

Hälsoekonomisk bedömning av Poteligeo (mogamulizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, 4 mg/ml

Utvärderad indikation

Skrivning enligt produktresumén: avsett för behandling av vuxna patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézary syndrom (SS) som har fått minst en tidigare systemisk behandling. Systemisk behandling är en behandling som erhålls via injektion eller intas via munnen.

Datum för beslut av underlag: 2021-10-08

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Anja Wikström (hälsoekonom), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist).

Klinisk expert: Martin Erlanson, Med. Dr., överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, RCC Norr. Expert har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Kyowa Kirin AB

Diarienummer: 990/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Kutant T-cellslymfom (CTCL) är en sällsynt, heterogen sjukdomsgrupp med ursprung i huden. CTCL utgörs huvudsakligen av Mycosis fungoides (MF) och Sézary syndrom (SS). Sjukdomarna är kroniska eller kroniskt recidiverande och kan vara mycket symptomgivande med omfattande hudpåverkan.
- Vid SS och avancerade sjukdomsstadier av MF med blodengagemang påverkas överlevnaden.
- Poteligeo (mogamulizumab) är avsett för behandling av vuxna patienter med MF eller SS som har fått minst en tidigare systemisk behandling.
- Poteligeo är en monoklonal antikropp riktad mot kemokinreceptor 4 (CCR4). Då mogamulizumab binder till CCR4 stimuleras kroppens immunförsvar att attackera cancercellerna.
- TLV bedömer att jämförelsealternativet utgörs av en behandlingsmix, bestående av retinoid/bexaroten, metotrexat (MTX) och interferon-alfa.
- I fas III-studien MAVORIC jämfördes effekten av mogamulizumab med vorinostat hos patienter med MF eller SS som fått minst en systemisk behandling. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS). Median PFS var 7,7 respektive 3,1 månader med en hazardkvot (HR) på 0,53 (95%KI¹: 0,41, 0,69) till mogamulizumabs fördel. Det var ingen skillnad i överlevnad mellan behandlingsarmarna. En hög andel patienter, 73 procent, bytte från vorinostat till mogamulizumab och behandlingsbytet kunde ske vid progression eller i samband med toxicitet.
- I företagets hälsoekonomiska analys jämförs Poteligeo med en mix av lågdos metotrexat och bexaroten (50:50). Vorinostat används som en proxy för behandlingseffekten av metotrexat och bexaroten och överlevnadsdata justeras med avseende på cross-over.
- I företagets grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 770 000 kronor för hela den studerade populationen respektive cirka 790 000 kronor för subgruppen patienter med blodengagemang.
- TLV:s scenarioanalyser visar att kostnaden per QALY för hela den studerade populationen uppgår till mellan cirka 1,3 och 2,3 miljoner kronor. För subgruppen patienter med blodengagemang uppgår kostnaden per QALY till mellan cirka 1,4 och 3 miljoner kronor.
- Osäkerheten i resultaten bedöms som mycket hög. Den aktuella patientpopulationen är heterogen och enskilda patienter kan förväntas ha mycket olika chans till långtidsöverlevnad. Olika metoder för justering av cross-over ger mycket olika skattningar av överlevnaden i kontrollarmen. Val av fördelningsfunktion vid extrapolering av överlevnaden i Poteligeoarmen har också stor inverkan på resultatet. Skillnaderna i företagets och TLV:s skattningar beror främst på detta.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

¹ 95-procentigt konfidensintervall

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Poteligeo	1
1.1	Kutant T-cellslymfom av typen mycosis fungoides och Sézary syndrom.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
2	Hälsoekonomi Poteligeo.....	18
2.1	Modellstruktur.....	18
2.2	Effektått	21
2.3	Kostnader och resursutnyttjande.....	28
3	Resultat	32
3.1	Företagets grundscenario.....	32
3.2	TLV:s scenarioanalyser.....	34
3.3	Budgetpåverkan.....	39
3.4	Samlad bedömning av resultaten	39
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	40
5	Referenser.....	42
	Bilagor	45
	Bilaga 1 - Statistisk passform för alla extrapoleringsfördelningar	45
	Bilaga 2 – Extern validering	46

1 Medicinskt underlag Poteligeo

1.1 Kutant T-cellslymfom av typen mycosis fungoides och Sézary syndrom

Kutant T-cellslymfom (CTCL) är en sällsynt och heterogen sjukdomsgrupp med primärt ursprung i huden [1, 2]. Av alla hudlymfom är 65 till 75 procent T-cellslymfom. CTCL utgörs främst av mycosis fungoides (MF) med subtyper² samt Sézary syndrom (SS). MF och SS liknar varandra i uttryck men har olika cellursprung och betraktas som olika sjukdomar [2]. SS är en systemisk form av CTCL och är generellt associerat med ett aggressivare sjukdomsförlopp [1, 3].

MF svarar för 60 procent av CTCL och SS för 5 procent [1]. Mellan åren 2007 och 2020 rapporterades 286 fall av hudlymfom av MF-typ till Nationella kvalitetsregistret för lymfom. Det motsvarar en procent av alla rapporterade lymfomfall under samma tidsperiod [4]. Varje år insjuknar uppskattningsvis 0,5–0,7 av 100 000 personer i MF. MF har ofta ett långsamt förlopp och det kan dröja flera år till diagnos. Mediantiden från symptom till diagnos uppskattades till fyra år i en svensk studie (från 2016) [5]. MF diagnostiseras oftast i ett tidigt sjukdomsstadium (stadium IA-IB/IIA).

SS definieras av en triad med erythrodermi³, generell lymfkörtelförstoring, och närvaro av avvikande T-celler (Sézary celler) i lymfkörtlar, hud och cirkulerande i blodet [2, 6]. Vid MF uppstår hudförändringar i form av patches⁴ och plack⁵, hudtumörer och i vissa fall konfluerande rodnad [1, 7].

MF respektive SS är kroniska eller kroniskt recidiverande sjukdomar där sjukdomsförloppet och symptomen varierar från patient till patient. Viktiga prognostiska faktorer är bland annat sjukdomens utbredning vid diagnos, samt ålder och kön [8]. MF och SS kan vara mycket symptomgivande med utbredd hudpåverkan, svår klåda, sprickbildning och fjällning av hud och hyperkeratoser i händer och fötter, och på ett påtagligt sätt ha en negativ inverkan på livskvaliteten [1, 9]. Vid utbredd hudengagemang på händer och fötter kan även yrkesaktiviteten påverkas negativt. Vid tidigt sjukdomsstadium påverkas i allmänhet inte livslängden [3, 8, 10] men vid SS och avancerade stadier av MF, med tumörbildning eller konfluerande rodnad, blodengagemang, påverkas överlevnaden. Överlevnaden efter fem år vid tumörstadium eller erythrodermi med lymfkörtel/blodengagemang har uppskattats till 20 till 40 procent. Hög tumörbörda i blodet⁶ är en negativ prognostisk faktor [11]. Avancerade stadium av sjukdomen är även förenade med nedsatt immunförsvar och ökad risk för allvarliga infektioner [1].

Målet vid behandling är främst sjukdomskontroll och symptomlindring. Rekommendation för val av behandling grundas främst på sjukdomsstadium, se tabell 1. Sjukdomens utbredning (TNM-B klassificering⁷), som omfattar grad av hudengagemang, spridningen till lymfkörtlar, blod, och annan vävnad kartläggs och fastställer sedan sjukdomsstadium [12].

² Ovanliga subtyper av MF med distinkt klinisk bild är till exempel follikulotrop och hypopigmenterad MF. Vid hypopigmenterad MF förekommer hudområden som är ljusare än övrig hud. Vid follikulotrop MF ses infiltration av maligna lymfocyter i folliklar, t.ex. hårfolliklar på huvudet eller i nacken.

³ Utbredd exfoliativ och fjällande dermatit/ konfluerande rodnad av huden som omfattande minst 80% av huden (T4).

⁴ Patches är tunna, platta och röda fläckar som kan vara lätt fjällande.

⁵ Plack är tjockare och mer hudinfiltrerade röda fläckar. Utseendet kan likna hudförändringar som uppstår vid psoriasis och eksem.

⁶ >1000/ µl eller >20% Tumörceller/Sézary celler

⁷ Internationellt klassifikationssystem för att beskriva tumörens stadium. TNM står för Tumör, Node (lymfkörtel, knuta), Metastas (dottertumör). T klassifikation omfattar för CTCL även omfattning av hudengagemang. Vid MF/SS ingår även bedömning av antalet tumörceller i blod (TNMB) vid utvärdering av sjukdomsstadium.

Sammanfattningsvis är CTCL en sällsynt och heterogen sjukdomsgrupp där avancerade sjukdomsstadium är förenade med sämre prognos och högre mortalitet [1, 3, 10].

Behandlingar beskrivs i avsnitt 1.3.

Tabell 1. Kartläggning av sjukdomsutbredning (TNM-B klassificering).

Grad av hudengagemang och eventuella tumörer (T), spridningen till lymfkörtlar (N), blod (B), och annan vävnad (M), fastställer sjukdomsstadium [12].

Sjukdomsstadium		Sjukdomsutbredning – TNM-B klassificering				Sjukdomsspecifik 5-år överlevnad (%)
		T hud/tumör	N lymfkörtlar	M viscera	B blod	
Tidigt stadium	IA patch/plack <10 % av hudytan	T1	N0	M0	B0-1	98
	IB patch/plack > 10 % av hudytan	T2	N0	M0	B0-1	89
	IIA atypiska lymfökörtlar	T1-2	N1-2, X*	M0	B0-1	89
Avancerat stadium	IIB En eller flera tumörer ≥1 cm diameter	T3	N0-2, X	M0	B0-1	50-80
	IIIA Konfluerande erytem	T4	N0-2, X	M0	B0 Inga eller få (<5 %) celler som är atypiska/ Sézary celler	54
	IIIB Konfluerande erytem	T4	N0-2, X	M0	B1 >5 % celler som är atypiska/ Sézary celler	48
	IV A1	T1-4	N0-2, X	M0	B2 Hög tumörbörda /≥1000/μl Sézary celler	41
	IV A2	T1-4	N3	M0	B0-2	23
	IV B	T1-4	N0-3, X	M1	B0-2	19

* kliniskt onormala lymfkörtlar utan histologisk bekräftelse/karakterisering av tumörceller.

1.2 Läkemedlet

Poteligeo innehåller den aktiva substansen mogamulizumab som är en afukosylerad⁸ monoklonal (IgG) antikropp riktad mot C-C kemokinreceptor 4 (CCR4)[13-16]. Poteligeo är klassificerat som säräkemedel sedan den 14 oktober 2016 och marknadsgodkännande för produkten utfärdades 22 november 2018 [17].

1.2.1 Indikation

Poteligeo är avsett för behandling av vuxna patienter med MF eