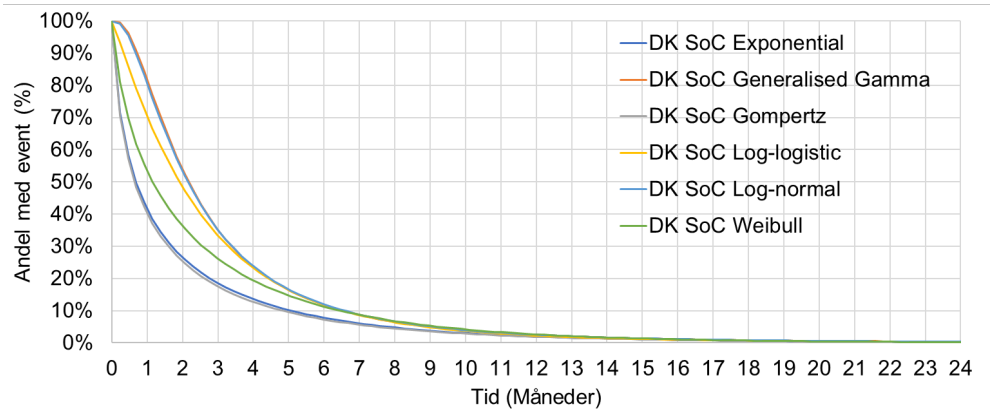
Baseret på argumenter vedrørende intern validitet (statistisk og visuelt fit), har ansøger valgt at fremskrive NTFS-data for mogamulizumab med en log-normal fordeling. Fremskrivningerne af NTFS for mogamulizumab og de heraf afledte NTFS kurver i DK SoC fremgår af hhv. Figur 17 og Figur 18.

NTFS for DK SoC armen estimeres ved at beregne cyklus-specifikke hazard ratioer mellem de fremskrevne justerede OS- og fremskrevne ujusterede NTFS-kurver fra mogamulizumab-armen og anvende dem på den fremskrevne OS-kurve for DK SoC-armen. Metoden bygger på antagelsen om, at sammenhængen mellem hazarderne for OS og NTFS er den samme på tværs af behandlingsarme, hvilket ansøger vurderer plausibelt pga. lignende sygdomsforløb, behandlingssekvenser og censurering.

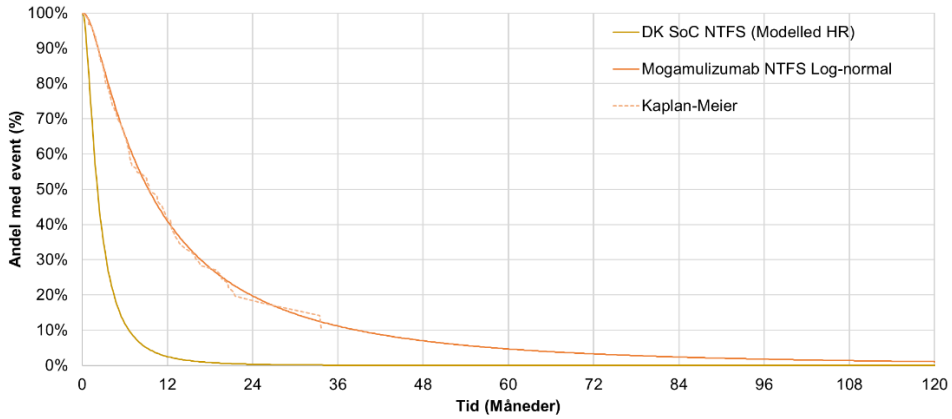
[redacted]



Figur 17. Fremskrivning af NTFS for mogamulizumab, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed



Figur 18. Estimerede NTFS-kurver for DK SoC baseret på de fremskrevne NTFS-kurver for mogamulizumab, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed



Figur 19. Ansøger valg af NTFS-fremskrivninger for mogamulizumab og den heraf afledte NTFS-kurv for DK SoC

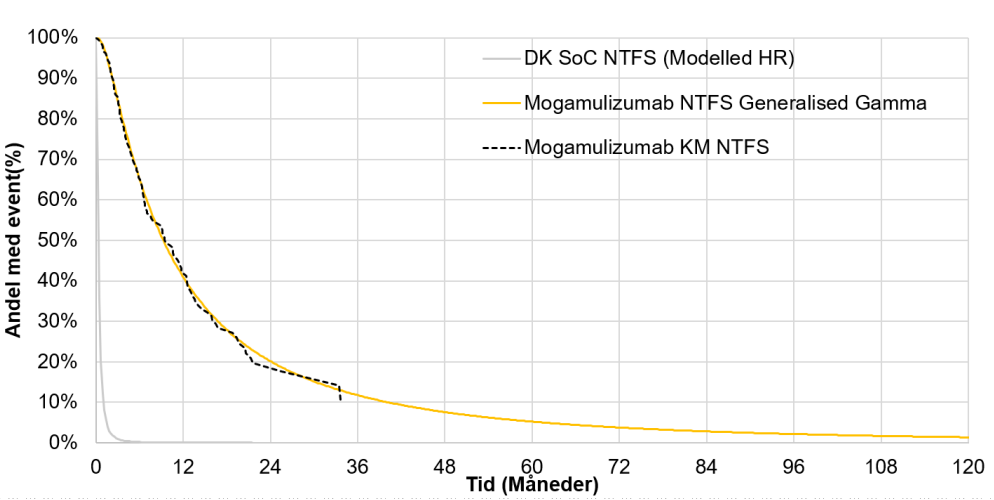
Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for NTFS

Medicinrådet vurderer overordnet, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med at anvende NTFS-data fra mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet som grundlag for modellering af NTFS-forløbet i DK SOC-armen.

NTFS-kurven for mogamulizumab er ikke IPTW-justeret, da der alene er NTFS data tilgængeligt for mogamulizaumab-armen. Da IPTW-justeringen af OS-kurven for mogamulizumab medfører en opjustering af OS-kurven, må det antages, at HR mellem den justerede OS-kurve og den ujusterede NTFS-kurve er lavere (større forskel mellem kurverne), end hvis HR var estimeret på baggrund af en tilsvarende justeret NTFS-kurve. Dette indebærer en risiko for, at tiden i stadiet sygdomskontrol underestimeres i DK SoC-armen. Samlet set vanskeliggør dette vurderingen af den mest plausible ekstrapolationsmodel til fremskrivning af NTFS-forløbene for både mogamulizumab og SoC.

På baggrund af usikkerheden ved den estimerede NTFS-kurve i DK SoC-armen og forventningen om, at denne er underestimeret, baserer Medicinrådet valget af

fremskrivningsmodel på den afledte fremskrivning i DK SoC-armen. Med udgangspunkt i denne vurdering anvender Medicinrådet en generaliseret gammafordeling til fremskrivning af NTFS-kurven for mogamulizumab, da denne model resulterer i den mest optimistiske afledte fremskrivning af NTFS i DK SoC-armen, se Figur 20. Medicinrådet vurderer, at denne fremgangsmåde samlet set giver det mest klinisk plausible forløb, men bemærker samtidig, at tiden i sygdomskontrol stadiet fortsat er betydelig underestimeret i DK SoC-armen. Som konsekvens heraf underestimeres livskvaliteten i DK SoC-armen idet patienterne tilbringer kortere tid med høj nytteværdi, se afsnit 5.2.



Figur 20. Medicinrådets valg af NTFS fremskrivninger for mogamulizumab og den heraf afledte NTFS-kurv for DK SoC

3.4 Sammenligning af sikkerhed

I MAVORIC-studiet var median follow-up 34,5 måneder (spændvidde 0,13-70,0) i den randomiserede del af studiet, som indgik i den endelige analyse af sikkerhedsdata. For patienter i mogamulizumab-armen var median varighed af eksponering dobbelt så lang som i vorinostat-armen (170 vs. 84 dage). I Tabel 14 ses en oversigt over uønskede hændelser for MAVORIC-studiet.

Tabel 14. Oversigt over uønskede hændelser i MAVORIC-studiet

	Randomiseret behandlingsperiode		Overkrydsning
	Mogamulizumab (N = 184)	Vorinostat (N = 186)	Mogamulizumab (N = 136)
Patienter med ≥ 1 uønsket hændelse (AE), n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patienter med ≥ 1 SAE, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 events, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsophør af hvilken som helst årsag, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Mønsteret for uønskede hændelser opstået under behandling (TEAEs) rapporteret [redacted] i løbet af den randomiserede behandlingsperiode var forskellig i mogamulizumab-armen og vorinostat-armen. De hyppigst rapporterede TEAEs (rapporteret hos [redacted] af patienterne) i mogamulizumab-armen (af alle sværhedsgrader) var: infusionsrelaterede reaktioner ([redacted]), medikamentelt udslæt ([redacted]), diarré ([redacted]) og træthed ([redacted]).

De hyppigst rapporterede TEAEs i vorinostat-armen (af alle sværhedsgrader) var: diarré ([redacted]), kvalme ([redacted]), trombocytopeni ([redacted]), smagsforstyrrelser ([redacted]), forhøjet kreatinin ([redacted]) og nedsat appetit ([redacted]).

Tabel 15 viser en oversigt over AEs grad ≥ 3 i MAVORIC-studiet uafhængigt af hyppighed.

Tabel 15. AEs grad ≥ 3 rapporteret i MAVORIC-studiet uafhængigt af hyppighed

	Mogamulizumab (N = 186)	Vorinostat (N = 186)
Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)	[redacted]	[redacted]
Asteni	[redacted]	[redacted]
Cellulitis	[redacted]	[redacted]
Forstoppelse	[redacted]	[redacted]
Nedsat appetit	[redacted]	[redacted]
Diarré	[redacted]	[redacted]
Lægemiddeludslægt	[redacted]	[redacted]
Dysgeusi (smagsforstyrrelse)	[redacted]	[redacted]
Træthed	[redacted]	[redacted]
Hovedpine	[redacted]	[redacted]
Hypertension	[redacted]	[redacted]
Infusionsrelateret reaktion	[redacted]	[redacted]
Muskelspasmer	[redacted]	[redacted]
Kvalme	[redacted]	[redacted]
Perifert ødem	[redacted]	[redacted]
Pneumoni	[redacted]	[redacted]
Lungeemboli	[redacted]	[redacted]
Pyreksi (feber)	[redacted]	[redacted]
Sepsis	[redacted]	[redacted]
Trombocytopeni	[redacted]	[redacted]
Øvre luftvejsinfektion	[redacted]	[redacted]
Opkastning	[redacted]	[redacted]
Vægttab	[redacted]	[redacted]

Incidensen af alvorlige uønskede hændelser (SAEs) var højere i mogamulizumab-armen (39,7 %) end i vorinostat-armen (24,7 %). I mogamulizumab-armen var de hyppigst rapporterede SAEs: pyrexi hos 8 patienter (4 %) og cellulitis hos 5 patienter (3 %). I vorinostat-armen var de hyppigst rapporterede SAEs: cellulitis hos 6 patienter (3 %), lungeemboli hos 6 patienter (3 %) og sepsis hos 5 patienter (3 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed
Medicinrådet vurderer, at der er forskelle i bivirkningsprofilen mellem mogamulizumab og vorinostat. Behandling med mogamulizumab er forbundet med en højere forekomst af alvorlige uønskede hændelser (SAE), mens forekomsten af grad ≥ 3 bivirkninger er sammenlignelig mellem behandlingerne. Det bemærkes, at patienterne i mogamulizumab-armen havde længere behandlingsvarighed end patienterne i vorinostat-armen.

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser ved behandling med mogamulizumab i MAVORIC-studiet var infusionsrelaterede reaktioner, hududslæt, diarré og træthed. Infusionsrelaterede reaktioner og hududslæt var overvejende milde og opstod typisk tidligt i behandlingsforløbet.

En del af patienterne seponerede behandlingen på grund af hududslæt. Det kan dog have haft betydning, at behandling med systemiske steroider ikke var tilladt i studiet, hvilket kan begrænse overførbarheden til klinisk praksis.

Samlet vurderer Medicinrådet, at mogamulizumab er forbundet med en anderledes, men overordnet håndterbar bivirkningsprofil sammenlignet med vorinostat.

Der foreligger ingen studier, som sammenligninger bivirkningsprofiler for mogamulizumab og de behandlinger, som indgår i DK SoC.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at MAVORIC-studiet samlet set giver relevant evidens for effekten af mogamulizumab, men at de metodologiske begrænsninger, herunder valg af komparator og omfattende overkrydsning introducerer usikkerhed omkring størrelsen og den kliniske relevans af den observerede effekt.

Medicinrådet vurderer derudover, at den indirekte sammenligning af OS mellem mogamulizumab-armen fra MAVORIC-studiet og DK SoC-populationen er forbundet med betydelig usikkerhed. Den anvendte IPTW-vægtning justerer for forskelle i udvalgte baselinekarakteristika (alder, køn, sygdomstype og antal tidligere systemiske behandlinger), men vurderes ikke at være tilstrækkelig til at sikre sammenlignelighed mellem populationerne. Dette skyldes, at centrale prognostiske faktorer, herunder sygdomsstadium og PS, ikke kendes i registerdata, hvilket medfører risiko for bias.

Efter vægtning ligger OS-kurven for MAVORIC-populationen højere end før vægtningen, hvilket muligvis kan være relateret til, at 12 % af patienterne i DK havde SS vs. 44 % i

MAVORIC-populationen samt at patienterne i DK SoC havde modtaget 2 tidligere systemiske behandlinger (median) vs. 3 tidligere systemiske behandlinger i MAVORIC-populationen, hvilket tilsyneladende mere end opvejer den højere alder i DK SoC. Fortolkningen er dog usikker, da der ikke foreligger oplysninger om PS, sygdomsstadium og komorbiditet i DK SoC.

Samlet vurderer Medicinrådet, at de metodologiske begrænsninger reducerer sammenligningens validitet. Effekten af komparator kan være underestimeret, så mogamulizumab fremstår mere fordelagtig, og den observerede forskel i OS kan delvist skyldes systematiske forskelle mellem populationerne frem for behandlingseffekt.

Der foreligger ingen studier, som sammenligninger bivirkningsprofiler for mogamulizumab og de behandlinger, som indgår i DK SoC.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

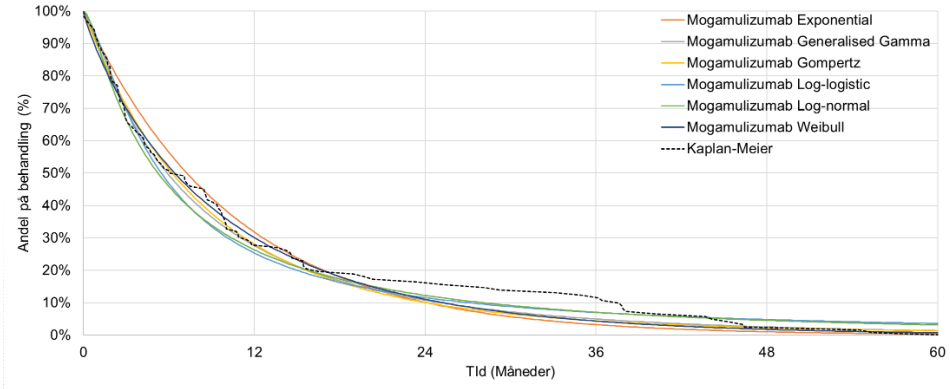
4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

OS og NTFS for mogamulizumab og DK SoC er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.3.4 3.3.6. I indeværende afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarigheden for de to behandlingsarme.

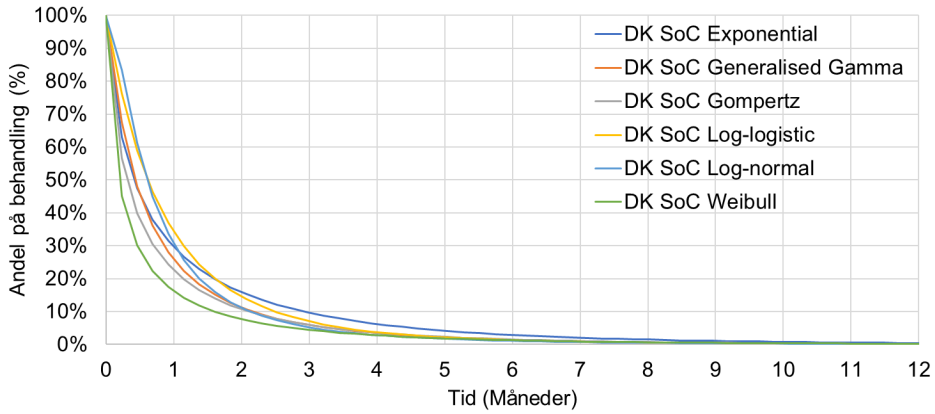
4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

Til fremskrivning af behandlingsvarighed i mogamulizumab-armen anvender ansøger de observerede ToT-data fra MAVORIC-studiet. Behandlingsvarigheden for DK SoC-armen estimeres ved at beregne cyklus-specifikke HR mellem den fremskrevne NTFS- og ToT-kurver fra mogamulizumab-armen og anvende dem på den modellerede NTFS-kurve for DK SoC-armen, se Figur 21 og Figur 22. Metoden bygger på antagelsen om, at forholdet mellem ToT og NTFS observeret i mogamulizumab-armen kan generaliseres til DK SoC-armen. Ansøger vurderer, at denne antagelse er rimelig, idet begge arme forventes at have tilsvarende mønstre for behandlingsophør, tolerabilitetsprofiler og årsager til behandlingsophør.

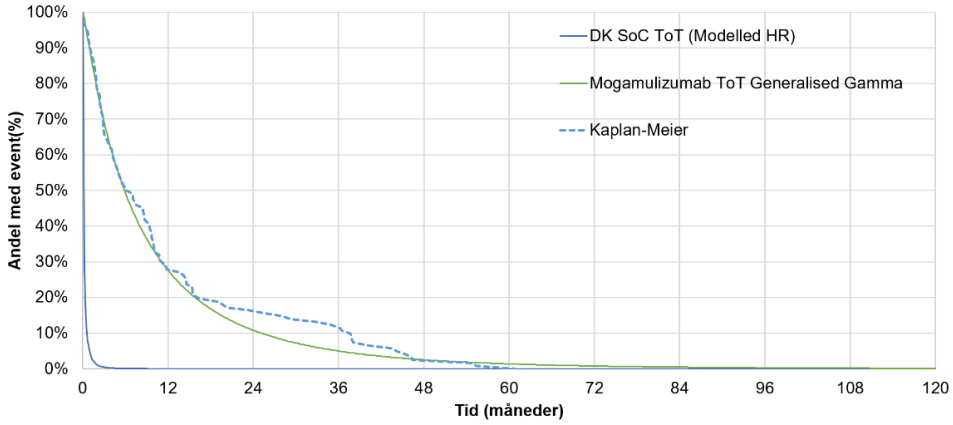
Baseret på argumenter vedrørende intern validitet (statistisk og visuelt fit), har ansøger valgt at fremskrive ToT-data for mogamulizumab med en generaliseret gamma fordeling, se Figur 23. Gennemsnitlig estimeret behandlingsvarighed for mogamulizumab og DK SoC er hhv. 14 måneder og 1,4 måned.



Figur 21. Fremskrivning af behandlingsvarighed for mogamulizumab



Figur 22. Fremskrivning af behandlingsvarighed for DK SoC



Figur 23. Ansøgers valg af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinrådet anvender, ligesom ansøger, en generaliseret gammafordeling til fremskrivning af ToT i mogamulizumab-armen. Denne resulterer i en gennemsnitlig behandlingsvarighed på ca. 14 måneder.

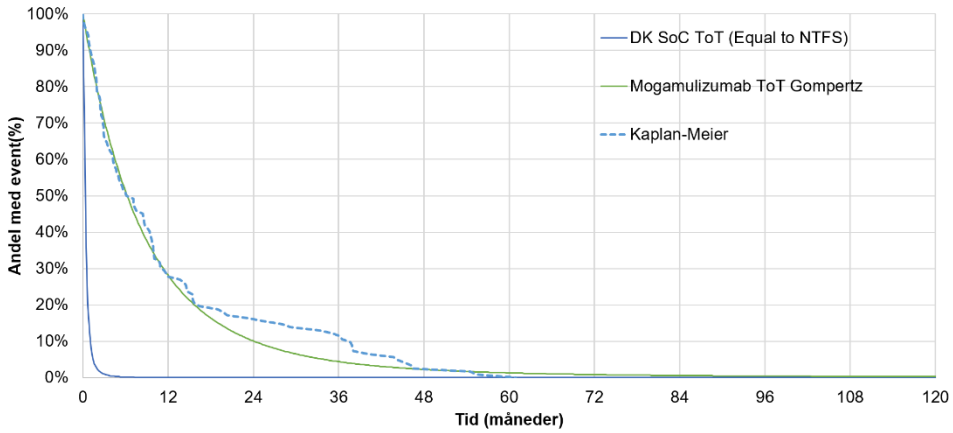
Gompertz fordelingen (behandlingsvarighed på 22 mdr.) vurderes også at være klinisk plausibel og testes i en følsomhedsanalyse.

Fremskrivning med Gompertz-fordelingen resulterer i en kurve for ToT i mogamulizumab-armen, som danner et plateau, hvilket er klinisk plausibelt set i lyset af, at der forventes at være patienter med langvarig behandlingseffekt, som derfor kan fortsætte behandlingen over længere tid.

Medicinrådet vurderer, at ToT i DK SoC-populationen er betydeligt underestimeret, idet ToT afledes af forholdet mellem ToT og NTFS i mogamulizumab-armen. Inden for rammerne af det eksisterende datagrundlag og den anvendte modellering af ToT har det ikke været muligt at modellere en behandlingsvarighed, der vurderes klinisk plausibel. Medicinrådet vælger derfor at sætte ToT lig NTFS, da denne tilgang giver den klinisk mest plausible behandlingsvarighed.

Da ToT i DK SoC-populationen fortsat vurderes at være betydeligt underestimeret, gennemfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor ToT i DK SoC-populationen sættes lig ToT i mogamulizumab-armen. Rationalet er, at behandlingsvarigheden i mogamulizumab-armen vurderes at være mere repræsentativ for behandlingsvarigheden ved dansk standardbehandling i klinisk praksis. Denne tilgang medfører dog negativ tid i stadiet sygdomskontrol (monitorering) og dermed negative omkostninger i dette stadie, hvilket ikke er klinisk plausibelt. Følsomhedsanalysen vurderes alligevel at bidrage med et mere retvisende estimat af omkostningerne forbundet med dansk standardbehandling.

Medicinrådets valg af fremskrivning af ToT fremgår af Figur 24. Følsomhedsanalysen er præsenteret i Figur 35, afsnit 14.3.1

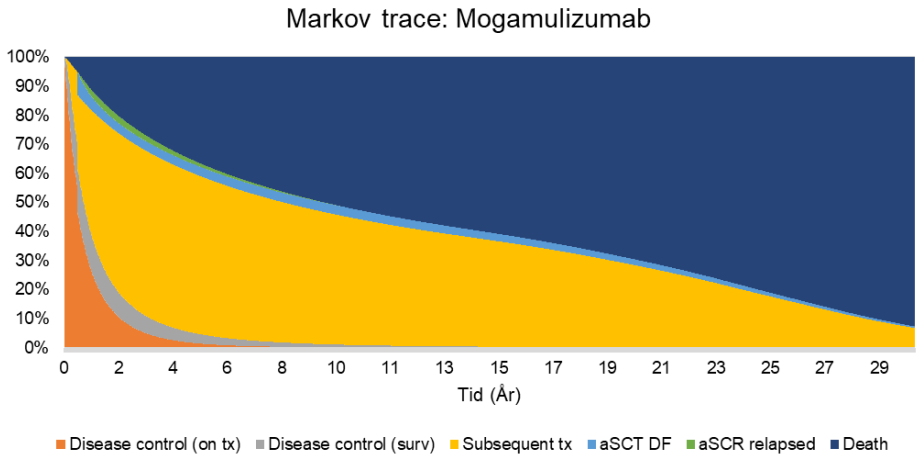


Figur 24. Medicinrådets valg af fremskrivning af behandlingsvarighed

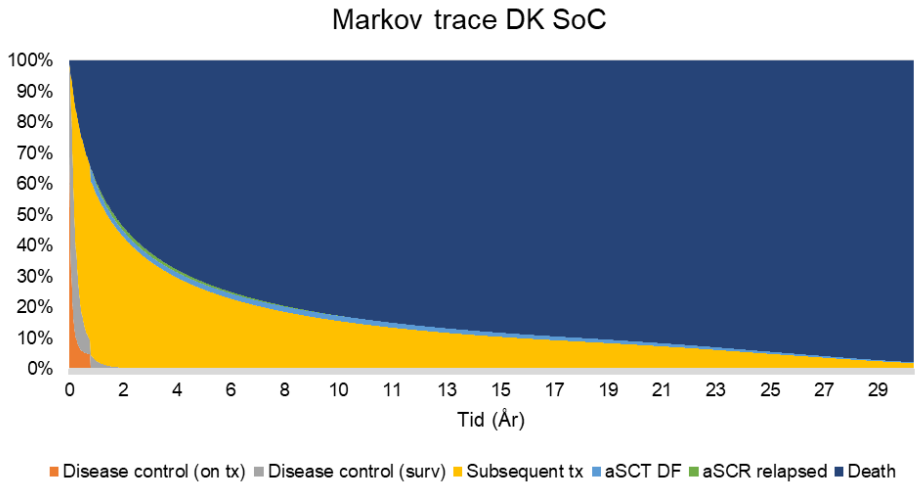
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Ansøgers modellerede gennemsnit for patienternes ophold i de forskellige helbredsstadier fremgår af Tabel 16. Markov traces fra ansøgers analyse for mogamulizumab og DK SoC fremgår af hhv. Figur 25 og Figur 26. Ansøger har ikke argumenteret for den kliniske plausibilitet af patienternes tid i de enkelte stadier.

De to Markov taces viser, at effekten er drevet af tiden i stadiet efterfølgende behandling. I tracet for DK SoC ses et knæk i sygdomskontrolstadiet, der skyldes at en andel af patienterne får allogen stamcelletransplantation efter DK SoC-behandling.



Figur 25. Ansøgers analyse: Markov trace for mogamulizumab



Figur 26. Ansøgers analyse: Markov trace for DK SoC

Tabel 16. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Mogamulizumab	DK SoC	Forskel
Totale leveår	**12,4 år**	**5,2 år**	**7,3 år**
Sygdomskontrol (på behandling)	[10,2 mdr.] 0,8 år	[1,36 mdr.] 0,1 år	[8,86 mdr.] 0,7 år
Sygdomskontrol (overlevelse)	[6,2 mdr.] 0,5 år	[2,16 mdr.] 0,2 år	[4,0 mdr.] 0,3 år
Efterfølgende behandling	[123,1 mdr.] 10,6 år	[53,25 mdr.] 4,4 år	[69,9 mdr.] 5,8 år
aSCT DF	[8,6 mdr.] 0,7 år	[4,52 mdr.] 0,4 år	[4,1 mdr.] 0,3 år
aSCT relapsed	[1,3 mdr.] 0,1 år	[0,7 mdr.] 0,1 år	[0,6 mdr.] 0,0 år
Behandlingsvarighed	[14,2 mdr.] 1,19 år	[1,4 mdr.] 0,12 år	[12,80 mdr.] 1,07 år]

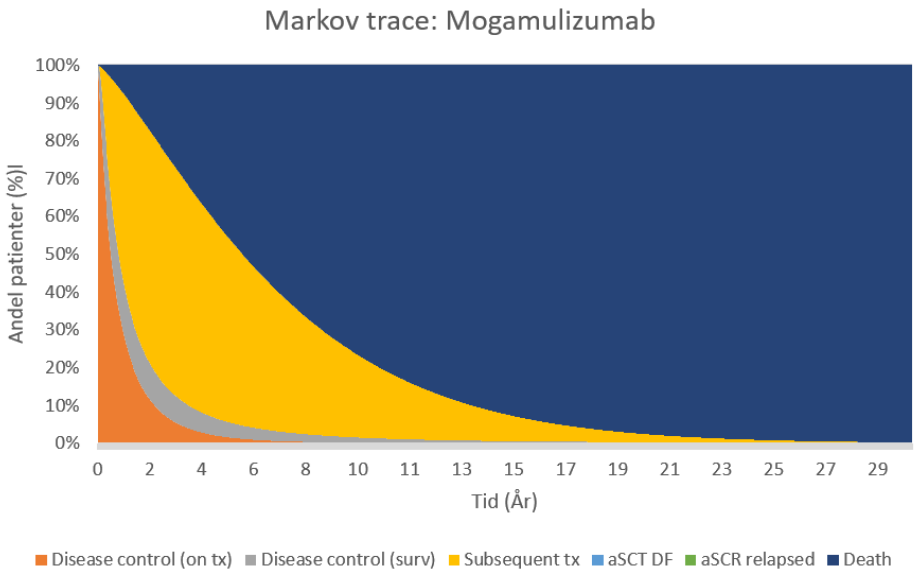
Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinrådet vurderer samlet, at de fremskrevne patientbevægelser er forbundet med betydelig usikkerhed. Usikkerheden knytter sig både til datagrundlaget for de estimerede overgangsforløb og til de antagelser, der er nødvendige for at omsætte de observerede effektdata til komplette patientforløb i modellen. Det gælder særligt fremskrivningen af OS og NTFS samt den afledte estimering af behandlingsvarighed og tid i sygdomskontrolstadiet for DK SoC-populationen.

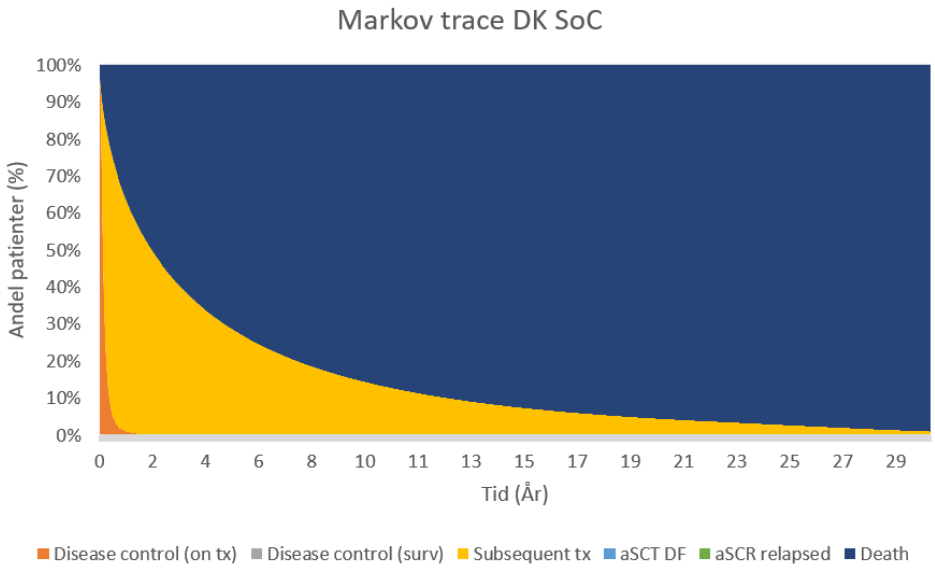
Medicinrådet har ved valg af fremskrivningsmodeller søgt at identificere de forløb, der samlet set fremstår mest klinisk plausible inden for rammerne af det eksisterende datagrundlag og den indsendte sundhedsøkonomiske model. Dette ændrer imidlertid ikke ved, at de fremskrevne patientbevægelser fortsat er behæftet med betydelig usikkerhed, og at modellens resultater derfor skal fortolkes med forsigtighed.

Medicinrådets modellerede gennemsnit for patienternes ophold i de forskellige helbredsstadier fremgår Tabel 17. Markov traces for Medicinrådets hovedanalyse for mogamulizumab og DK SoC fremgår af hhv. Figur 27 og Figur 28.

De to Markov traces viser, at den modellerede effekt primært drives af længere tid i stadiet sygdomskontrol. Dette vurderes klinisk plausibelt, da Medicinrådet på baggrund af klinisk erfaring forventer, at mogamulizumab forlænger den progressionsfrie overlevelse sammenlignet med DK SoC. Da NTFS defineres som tid til næste behandling eller død og dermed ikke alene afspejler tid til progression, er det forventeligt, at NTFS-kurven ligger over PFS-kurven. Medicinrådet vurderer derfor, at det overordnet er plausibelt, at effekten i modellen drives af NTFS-baseret tid i stadiet sygdomskontrol.



Figur 27. Markov trace for mogamulizumab i Medicinrådets hovedanalyse



Figur 28. Markov trace for DK SoC i Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 17. Modellerede gennemsnit i år i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede estimater og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Mogamulizumab	DK SoC	Forskel
Totale leveår	**6,62 år**	**4,49 år**	**2,14 år**
Sygdomskontrol (på behandling)	[10,6 mdr.] 0,9 år	[2,3 mdr.] 0,2 år	[8,3 mdr.] 0,7 år
Sygdomskontrol (overlevelse)	[7,4 mdr.] 0,6 år	[0,0 mdr.] 0,0 år	[7,4 mdr.] 0,6 år
Efterfølgende behandling	[61,4 mdr.] 5,1 år	[51,6 mdr.] 4,3 år	[9,9 mdr.] 0,8 år
Behandlingsvarighed	[14,2 mdr.] 1,2 år	[4,2 mdr.] 0,3 år	[10 mdr.] 0,8

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Ansøger har afrapporteret HRQoL for fire instrumenter, herunder EQ-5D-3L, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), Skindex-29 og ItchyQoL fra MAVORIC-studiet, se Tabel 18. HRQoL-resultaterne er således opgjort som en direkte sammenligning mellem mogamulizumab og vorinostat og ikke i forhold til dansk klinisk praksis.

Nytteværdier er beregnet på baggrund af EQ-5D-3L-data. Da EQ-5D-5L, som er standard for beregning af nytteværdier, ikke blev indsamlet, er EQ-5D-3L-data omregnet til EQ-5D-5L ved hjælp af validerede algoritmer.

Tabel 18.Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-3L	17 mdr. (31. december, 2016)	Effekt, nytteværdier	MAVORIC	Afsnit 5.1.1
FACT-G	17 mdr. (31. december, 2016	Effekt	MAVORIC	

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
Skindex-29	17 mdr. (31. december, 2016	Effekt	MAVORIC	
ItchyQoL	17 mdr. (31. december, 2016	Effekt	MAVORIC	

5.1.1 EQ -5D-3L og EQ-VAS

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EuroQol 5-Dimension 3 Level (EQ-5D-3L) er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-3L indekset og EQ VAS. For nærmere beskrivelse af måleinstrumentet se afsnit 14.4.

EQ-5D-3L-data er baseret på patienter i ITT-populationen fra MAVORIC-studiet med tilgængelige besvarelser ved baseline og ved seks udvalgte behandlingstidspunkter samt ved afslutning af behandling. EQ-5D-indeksscoren blev betragtet som manglende, hvis ikke alle fem dimensioner var besvaret.

5.1.1.2 Dataindsamling

Målinger blev foretaget ved baseline (umiddelbart inden behandling) og ved dag 26–28 i behandlingscyklus 1, 3, 5, 7, 9 og 11, samt ved afslutning af behandling.

I Tabel 19 og Tabel 20 angives besvarelser i mogamulizumab-armen og vorinostat-armen.

Besvarelsesandelene siden randomiseringen er lavere i vorinostat-armen end i mogamulizumab-armen, hvilket afspejler et hurtigere fald i antallet af patienter “at risk” i vorinostat-armen.

Besvarelsesandelene blandt patienter, der fortsat er “at risk”, er generelt høje og sammenlignelige mellem armene. Det tyder på, at forskellene i besvarelsesandele siden randomisering primært relaterer sig til forskelle i antallet af patienter, der fortsat indgår i opfølgningen, snarere end manglende besvarelser blandt de tilbageværende patienter.

Ansøger har ikke indsendt data, der belyser karakteristika for patienter uden besvarelser over tid, hvorfor selektionsbias ikke kan afvises. Dette kan påvirke resultaternes generaliserbarhed.

Tabel 19. Overblik over besvarelser, Mogamulizumab

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	184	183	99,5 %	99,5 %
Cyklus 1	172	169	98,3 %	91,8 %
Cyklus 3	132	123	93,2 %	66,9 %
Cyklus 5	104	101	97,1 %	54,9 %
Cyklus 7	87	85	97,7 %	46,2 %
Cyklus 9	73	70	95,9 %	38,0 %
Cyklus 11	52	50	96,2 %	27,2 %
Endt behandling	115	108	93,9 %	58,7 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.
**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.
***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Tabel 20. Overblik over besvarelser, Vorinostat

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	186	183	98,4 %	98,4 %
Cyklus 1	178	174	97,8 %	93,5 %
Cyklus 3	105	100	95,2 %	53,8 %
Cyklus 5	63	61	96,8 %	32,8 %
Cyklus 7	41	41	100,0 %	22,0 %
Cyklus 9	30	30	100,0 %	16,1 %

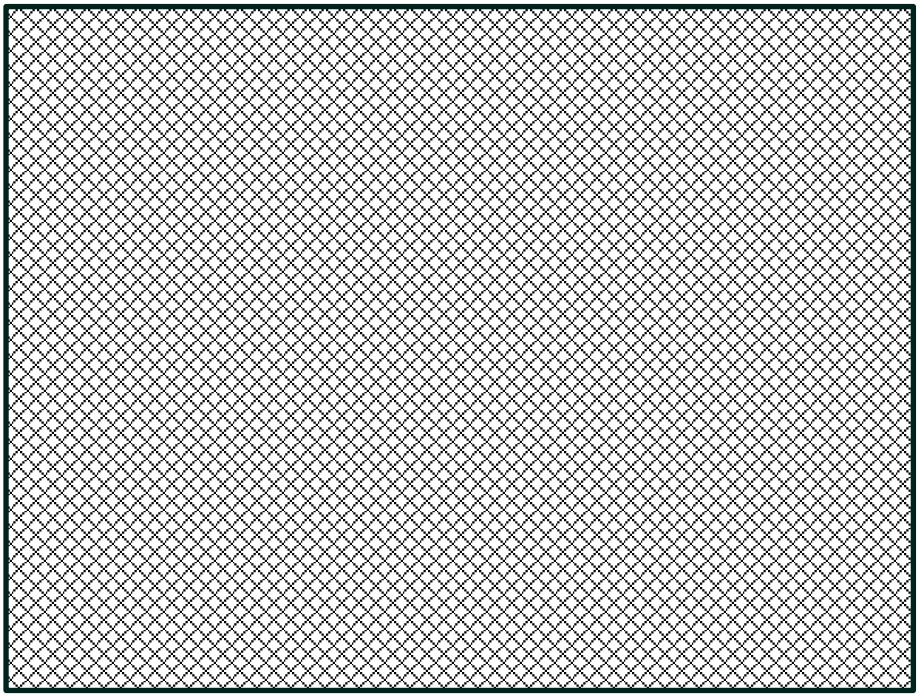
Tidspunkt	Antal patienter ”at risk”* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter ”at risk” på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Cyklus 11	24	22	91,7 %	11,8 %
Endt behandling	23	21	91,3 %	11,3 %

*Antal patienter ”at risk”: Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.
**Andel besvarelser ud af patienter ”at risk” på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ”at risk” på tidspunkt t.
***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

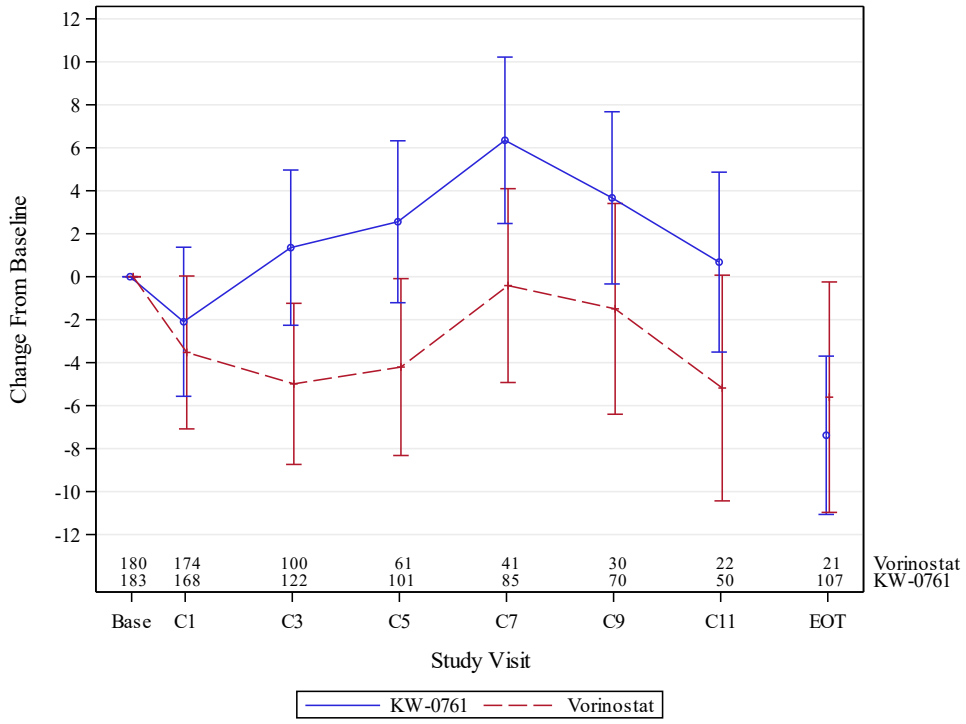
Resultater

For EQ-5D-3L-indeksscore samt EQ-VAS har ansøger rapporteret data for udviklingen over tid i henholdsvis Figur 29 og Figur 30. Figurerne viser den gennemsnitlige ændring fra baseline i en justeret analyse for både mogamulizumab- og vorinostat-armen. Derudover har ansøger præsenteret ujusterede gennemsnit ved hvert måletidspunkt, dog kun for EQ-VAS, se Tabel 21.

Udviklingen i HRQoL (målt ved indeksscore og EQ-VAS) er i begge behandlingsarme præget af betydelig variation over tid med brede og overlappende konfidensintervaller. Overordnet ses nummerisk højere scorer målt på både EQ-5D-3L og EQ-VAS i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen henover behandlingsperioden, se Figur 29 og Figur 30. Efter endt behandling ses et fald i HRQoL i begge arme, og niveauerne fremstår overordnet sammenlignelige.



Figur 29. Gennemsnitlige ændring i Indeks-score fra baseline (justeret analyse)



Figur 30. Gennemsnitlige ændring i EQ-VAS-score fra baseline (justeret analyse)

Tabel 21. Resultater for EQ-5D-3L-VAS

Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	[redacted]	[redacted]	NA
Cyklus 1	[redacted]	[redacted]	NA
Cyklus 3	[redacted]	[redacted]	NA
Cyklus 5	[redacted]	[redacted]	NA
Cyklus 7	[redacted]	[redacted]	NA
Cyklus 9	[redacted]	[redacted]	NA
Cyklus 11	[redacted]	[redacted]	NA
Endt behandling	[redacted]	[redacted]	NA

5.1.2 Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) er et spørgeskema med 27 spørgsmål, der er udviklet til at måle fire domæner af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) hos kræftpatienter: fysisk, social, emotionel og funktionel trivsel [20]. Instrumentet omfatter desuden en samlet total score, som opsummerer graden af HRQoL på tværs af de fire domæner.

Resultaterne er estimeret ved hjælp af en justeret *mixed model* (tilsvarende analysen for EQ-5D-3L), der inkluderer behandlingsarm, tidspunkt, interaktion mellem behandling og tidspunkt samt relevante baseline- og patientkarakteristika.

5.1.2.2 Dataindsamling

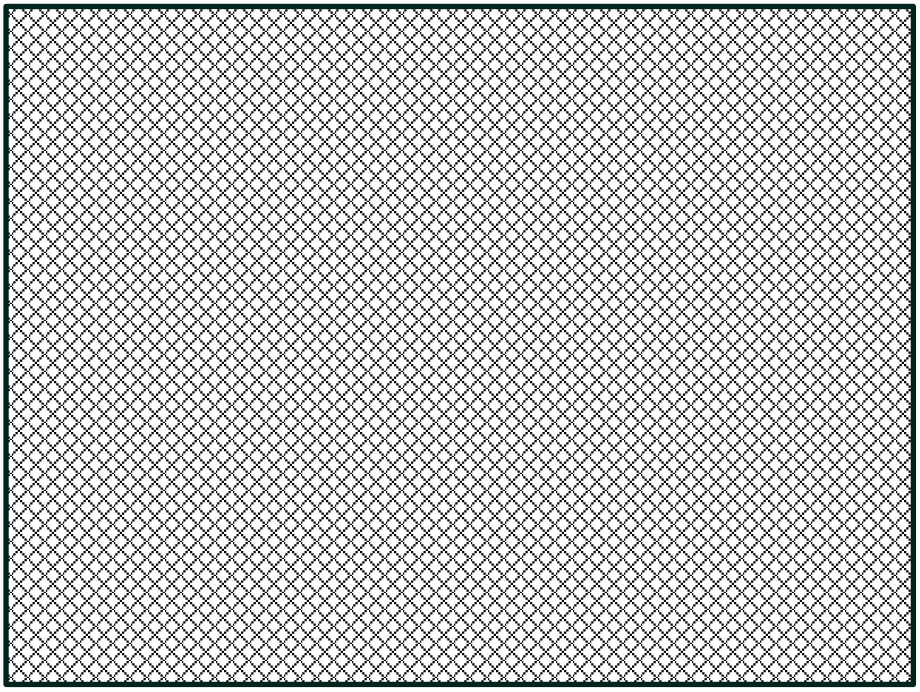
Dataindsamling foregik samtidig med indsamling for EQ-5D-3L, se afsnit 5.1.1. Ansøger har ikke inkluderet information om besvarelsesandelene. Ifølge MAVORIC-studiet er besvarelsesandelen sammenlignelige med EQ-5D-3L, dog kun angivet fra Baseline og efter 6 måneder (svarende til Cyklus 5).

5.1.2.3 Resultater

For FACT-G har ansøger rapporteret data for udviklingen i total score (Figur 31) samt separat for de fire domæner (vist i Figur 36 i bilag 14.5.1).

For total score ses generelt højere livskvalitet i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen gennem størstedelen af behandlingsperioden, med undtagelse af enkelte tidspunkter (bl.a. cyklus 11) samt ved endt behandling, hvor forskellen reduceres.

For de enkelte domæner observeres ligeledes statistisk signifikante forskelle ved de fleste måletidspunkter på tværs af domænerne til fordel for mogamulizumab.



Figur 31. Gennemsnitlige ændring i FACT-G total score fra baseline (justeret analyse)

5.1.3 Skindex-29 og Pruritus ItchyQoL

5.1.3.1 Instrument og studiedesign

ItchyQoL (Itch Quality of Life) er et pruritus (kløe)-specifikt spørgeskema, der anvendes til at måle påvirkningen af kløe på HRQoL [21]. Instrumentet består af 22 spørgsmål, der dækker tre domæner: symptomer, funktion og emotionelle aspekter. Besvarelser afgives på en Likert-skala, og der kan beregnes domænespecifikke scorer samt en samlet score, hvor højere værdier indikerer større påvirkning af livskvaliteten.

Kløe er et centralt symptom ved MF og SS og har væsentlig betydning for behandlingsbehovet. ItchyQoL vurderes derfor at være særligt relevant i denne population som supplement til de øvrige HRQoL-mål.

Skindex-29 er et hudspecifikt spørgeskema, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) hos patienter med hudsygdomme [22]. Instrumentet består af 29 spørgsmål, der dækker tre domæner: symptomer, funktion og emotionelle aspekter. Besvarelserne omregnes til en skala fra 0 til 100, hvor højere værdier indikerer større påvirkning af livskvaliteten. Der kan beregnes domænespecifikke scorer samt en samlet score.

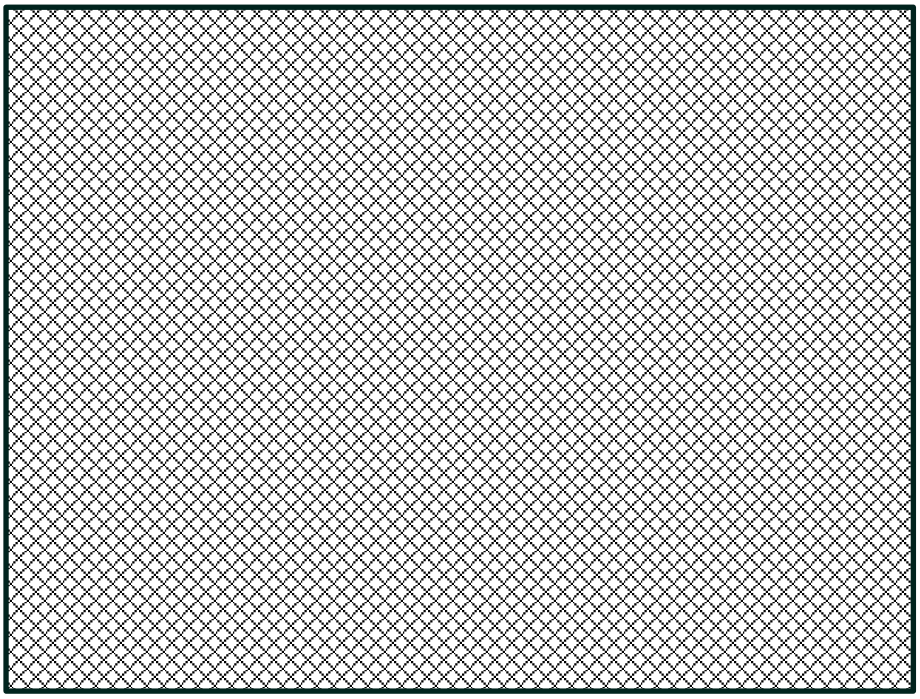
5.1.3.2 Dataindsamling

Dataindsamling foregik samtidig med indsamling for EQ-5D-3L, samt FACT-G - se afsnit 5.1.1. Ansøger har ikke inkluderet information omkring besvarelsesandelene. Ifølge MAVORIC-studiet er besvarelsesandelen sammenlignelige med EQ-5D-3L, dog kun angivet fra Baseline og efter 6 måneder (svarende til Cyklus 5).

5.1.3.3 Resultater

For både ItchyQoL og Skindex har ansøger rapporteret longitudinelle data for udviklingen. For ItchyQoL er der præsenteret resultater både i form af total score (Figur 32) samt separat for de specifikke domæner (vist i Bilag 14.5.2). For Skindex er de domænespecifikke resultater præsenteret (vist i Bilag 14.5.3).

For I**tchyQol**, er der ikke rapporteret konsistente statistisk signifikante forskelle for den samlede score, hvor der visuelt ikke ses en tydelig og konsistent forskel mellem behandlingsarmene over tid (Figur 32).



Figur 32. Gennemsnitlige ændring i Itchy Qol Total score fra baseline (justeret analyse)

Ligeledes, **for Skindex,** er der præsenteret data, som for de enkelte domæner kun viser signifikante forskelle på enkelte behandlingstidspunkter, se afsnit 14.5.3.

5.1.4 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at de anvendte instrumenter i MAVORIC-studiet samlet set belyser forskellige aspekter af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL), herunder både generel HRQoL (EQ-5D-3L og FACT-G) og symptomspecifik HRQoL (Skindex-29 og ItchyQoL).

Udviklingen EQ-5D-3L indeksscore og EQ-VAS var i begge behandlingsarme i MAVORIC-studiet præget af betydelig variation over tid med brede og overlappende konfidensintervaller. Overordnet sås nummerisk højere scorer målt på både EQ-5D-3L og EQ-VAS i mogamulizumab-armen sammenlignet med vorinostat-armen i løbet af behandlingsperioden. Desuden var behandling med mogamulizumab forbundet med et bedre fysisk velbefindende målt ved FACT-G sammenlignet med vorinostat. Forskellen var statistisk signifikant ved de fleste tidspunkter under behandlingen. Resultaterne skal dog fortolkes med forsigtighed, som følge af studiets åbne design.

Medicinrådet vurderer, at de patientrapporterede spørgeskemaer ItchyQoL og Skindex-29, som anvendes til at måle, hvordan hudsymptomer påvirker HRQoL, er særligt relevante for patienter med MF og SS, idet pruritus (kløe) er et centralt symptom ved disse sygdomme. Medicinrådet vurderer imidlertid, at MAVORIC-studiet ikke demonstrererede overbevisende forskelle i ItchyQoL og Skindex-29-scorer mellem mogamulizumab og vorinostat-armen, men resultaterne er behæftet med usikkerhed, blandt andet på grund af få måletidspunkter.

Medicinrådet vurderer, at mogamulizumab i nogle tilfælde kan have en lindrende effekt på hudkløe, hvilket forventes potentielt at kunne have en positiv indvirken på HRQoL, selvom dette ikke er tydeligt afspejlet i resultaterne fra MAVORIC-studiet.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i MAVORIC-studiet indsamlet data med det generiske EQ-5D-3L-spørgeskema. Ansøger har anvendt indirekte mapping fra EQ-5D-3L indsamlet i MAVORIC-studiet til EQ-5D-5L ved brug af en valideret mappingalgoritme [23]. Besvarelserne er efterfølgende konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte, og nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Da komparatorarmen i MAVORIC-studiet ikke afspejler dansk klinisk praksis baserer ansøger nytteværdierne på mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet og anvender dem på tværs af behandlingsarmene.

Tabel 22 viser grundlaget for estimering af nytteværdierne i ansøgers analyse

Tabel 22. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-3L	DK	MAVORIC	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne sygdomskontrol og efterfølgende behandling. Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor "progression" inkluderes som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. *sygdomskontrol* og *efterfølgende behandling* er udledt.

Ansøger antager, at manglende data er missing-at-random (MAR) og anvender en mixed model for repeated measurements (MMRM), hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger har ikke redegjort for rimeligheden af at antage MAR.

Ansøger har ikke inkluderet nyttefald for uønskede hændelser i modellen og har ikke givet begrundelse herfor.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Ansøgers anvendte nytteværdier fremgår af Tabel 23.

Tabel 23. Anvendte nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdier (95 % CI)	Antal besvarelser i helbredsstadiet	Instrument, præferencevægte	Kilde
Sygdomskontrol (på behandling)	0,739 (0,711; 0,767)	488	EQ-5D-5L, DK	MAVORIC, mogamulizumab armen
Sygdomskontrol (monitorering)	Antaget samme som sygdomskontrol (på behandling)			
Efterfølgende behandling	0,712 (0,674; 0,751	108	EQ-5D-5L, DK	MAVORIC, mogamulizumab armen

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af nytteværdier i sygdomskontrol- og efterfølgende behandling-stadiet og benytter de angivne nytteværdier for disse stadier.

De anvendte nytteværdier er udelukkende baseret på data fra mogamulizumab armen i MAVORIC studiet. Medicinrådet vurderer trods manglende data, at mogamulizumab kan være med til at forbedre patienternes livskvalitet sammenlignet med nuværende standardbehandling. Det forventes kun at patienternes livskvalitet forbedres i den periode, hvor de modtager behandling med mogamulizumab, da det specifikt er effekten på kløe, der vurderes at have betydning på livskvaliteten. Derfor udføres en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien i Mogamulizumab-armen øges med 5 % i stadiet for sygdomskontrol (på behandling).

Medicinrådet bemærker også, at nytteværdien i stadiet for efterfølgende behandling er baseret på få målinger efter endt behandling. For at belyse hvor robust resultaterne af analysen er over for ændringer i nytteværdien under efterfølgende behandling, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyser, hvor nytteværdierne for efterfølgende behandling reduceres med 5 %, se Tabel 24.

Tabel 24. Overblik over nytteværdierne, som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse

Analyse	Sygdomskontrol	Efterfølgende behandling
Medicinrådets hovedanalyse	0,74	0,71
Følsomhedsanalyser		
Nytteværdi i Sygdomskontrol (På behandling) øges med 5 % i mogamulizumab armen	0,78	0,71
Nytteværdier i Efterfølgende behandling reduceres med 5% i begge arme	0,74	0,67

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Mogamulizumab administreres vægtbaseret med en dosis på 1 mg/kg jf. afsnit 3.2.2. Komparator, som udgøres af den danske standardbehandling, udgøres af flere forskellige lægemidler og terapier, se 3.2.3. En oversigt over ansøgers antagelser vedr. dosering af lægemidler fremgår af

Tabel 25. Ansøger har for lægemidler, der doseres vægtbaseret beregnet dosis pba. individdata i MAVORIC. Her var den gennemsnitlige kropsvægt på 77 kg. For lægemidler, der doseres på baggrund af kropsoverflade (*body surface area* - BSA), har ansøger beregnet dosis på baggrund af en antagelse om en gennemsnitlig BSA på 1,91 m^2.

Ved beregning af lægemiddelomkostninger for mogamulizumab og DK SoC har ansøger desuden anvendt en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 %. I MAVORIC studiet blev der rapporteret en RDI på 94,4 % for mogamulizumab. For behandling ved mogamulizumab har ansøger antaget at deling af hætteglas ikke er muligt. Ved administration af lægemidler i komparatorarmen, der gives i.v. har ansøger antaget, at det vil være muligt at dele hætteglas uden spild. Ansøger har dog inkluderet en antagelse om, at antal af hætteglas bliver rundet ned til nærmeste helantal, hvis patienterne dosis er op til 10 % over indholdet i nærmeste hætteglaskombination.

Tabel 25. Ansøgers antagelser vedr. lægemiddeloplysninger

Lægemiddel (administrationsvej)	Patient-fordeling (%)	Dose	RDI	Frekvens
Intervention				
Mogamulizumab (i.v.)		1.00 mg/kg	100%	Dag 1, 8, 15, 22 i cyklus 1; Herefter dag 1 og 15 i 28-dages serier
Komparator				
Bexarotene (Oral)	1,9 %	600 mg	100%	2 x dagligt
Acitretin (Oral)	18,6 %	30 mg	100%	1 x dagligt
Isotretinoin (Oral)	0,8 %	0,5 mg/kg	100%	1 x dagligt
Alitretinoin (Oral)	0,2 %	30 mg	100%	1 x dagligt
Peginterferon alfa-2a (subkutan)	13,2 %	180 µg	100%	1 x ugentlig
Methotrexate	10,7 %	30 mg	100%	1 x dagligt
Cyclophosphamide, CHOP (i.v.)	0,0 %	750 mg/m^2	100%	Dag 1 i 21-dages serier
Doxorubicin, CHOP (i.v.)	1,2 %	50 mg/m^2	100%	Dag 1 i 21-dages serier
Vincristine, CHOP (i.v.)	0,0 %	1,4 mg/m^2	100%	Dag 1 i 21-dages serier
Prednisolone, CHOP (Oral)	16,5%	40 mg/m^2	100%	Dag 1, 2, 3, 4, 5 i 21-dags serier
Gemcitabine (i.v.)	0,8 %	1000 mg/m^2	100%	Dag 1 og 8 i 21-dags serier
Etoposide (Oral)	0,4 %	120 mg/m^2	100%	Dag 1, 2, 3, 4, 5 i 28-dags serier
Chlorambucil (Oral)	0,2 %	10 mg	100%	1 x dagligt
Chlormethine (topisk)	4,9 %	1 g	100%	1 x dagligt på det berørte område, op til 6 x 60gr pr. patient pr. år
Carmustine (i.v.)	0,0 %	200 mg/m^2	100%	1x hver 6. uge
Alemtuzumab (i.v.)	2,1 %	10 mg	100%	3 x pr. uge

Lægemiddel (administrationsvej)	Patient-fordeling (%)	Dose	RDI	Frekvens
Brentuximab vedotin (i.v.)	1,9 %	1,8 mgz/kg	100%	1 x hver 3. uge
Pembrolizumab (i.v.)	1,0 %	200mg	100%	1 x hver 3. uge
Fototerapi UV-A, PUVA (topisk)	7,4 %	1 behandling	100%	3 x pr. Uge I 14 uger
Fotoferese ECP (topisk)	3,9 %	1 behandling	100%	2 x på 2 dage efter hinanden pr 4 ugers serier
Total Hudelektronstrålebehandling, TSEBT (topisk)	4,3 %	1 behandling	100%	1 x pr. år
Local radiotherapy (topisk)	10,1 %	1 behandling	100%	1 x pr. år

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet bemærker at lægemidlet etoposid og gemcitabin ikke anvendes i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at eksklusion af denne har mindre betydning for de inkrementelle omkostninger, og anvender samme antagelse som ansøger.

SpCet for mogamulizumab beskriver ikke mulighed for, at antallet af hætteglas kan afrundes, såfremt patienternes beregnede dosis overstiger indholdet i den nærmeste hætteglaskombination med op til 10 %. Derfor udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor antallet af hætteglas ikke afrundes, selvom patienternes beregnede dosis overstiger indholdet i den nærmeste hætteglaskombination med < 10 %.

Medicinrådet anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

I modellen tilskrives omkostningerne til efterfølgende behandling alle patienter, der indtræder i stadiet Efterfølgende behandling. Typen og fordelingen af efterfølgende behandling baserer ansøger på data fra danske registre. Ansøger antager at fordelingen af efterfølgende behandling er ens for intervention og komparator, se Tabel 26.

Ansøger har ikke medregnet administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandling, da dette enten består af DRG-sygehusforløb eller tabletbehandling.

Tabel 26. Ansøgers antagelser: Antagelser vedr. efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse

Lægemiddel (administrationsvej)	Patient-fordeling (%)	Dose eller DRG-gruppe	RDI	Frekvens	Behandling svarighed, dage
Fototerapi UV-A, PUVA (topisk)	8,83 %	17MA89	100 %	3 x pr. Uge I 14 uger	98
Total Hudelektronstrålebehandling, TSEBT (topisk)	8,48 %	27MP01	100 %	1 x pr. år	N/A
Local radiotherapy (topisk)	16,25 %	27MP03	100 %	1 x pr. år	125
Clobetason og clobetasol	28,62 %	5 g	100 %	1 x pr. dag	100
Betamethason	12,01 %	6,25 g	100 %	1 x pr. dag	180
Hydrocortison	3,89 %	6,25 g	100 %	1 x pr. dag	365
Mometasone	21,91 %	3,75 g	100 %	1 x pr. dag	180

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger
Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at alle patienter får efterfølgende behandling. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 27.

Tabel 27. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform		Frekvens	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
IV-infusion (rutinemæssig administration)	Mogamulizumab:	Dag 1, 8, 15, 22 af første cyklus; Dag 1 og 15 i efterfølgende cyklus.	11MA98	1.543
	DK Soc:	Følger efter hver DK SoC-behandlings egen administrationsfrekvens, se		

Administrationsform	Frekvens	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK

Tabel 25.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

6.2.2 Behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 28. Ansøger har anvendt en mikrobaseret tilgang til at opgøre omkostningerne til behandlingsmonitorering.

Tabel 28. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Enhedsomkostning	Reference
Kontrol ved sygeplejerske	Sygdomskontrol: 4 x pr år Efterfølgende behandling: 12 x pr år	462	Katalog for enhedsomkostning
Kontrol ved dermatolog	Sygdomskontrol: 2 x pr år Efterfølgende behandling: 6 x pr år	593	Katalog for enhedsomkostning
Kontrol onkolog	Sygdomskontrol: 2 x pr år Efterfølgende behandling: 6 x pr år	739	Katalog for enhedsomkostning

*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Når der anvendes en mikrobaseret tilgang, skal alle relevante enkeltkomponenter af ressourceforbruget opgøres og værdisættes. Enkeltkomponenterne kan omfatte personaletid, omkostninger til blodprøver, overheads og utensilier mv. Da dette ikke er gjort ændrer Medicinrådet omkostningerne forbundet med behandlingsmonitorering fra enhedsomkostninger til DRG-takster. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om frekvenserne for behandlingsmonitorering, se Tabel 29.

Tabel 29. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Kontrol ved sygeplejerske	Sygdomskontrol: 4 x pr år Efterfølgende behandling: 12 x pr år	DC848(A) Kutant T-celle lymfom UNS DZ089 (P) Kontrolundersøgelse efter behandling af kræft UNS	17MA98: MDC17 1.dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.114
Kontrol ved dermatolog	Sygdomskontrol: 2 x pr år Efterfølgende behandling: 6 x pr år	DC848(A) Kutant T-celle lymfom UNS BNXA8 (P) Anden specificeret dermatologisk behandling	17MA98: MDC17 1.dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.114
Kontrol onkolog	Sygdomskontrol: 2 x pr år Efterfølgende behandling: 6 x pr år	DC848(A) Kutant T-celle lymfom UNS DZ089 (P) Kontrolundersøgelse efter behandling af kræft UNS	17MA98: MDC17 1.dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.114

6.2.3 Uønskede hændelser

I den sundhedsøkonomiske model håndterer ansøger uønskede hændelser ved at omregne observerede hændelsesfrekvenser fra MAVORIC studiet, se Tabel 30, til modelcyklus-specifikke sandsynligheder ved hjælp af en eksponentiel overlevelsesmodel. Denne tilgang bygger på en antagelse om en konstant hazard rate over tid. Ansøger tilskriver omkostninger til alle patienter i behandling.

På grund af begrænsede tilgængelige data antager ansøger, at frekvenserne af uønskede hændelser for DK SoC er de samme som dem, der blev observeret i mogamulizumab-armen.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 30.

Tabel 30. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Sandsynlighed pr. uge		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Mogamulizumab	DK SoC			
Øget aspartat aminotransferase	0,03%	0,03%	DK769 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år]	2.072 DKK

Uønsket hændelse	Sandsynlighed pr. uge		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Mogamulizumab	DK SoC			
Cellulitis	0,05%	0,05%	DL089 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.578 DKK
Forstoppelse	0,01%	0,01%	DK590 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u.	4.977 DKK
Nedsat appetit	0,03%	0,03%	DR630 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.992 DKK
Diarré	0,01%	0,01%	DK591 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u.	4.977 DKK
Kutan lægemiddelreaktion	0,11%	0,11%	DT808 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.208 DKK
Træthed	0,04%	0,04%	DR539A (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5.271 DKK
Hypertension	0,11%	0,11%	DI159 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	05MA11: Hypertension	18.807 DKK
Infusionsrelateret reaktion	0,04%	0,04%	DT808 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år uden dialyse og uden plasmaferese]	2.208 DKK
Kvalme	0,01%	0,01%	DR119B (A) og DC848 (B),	06MA11: Malabsorption og betændelse i	4.977 DKK

Uønsket hændelse	Sandsynlighed pr. uge		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Mogamulizumab	DK SoC			
			varighed ≥ 12 timer (lang)]	spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u.	
Pneumoni	0,10%	0,10%	DJ110 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	04MA14: Lungebetændelse og pleuritis, pat. 18-59 år	34.955 DKK
Pyrexi	0,01%	0,01%	DR509 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	18MA98: MDC18 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.781 DKK
Sepsis	0,03%	0,03%	DA419 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	18MA01: Sepsis	53.570 DKK
Vægttab	0,01%	0,01%	DR634 (A) og DC848 (B), varighed ≥ 12 timer (lang)]	10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.992 DKK

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Der foreligger ingen studier, som sammenligninger bivirkningsprofiler for mogamulizumab og de behandlinger, som indgår i dansk klinisk praksis jf. afsnit 3.4. Medicinrådet vurderer på baggrund af erfaring med behandling med mogamulizumab i dansk klinisk praksis, at det er rimeligt at antage ens bivirkningsprofiler for mogamulizumab og DK SoC. Medicinrådet anvender derfor ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser.

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 31. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. en ældre version af Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 31. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
Intravenøs administration	Se	1 time infusion 30 min observation	30 min

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
	Tabel 25		
Kontrol ved sygeplejerske	Sygdomskontrol: 4 x pr år Efterfølgende behandling: 12 x pr år	30 min	30 min
Kontrol ved dermatolog	Sygdomskontrol: 2 x pr år Efterfølgende behandling: 6 x pr år	30 min	30 min
Kontrol onkolog	Sygdomskontrol: 2 x pr år Efterfølgende behandling: 6 x pr år	30 min	30 min

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøger ikke har fulgt Medicinrådets vejledninger ifm. inklusion af patientomkostningerne. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug per aktivitet præsenteret i Tabel 31, men justerer transporttid til 90 min. Medicinrådet anvender herudover en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg jf. Medicinrådets metodevejledning. Da ingen af aktiviteterne forventes at ske ved samme besøg, inkluderes der én særskilt transporttid og transportomkostning pr. aktivitet.

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 32.

Tabel 32. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Stadie vedr. aSCT	Inkluderet	Ekskluderet	2.4
Slutstadie forud for død	Inkluderet	Ekskluderet	2.4
Fremskrivning af OS	Samlet model: Log-normal fordeling	Separate modeller: Mogamulizumab: Weibull SoC: Weibull	3.3.5
Fremskrivning af NTFS	Mogamulizumab: log-normal SoC: Modelleret HR	Mogamulizumab: Generaliseret gamma SoC: Modelleret HR	3.3.6
Fremskrivning af ToT	Mogamulizumab: Generaliseret gamma SoC: Modelleret HR	Mogamulizumab: Generaliseret gamma SoC: ToT=NTFS	4.1.1
Omkostninger til behandlings-monitorering	Mikrobaseret tilgang	DRG-takster	6.2.2
Patient-omkostninger	Patienttid på 188 DKK pr. time Transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg Transporttid: 30 min	Patienttid på 200 DKK pr. time Transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg Transporttid: 90 min	6.3

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 1,43 QALY (1,96 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1,1 mio. DKK, mens ICER er ca. 793.00 DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for mogamulizumab. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes livskvalitet er højere i sygdomskontrol stadiet end i efterfølgende behandling, samt at mogamulizumab har en positiv effekt på patienternes overlevelse.

Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede estimater og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Mogamulizumab	DK SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	38.043	1.286	36.757
Sygdomshåndtering	240.233	182.072	58.162
Håndtering af uønskede hændelser	3.522	772	2.750
Patienttid	80.993	50.168	30.825
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i Sygdomskontrol (på behandling)	0,86	0,19	0,67
Leveår i Sygdomskontrol (monitorering)	0,55	0,00	0,55
Leveår i Efterfølgende behandling	4,26	3,52	0,74
Totale leveår	**5,67**	**3,71**	**1,96**

	Mogamulizumab	DK SoC	Forskel
QALY i Sygdomskontrol (på behandling)	0,64	0,14	0,50
QALY i Sygdomskontrol (monitorering)	0,40	0,00	0,40
QALY i Efterfølgende behandling	3,02	2,49	0,53
Totale QALYs	**4,06**	**2,63**	**1,43**

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 581.226 DKK** **Beregnet med SAIP:** [redacted]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 793.478 DKK** **Beregnet med SAIP:** [redacted]

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er relativt robust over for antagelser vedr. fremskrivning af ToT og antagelser vedr. nytteværdier, se Tabel 34.

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af Medicinrådet hovedanalyse			**1,43**	[redacted]	
Fremskrivning af ToT mogamulizumab	Gompertz fordeling: 21,92 mdr. Hovedanalyse: generaliseret gamma: 14,22 mdr.	Der er risiko for at behandlingsvarigheden for mogamulizumab underestimeres, da der er patienter, der modtager	**1,43**	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
		behandlingen længe, se afsnit 4.1.1			
Fremskrivning af ToT SoC,	ToT SoC sættes lige med ToT mogamulizumab	Der er risiko for at behandlingsvarigheden i DK SoC underestimeres og forventning om at behandlingsvarigheden er ens i de 2 arme, se afsnit 4.1.1	**1,43**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i Sygdomskontrol (På behandling) øges med 5 % i mogamulizumab armen i sygdomskontrolstadiet	Sygdomskontrol: 0,74 justeres op til 0,78	Risiko for at nytteværdien i sygdomskontrol stadier (på behandling) er underestimeret, Se afsnit 5.2.4	**1,47**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdier i Efterfølgende behandling nedjusteres med 5% i begge arme	Efterfølgende behandling 0,71 nedjusteres til Efterfølgende behandling: 0,67	Risiko for at overestimere nytteværdien i efterfølgende behandling, se afsnit 5.2.4	**1,41**	[redacted]	[redacted]
Lægemiddelomkostninger mogamulizumab	Når patienternes dosis overstiger indholdet i en hætteglaskombination, afrundes antallet af hætteglas ikke	Der er ikke noget i SPC'et for mogamulizumab der indikerer, at denne antagelse er rimelig	**1,43**	[redacted]	[redacted] ([redacted]

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Usikkerhederne skyldes primært, at datagrundlaget bygger på en uforankret indirekte sammenligning mellem to populationer, hvor sammenligneligheden ikke kan vurderes

tilstrækkeligt. Dertil kommer, at der for komparatorarmen kun foreligger OS-data. De øvrige modelinput for DK SoC-armen er enten baseret på data fra mogamulizumab-armen i MAVORIC-studiet eller på en række antagelser, som ikke alle vurderes at være plausible. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for sammenligningen af mogamulizumab og DK SoC til behandling af voksne patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS), der har fået mindst én tidligere systemisk behandling.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 35 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s) for cost-utility-analyser. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 35. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s) for cost-utility-analyser

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt	Effekten i den sundhedsøkonomiske analyse drives af OS, der er forbundet med væsentlig usikkerhed: 1) Baseret på resultat af en uforankret IPTW-analyse med udeladelse af relevante prognostiske faktorer. 2) I analysen er det kun OS, der justeres. Der anvendes det observerede NTFS og ToT data i mogamulizumab armen. 3) NTFS og ToT i DK SoC modelleres ved at anvende HR mellem OS og henholdsvis NTFS og ToT kurverne i mogamulizumab armen på OS SoC kurven.	Der er væsentlig usikkerhed forbundet med den relative effekt i den sundhedsøkonomiske analyse, og der er risiko for bias, der ikke kan retningsbestemmes. Medicinrådet har gennemført relevante følsomhedsanalyser for at belyse usikkerheden forbundet med fremskrivningen af behandlingsvarigheden. Estimaterne for OS og NTFS er imidlertid behæftet med betydelig strukturel usikkerhed, som ikke har været mulig at kvantificere ved følsomhedsanalyser.

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Ansøger antager, at 11 patienter er kandidater til behandling med mogamulizumab (se afsnit 1.2), og at markedsoptaget er 100 % i alle år.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse
Medicinrådet vurderer at ca. 6 nye patienter årligt vil være kandidater til og modtage behandling med mogamulizumab i dansk klinisk praksis ved anbefaling, se afsnit 1.2 samt Tabel 36.

Tabel 36. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales				
Mogamulizumab	6	6	6	6	6
DK SoC	0	0	0	0	0
	Anbefales ikke				
Mogamulizumab	0	0	0	0	0
DK SoC	6	6	6	6	6

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af mogamulizumab vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 37.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,5 DKK i år 5.

Tabel 37. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved ikke-anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11. Referencer

1. 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. JCO. 2010;28(31):4730–9.

2. Parker SRS, Bethaney JV. Cutaneous T cell lymphoma-mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. G Ital Dermatol Venereol. 2009;144(4):467–85.

3. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American J Hematol. 2017;92(10):1085–102.

4. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703–14.

5. Mangold AR, Thompson AK, Davis MD, Saulite I, Cozzio A, Guenova E, et al. Early clinical manifestations of Sézary syndrome: A multicenter retrospective cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;77(4):719–27.

6. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(6):1713–22.

7. Demierre M, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: Results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. Cancer. 2006;107(10):2504–11.

8. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. Int J Dermatology. 2012;51(8):930–4.

9. Poteligeo, INN-mogamulizumab [internet]. [citeret 30. april 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_da.pdf

10. Medicinrådets anbefaling vedr. mogamulizumab til mycosis fungoides og Sézarys syndrom-vers. 1.0 [internet]. [citeret 30. april 2026]. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/ux3e44ud/medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr-_mogamulizumab_til_mycosis_fungoides_og_s%C3%A9zarys_syndrom-vers-_1-0_adlegacy.pdf

11. Rekommendationer for diagnostik [internet]. [citeret 30. april 2026]. Tilgængelig fra: https://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2021/11/PTCL2017.pdf

12. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018;29:iv30–40.

13. Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2023. European Journal of Cancer. 2023;195:113343.

14. Prince HM, Querfeld C. Integrating novel systemic therapies for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2018;31(3):322–35.

15. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(9):1192–204.

16. Kim YH, Bagot M, Zinzani PL, Duvic M, Morris S, Kim E, et al. Safety of Mogamulizumab in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Final Results from the Phase 3 Mavoric Study. Blood. 2019;134(Supplement_1):5300–5300.

17. Pro B, Kim YH, Ortiz-Romero PL, Sokol L, Scarisbrick J, Musiek A, et al. Time to next treatment in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) receiving mogamulizumab or vorinostat: A MAVORIC post-hoc analysis. JCO. 2019;37(15_suppl):7539–7539.

18. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. CLEP. 2015;449.

19. Bjerregaard B, Larsen OB. The Danish Pathology Register. Scand J Public Health. 2011;39(7_suppl):72–4.

20. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. JCO. 1993;11(3):570–9.

21. Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, Bendeck SE, Swerlick RA, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for pruritus. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;59(2):234–44.

22. Chren M-M, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a Quality-of-Life Measure for Patients with Skin Disease: Reliability, Validity, and Responsiveness. Journal of Investigative Dermatology. 1996;107(5):707–13.

23. Van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. Value in Health. 2021;24(9):1285–93.

12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)	
Formand	**Indstillet af**
Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi *Afdelingslæge*	Region Midtjylland
Medlemmer	**Udpeget af**
Laura Mors Haunstrup *Afdelingslæge*	Region Nordjylland
Peter Brædstrup (næstforperson) *Afdelingslæge*	Region Syddanmark
Udpegning i gang	Region Sjælland
Anne Ortved Gang *Overlæge*	Region Hovedstaden
Pernille Sindal Blohm *Farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov *Overlæge*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller *Overlæge*	Dansk Patologiselskab
Kenneth Thomsen *Læge*	Dansk Dermatologisk Selskab
Marianne Ifversen Overlæge	Inviteret af forpersonen
Jørn Søllingvraa *Patient/Patientrepræsentant*	Danske Patienter
Patient/Patientrepræsentant	Danske Patienter

13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	28. oktober 2026	Revurderet på baggrund af nyt sammenligningsgrundlag, ny komparator og ny pris.
1.0	21. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet

14. Bilag

14.1 Oversigt over nuværende behandlingsmuligheder i Danmark

Tabel 38. Oversigt over præparater som udgør nuværende behandlingsmuligheder i Danmark

Oversigt over komparatorer	
Generisk navn	**Bexarotene**
ATC-kode	L01XF03
Virkningsmekanisme	Selektiv retinoid-X-receptor- (RXR α, β, γ) agonist, der regulerer gentranskription involveret i celledifferentiering, proliferation og apoptose. Den præcise virkningsmekanisme ved CTCL er ukendt.
Administrationsform	Orale kapsler.
Dosering	300 mg/m²/dag; justér efter tolerabilitet.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	600 mg/m² bexaroten administreret oralt én gang dagligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	75 mg kapsler, pakning med 100 stk.
Generisk navn	**Acitretin**
ATC kode	D05BB02
Virkningsmekanisme	Syntetisk retinoid, der normaliserer epidermal celledifferentiering, keratinisering og proliferation. Ved MF/SS kan retinoid-induceret modulation af T-celleaktivitet bidrage til antitumorale effekter.
Administrationsform	Orale kapsler.
Dosering	10–30 mg dagligt i 2–4 uger; dosis kan øges til op til 75 mg/dag afhængigt af respons og tolerabilitet.

Oversigt over komparatorer	
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	30 mg administreret oralt én gang dagligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Fortsættes indtil sygdomsprogression, manglende respons eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	25 mg kapsler, 50 kapsler pr. blisterpakning.
Generisk navn	**Isotretinoin**
ATC kode	D10BA01
Virkningsmekanisme	Retinoid og stereoisomer af tretinoin, som modulerer celledifferentiering og proliferation. Ved MF/SS foreslås det at inducere apoptose og påvirke væksten af maligne T-celler, men den præcise virkningsmekanisme er ikke fuldt klarlagt.
Administrationsform	Orale kapsler.
Dosering	0,5 mg/kg/dag initialt; dosis justeres efter respons og tolerabilitet.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	0,5 mg isotretinoin administreret oralt én gang dagligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Fortsættes indtil sygdomsprogression, lægemiddelintolerans eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	20 mg kapsler, 50 kapsler pr. blisterpakning.
Generisk navn	**Alitretinoin**
ATC kode	D11AH04

Oversigt over komparatorer	
Virkningsmekanisme	Pan-retinoidreceptor-agonist (RAR og RXR) med immunmodulerende og anti-inflammatoriske effekter. Ved MF/SS kan lægemidlet virke ved at påvirke differentiering af maligne T-celler og inducere apoptose.
Administrationsform	Orale kapsler.
Dosering	30 mg én gang dagligt; dosis reduceres til 10 mg ved manglende tolerabilitet.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	30 mg administreret oralt én gang dagligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Fortsættes indtil sygdomsprogression, manglende respons eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	30 mg kapsler, 30 kapsler pr. blisterpakning.
Generisk navn	**Cyclophosphamide**
ATC kode	L01AA01
Virkningsmekanisme	Alkylerende middel, der danner DNA-krydsbindinger, som hæmmer replikation og transkription og fører til cellecyklusstop og apoptose. Virker primært i prolifererende celler.
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	600 mg/m² intravenøst hver 3.–4. uge; dosis justeres ved hæmatologisk toksicitet og nedsat nyrefunktion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	750 mg/m² intravenøst dag 1 i hver 21-dages cyklus; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Anvendes almindeligvis i kombinationsregimer (f.eks. CHOP) hos patienter med MF/SS med systemisk involvering.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Fortsættes indtil sygdomsprogression, kumulativ toksicitet eller infektionsrisikoen bliver uacceptabel.

Oversigt over komparatorer	
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	500 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.
Generisk navn	**Liposomal doxorubicin**
ATC kode	L01DB01
Virkningsmekanisme	Antracyklin, der interkalerer i DNA og hæmmer DNA- og RNA-syntese samt inducerer strengbrud via hæmning af topoisomerase II. Den liposomale formulering ændrer vævsdistributionen og reducerer kardiotoksiciteten.
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	20–50 mg/m² i.v. hver 3.–4. uge; langsommere infusionshastigheder reducerer infusionsrelaterede reaktioner.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	50 mg/m² i.v. én gang hver 21-dages behandlingscyklus; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej. Ikke desto mindre anvendes ikke-liposomal doxorubicin ofte i kombinationsregimer (f.eks. CHOP) ved MF/SS med systemisk involvering.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, intolerance eller opnåelse af den kumulative dosisgrænse på grund af risiko for kardiotoksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	100 mL hætteglas, 2 mg/mL koncentrat til infusionsvæske.
Generisk navn	**Vincristine**
ATC kode	L01CA02
Virkningsmekanisme	Vinca-alkaloid, der binder til tubulin og forhindrer dannelsen af mikrotubuli, hvilket medfører standsning af mitosen i metafasen. Medfører apoptose i delende celler.
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	1–1,4 mg/m² i.v. én gang ugentligt; dosis justeres efter toksicitet og patientens alder.

Oversigt over komparatorer	
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	1,4 mg/m² i.v. på dag 1 i hver 21-dages behandlingscyklus; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Anvendes almindeligvis i kombinationsregimer (f.eks. CHOP) hos patienter med MF/SS med systemisk involvering.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes efter det valgte regimen indtil sygdomsprogression, kumulativ toksicitet eller uacceptabel neurotoksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	2 mL hætteglas, 1 mg/mL injektionsvæske, opløsning.
Generisk navn	**Prednisolon**
ATC kode	H02AB07
Virkningsmekanisme	Syntetisk glukokortikoid, der binder til cytoplasmatiske glukokortikoidreceptorer og ændrer genekspression, hvilket medfører anti-inflammatoriske, immunsupprimerende og lymfolytiske effekter.
Administrationsform	Orale tabletter.
Dosering	7,5–75 mg dagligt afhængigt af sygdommens sværhedsgrad; dosis nedtrappes til lavest effektive dosis.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	40 mg/m² administreret oralt på dag 1–5 i hver 21-dages behandlingscyklus; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Anvendes almindeligvis i kombinationsregimer (f.eks. CHOP) hos patienter med MF/SS med systemisk involvering.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil utilstrækkeligt respons, toksicitet eller overgang til næste behandlingslinje; behandlingsvarigheden bør minimeres for at reducere risikoen for bivirkninger.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	25 mg tabletter, 100 tabletter pr. pakning.
Generisk navn	**Gemcitabine**
ATC kode	L01BC05

Oversigt over komparatorer	
Virkningsmekanisme	Nukleosidanalog, der hæmmer ribonukleotidreduktase og inkorporeres i DNA, hvilket fører til kædetermination, hæmmet replikation og apoptose af hurtigt delende celler.
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	1.000 mg/m² i.v. på dag 1 og 8 i hver 21-dages behandlingscyklus.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	1.000 mg/m² i.v. på dag 1 og 8 pr. 21-dages behandlingscyklus; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, kumulativ toksicitet eller intolerance.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	220 mL hætteglas, 10 mg/mL koncentrat til infusionsvæske.

Generisk navn	**Methotrexate**
ATC kode	L04AX03
Virkningsmekanisme	Antimetabolit, der hæmmer dihydrofolatreduktase og dermed blokerer dannelsen af tetrahydrofolat, hvilket medfører nedsat DNA- og RNA-syntese i hurtigt delende celler, herunder maligne T-celler.
Administrationsform	Oral administration (lavdosis) eller intravenøs administration (højdosis).
Dosering	Lavdosis: 25–30 mg administreret oralt én gang ugentligt, typisk anvendt ved MF/SS. Højdosis: 1–3 g/m² i.v. hver 2.–3. uge ved aggressiv eller refraktær sygdom.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	30 mg administreret oralt én gang ugentligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, intolerance eller uacceptabel toksicitet.

Oversigt over komparatorer	
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	2,5 mg tabletter, 100 tabletter pr. blisterpakning.
Generisk navn	**Etoposide**
ATC kode	L01CB01
Virkningsmekanisme	Topoisomerase II-hæmmer, der inducerer DNA-strengbrud og dermed forhindrer reparation og replikation, hvilket fører til cellecyklusstop og apoptose.
Administrationsform	Orale kapsler.
Dosering	50–100 mg/m²/dag på dag 1–5 eller 100–120 mg/m² på dag 1, 3 og 5 hver 3.–4. uge; dosis justeres ved knoglemarvssuppression eller tidligere behandling.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	40 mg/m² administreret oralt på dag 1–5 i hver 28-dages behandlingscyklus; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Ja, anvendes ofte i kombination med andre cytotoksiske lægemidler (f.eks. CHOP-lignende regimer eller platinbaserede behandlinger) hos patienter med avanceret eller transformeret MF/SS.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen gives typisk i 4–6 cykler med 21–28 dages interval og ophører ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	50 mg kapsler, 20 kapsler pr. blisterpakning.
Generisk navn	**Chlorambucil**
ATC kode	L01AA02
Virkningsmekanisme	Alkylerende middel, der danner DNA-krydsbindinger ved guaninrester og derved hæmmer replikation og transkription, hvilket fører til cellecyklusstop og apoptose.
Administrationsform	Orale tabletter.
Dosering	0,1–0,2 mg/kg/dag i 4–8 uger ved anvendelse som monoterapi til palliativ behandling af fremskreden sygdom.

Oversigt over komparatorer	
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	10 mg administreret oralt én gang dagligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, hæmatologisk toksicitet eller intolerance.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	2 mg tabletter, 25 tabletter pr. pakning.
Generisk navn	**Chlormethine**
ATC kode	L01AA05
Virkningsmekanisme	Bifunktionelt alkylerende middel, der danner DNA-krydsbindinger og derved hæmmer replikation samt inducerer apoptose i hurtigt delende maligne T-celler i huden.
Administrationsform	Topikal gel.
Dosering	Et tyndt lag påføres én gang dagligt på de afficerede hudområder.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	0,99 g administreret topikalt én gang dagligt, op til 60 g seks gange årligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil tilstrækkeligt behandlingsrespons eller uacceptabel lokal toksicitet (f.eks. ulceration, blæredannelse eller svær dermatitis). Efter bedring kan behandlingen genoptages med reduceret doseringshyppighed.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	60 g tube, gel med 160 µg/g.
Generisk navn	**Carmustine**
ATC kode	L01AD01
Virkningsmekanisme	Alkylerende nitrosourea-forbindelse, der danner interstrengs-DNA-krydsbindinger og hæmmer DNA- og RNA-syntese samt forringer reparationsmekanismer, hvilket fører til apoptose.

Oversigt over komparatorer	
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	150–200 mg/m² i.v. hver 6. uge, enten givet som enkeltdosis eller fordelt over to på hinanden følgende dage.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	200 mg administreret intravenøst én gang hver 6. uge; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, kumulativ myelosuppression eller uacceptabel toksicitet (særligt pulmonal eller hepatisk).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	100 mg pulver med solvens til rekonstitution til intravenøs infusionsvæske.
Generisk navn	**Peginterferon alfa-2a**
ATC kode	L03AB11
Virkningsmekanisme	Pegyleret form af interferon alfa-2a med antiviral, antiproliferativ og immunmodulerende aktivitet. Pegylering forlænger halveringstiden og opretholder interferon-medieret aktivering af immunologiske effektorceller, som hæmmer proliferation af maligne T-celler ved MF/SS.
Administrationsform	Subkutan injektion.
Dosering	180 µg én gang ugentligt i 48 uger; dosis justeres afhængigt af tolerabilitet og hæmatologisk respons.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	180 µg administreret subkutant én gang ugentligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, intolerance eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	Pakning med 4 fyldte sprøjter, hver indeholdende 180 µg injektionsvæske, opløsning.

Oversigt over komparatorer	
Generisk navn	**Ekstrakorporal fotoferese**
ATC kode	N/A (DRG code: 16PR03)
Virkningsmekanisme	Immunmodulerende behandling, hvor leukocytter opsamles, eksponeres ex vivo for 8-methoxypsoralen og UVA-lys og herefter reinfunderes. Behandlingen inducerer apoptose af maligne T-celler og fremmer immunologisk tolerance via aktivering af antigenpræsenterende celler.
Administrationsform	Lokaliseret, apparaturbaseret procedure, der udføres på hospital.
Dosering	Gives typisk på to på hinanden følgende dage hver 2.–4. uge; behandlingshyppigheden kan justeres afhængigt af behandlingsrespons.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	To på hinanden følgende behandlingsdage pr. 4-ugers behandlingscyklus; gennemsnitlig dosisintensitet 100 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Kombineres ofte med systemiske behandlinger (f.eks. interferon eller retinoider) ved MF/SS for at opnå øget behandlingsrespons.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, tab af respons eller intolerance; opnåede responser vedligeholdes ofte med fortsatte månedlige behandlingscyklusser.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	N/A
Generisk navn	**Alemtuzumab**
ATC kode	L04AG06
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof rettet mod CD52 på B- og T-lymfocytter, monocytter, makrofager, NK-celler og visse granulocytter. Inducerer antistof-afhængig samt komplement-medieret lyse af maligne lymfocytter
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	12 mg/dag i.v. i 5 på hinanden følgende dage (første behandlingsforløb), efterfulgt af 12 mg/dag i.v. i 3 dage med 12 måneders interval; op til i alt 4 behandlingsforløb afhængigt af respons og tolerabilitet.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	10 mg administreret intravenøst tre gange ugentligt; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.

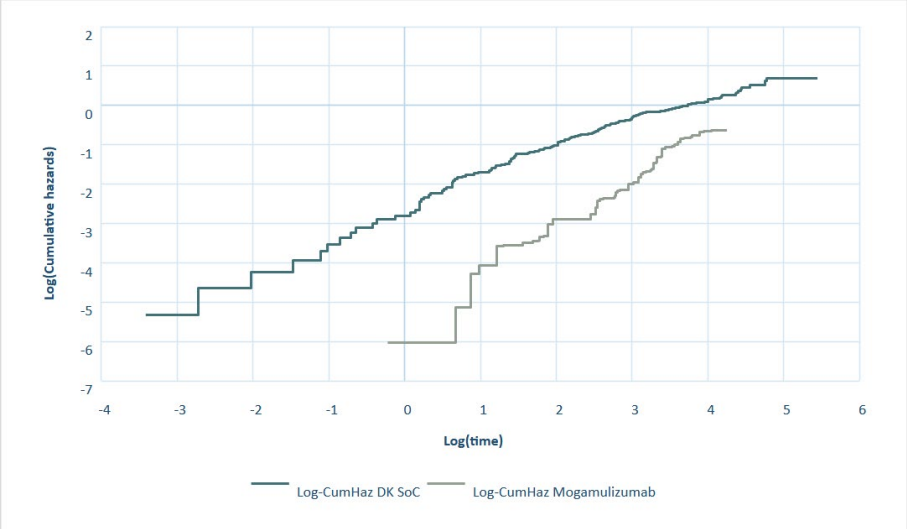
Oversigt over komparatorer	
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Op til 4 behandlingsforløb eller indtil sygdomsprogression, intolerance eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	Hætteglas med 12 mg/1,2 mL koncentrat til infusionsvæske.
Generisk navn	**Brentuximab vedotin**
ATC kode	L01FX05
Virkningsmekanisme	CD30-rettet antistof-lægemiddelkonjugat bestående af et monoklonalt antistof koblet til monomethyl auristatin E (MMAE). Efter binding til CD30-positive celler internaliseres komplekset, hvorefter MMAE frigives og hæmmer mikrotubulidannelse, hvilket inducerer apoptose.
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	1,8 mg/kg administreret intravenøst hver 3. uge; dosis reduceres eller udsættes ved toksicitet.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	1,8 mg/kg administreret intravenøst hver 3. uge; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Op til 16 behandlingscykler eller indtil sygdomsprogression, intolerance eller uacceptabel toksicitet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	50 mg hætteglas, pulver til koncentrat til infusionsvæske.
Generisk navn	Pembrolizumab
ATC kode	L01FF02
Virkningsmekanisme	Humaniseret monoklonalt antistof rettet mod PD-1-receptoren, som blokerer interaktionen med PD-L1 og PD-L2. Dette ophæver hæmmende signalering i T-celler og genskaber antitumor immunaktivitet mod maligne T-celler ved MF/SS.
Administrationsform	Intravenøs infusion.
Dosering	200 mg i.v. hver 3. uge eller 400 mg i.v. hver 6. uge.

Oversigt over komparatorer	
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	200 mg administreret intravenøst hver 3. uge; gennemsnitlig dosisintensitet 94,4 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel immunrelateret toksicitet eller afslutning af planlagt behandlingsforløb (typisk op til 2 år).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	4 mL hætteglas, 25 mg/mL koncentrat til infusionsvæske.
Generisk navn	**Fototerapi UV-A**
ATC kode	N/A (DRG: 17MA98)
Virkningsmekanisme	Kombinerer peroral eller topikal psoralen med ultraviolet A-bestråling. Psoralen interkalerer i DNA, og UVA-eksponering inducerer krydsbindinger, hvilket fører til apoptose af maligne T-celler i huden og modulation af lokale immunresponser.
Administrationsform	Lokaliseret, lysbaseret behandling udført i klinisk regi.
Dosering	Administreres typisk 2–3 gange ugentligt; behandlingshyppigheden justeres efter hudrespons og tolerabilitet.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Tre behandlinger ugentligt i 14 uger; gennemsnitlig dosisintensitet 100 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	I kombination med peroral eller topikal psoralen.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsættes i 14 uger eller indtil maksimal klinisk respons eller intolerance.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	N/A.
Generisk navn	**Lokal radioterapi**
ATC kode	N/A (DRG: 27MP03)
Virkningsmekanisme	Ioniserende stråling inducerer DNA-skade og apoptose af maligne T-celler i de behandlede hudlæsioner, hvilket medfører lokal tumorkontrol.

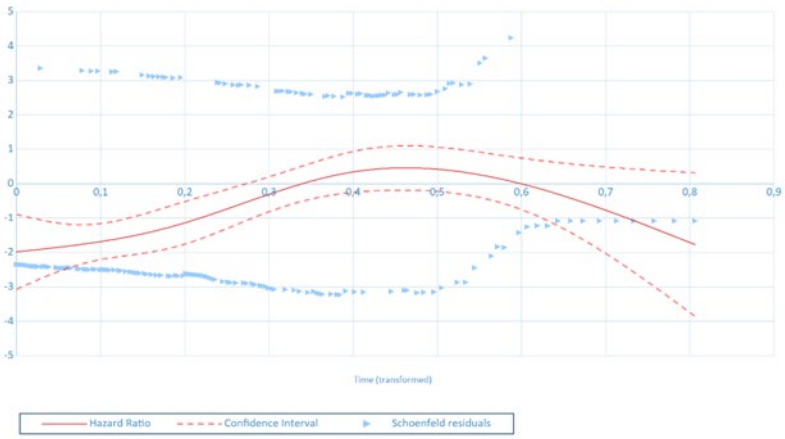
Oversigt over komparatorer	
Administrationsform	Lokaliseret ekstern strålebehandling rettet mod afficerede hudområder.
Dosering	Individualiseres efter læsionernes størrelse og dybde; typisk samlet dosis 8–36 Gy givet i fraktioner.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Ét behandlingsforløb årligt; gennemsnitlig dosisintensitet 100 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Én årlig behandling eller efter klinisk behov ved lokalt recidiv.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	N/A.
Generisk navn	**Total hud-elektronstrålebehandling (Total Skin Electron Beam Therapy, TSEBT)**
ATC kode	N/A (DRG: 27MP03)
Virkningsmekanisme	Højenergetisk elektronstråling, der gives til hele hudoverfladen og inducerer DNA-skade og apoptose af maligne T-celler, hvilket medfører tumorregression og sygdomskontrol ved MF/SS.
Administrationsform	Lokaliseret ekstern strålebehandling rettet mod hele hudoverfladen, udført på specialiserede stråleterapienheder.
Dosering	Individualiseret dosering; typisk samlet dosis 30–36 Gy givet i multiple fraktioner over 8–10 uger; lavdosisregimer (10–12 Gy) anvendes til palliation.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Ét behandlingsforløb pr. år; gennemsnitlig dosisintensitet 100 %.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej.
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Ét fuldt behandlingsforløb pr. år eller indtil maksimal respons; gentagne behandlingsforløb kan overvejes ved recidiv.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)	Nej.
Pakningsstørrelse(r)	N/A.

14.2 Test for proportionale hazards

14.2.1 Samlet overlevelse



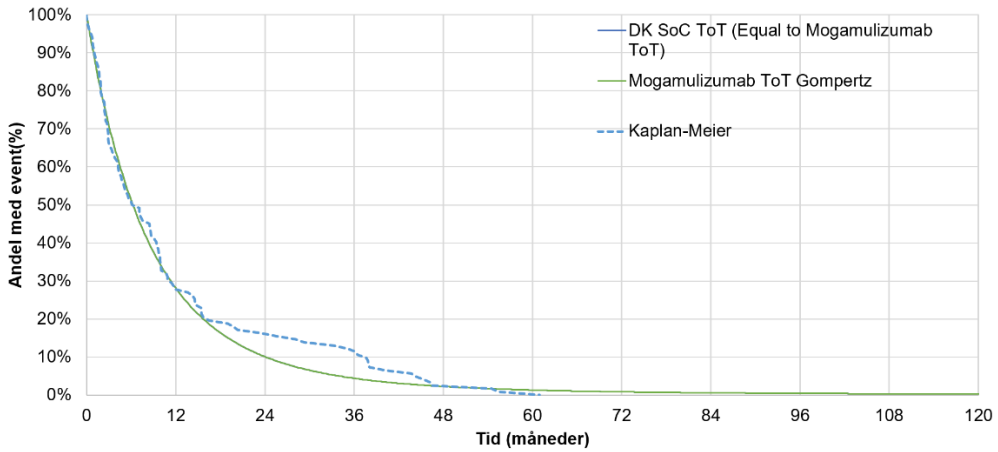
Figur 33. Log-kumulativ hazards-plot for OS for mogamulizumab og DK SoC



Figur 34. Schoenfeld-residualplot for OS for mogamulizumab og DK SoC

14.3 Fremskrivning af patientbevægelser

14.3.1 Følsomhedsanalyse af fremskrivningen af behandlingsvarighed



Figur 35. Medicinrådets følsomhedsanalyse af fremskrivning af behandlingsvarighed

14.4 Udvidet beskrivelse af inkluderede instrumenter til at måle helbredsrelateret livskvalitet

14.4.1 EQ-5D-3L

EuroQol 5-Dimension 3 Level (EQ-5D-3L) er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-3L indekset og EQ VAS. EQ-5D-3L indekset evaluerer patientens selvrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet inden for følgende fem dimensioner:

- Bevægelighed
- Personlig pleje
- Sædvanlige aktiviteter
- Smerte/ubehag
- Angst/depression.

Hver dimension har tre niveauer: ingen påvirkning, moderat påvirkning og stærk påvirkning. Skalaen EQ-VAS angiver patienternes generelle helbredsrelaterede livskvalitet på besvarelsestidspunktet på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst).

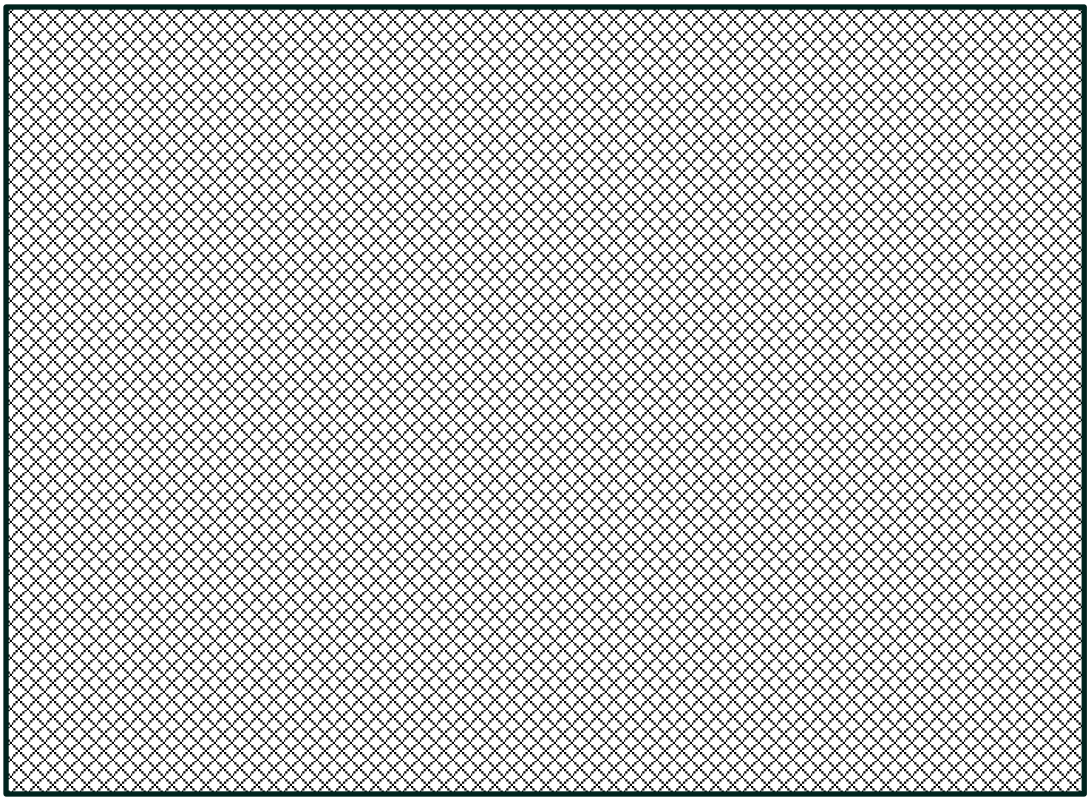
EQ-VAS og EQ-5D-3L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patientens generelle opfattelse af deres egen livskvalitet, måler EQ-5D-3L indekset livskvaliteten for hver af de fem dimensioner.

EQ-5D-3L kan anvendes som et præferencebaseret instrument, hvor respondentens svar på de fem dimensioner omregnes til en samlet indeksværdi (nytteværdi) ved hjælp af præferencevægte, hvor 1 svarer til fuld helbredstilstand og 0 til død, mens negative værdier repræsenterer helbredstilstande vurderet som værre end død.

Præferencevægtene er ideelt set baseret på den danske befolknings vurdering af forskellige helbredstilstande

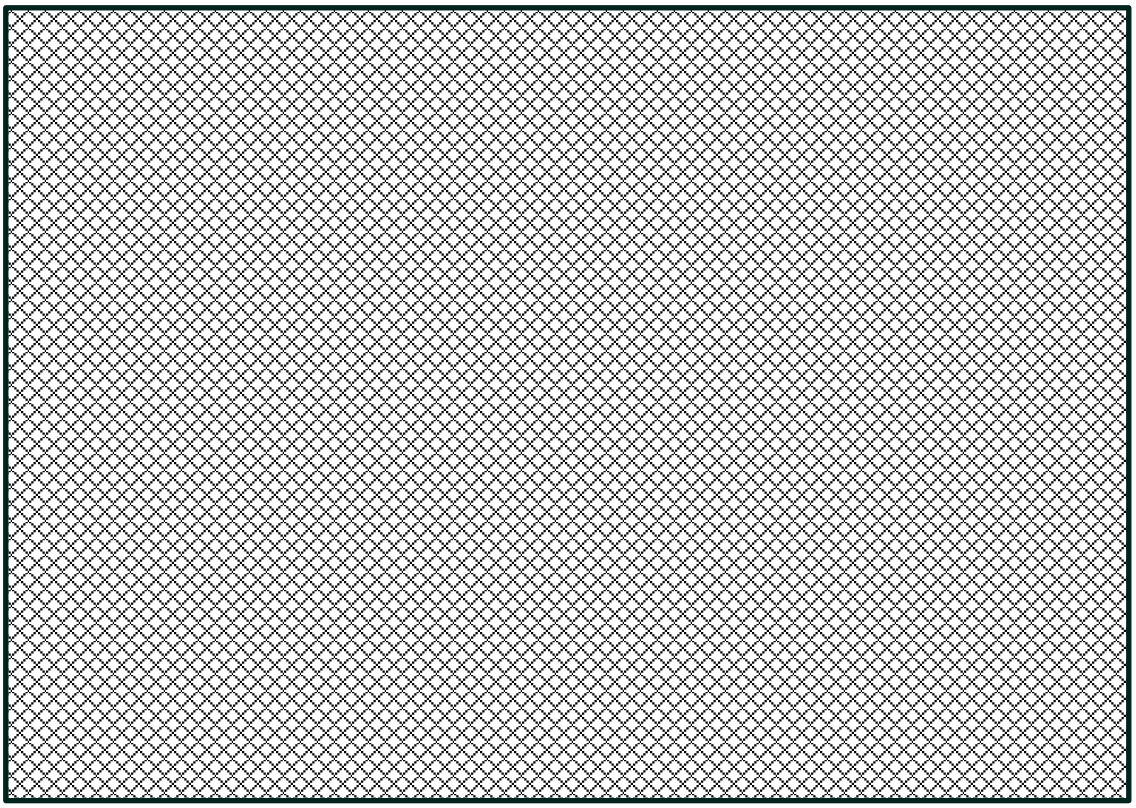
14.5 Resultater for HRQoL

14.5.1 Resultater for FACT-G domæner



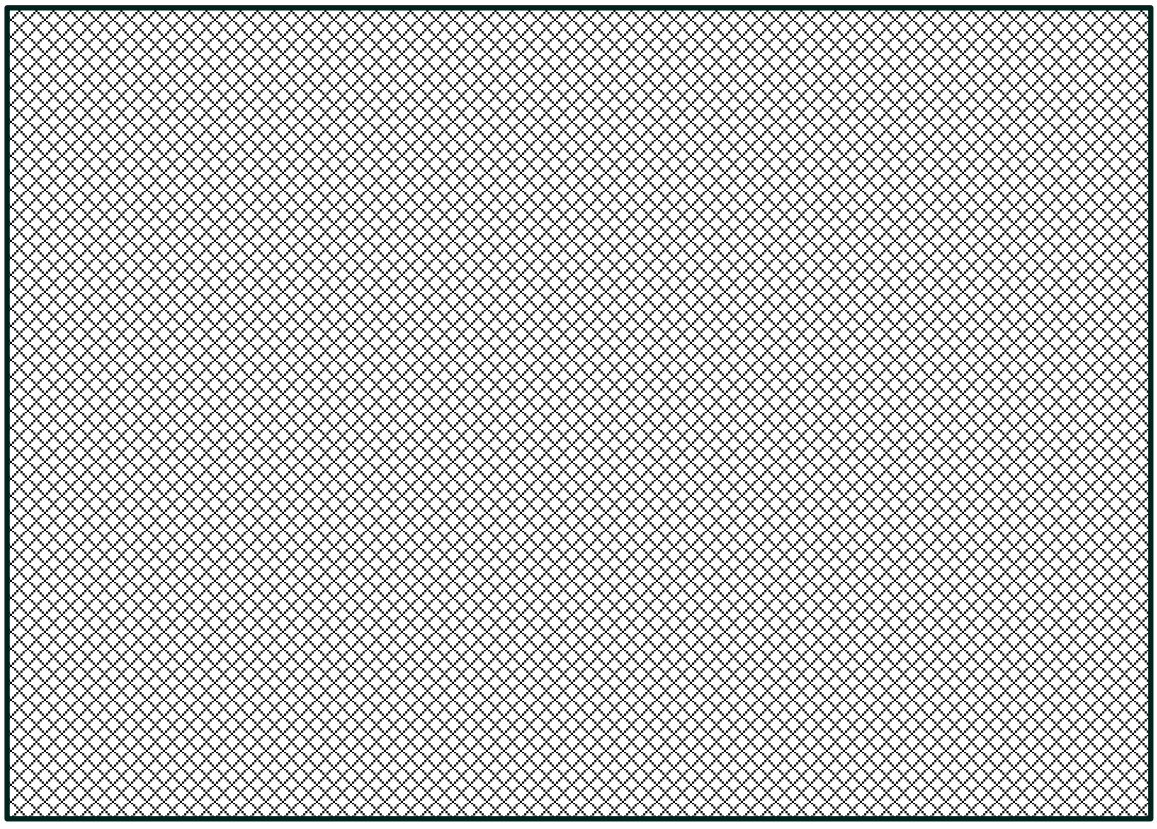
Figur 36. Resultater for FACT-G domæner: Social well-being, Physical well-being, Functional well-being og Emotional well-being

14.5.2 Resultater for ItchyQoL domæner



Figur 37. Resultater for ItchyQoL domæner: Symptom, Functioning, Emotion og Likert-Scale score (total score)

14.5.3 Resultater for Skindex domæner



Figur 38. Resultater for Skindex domæner: Symptom, Functioning, Emotion og Likert-Scale Score (total score)

Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat
Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk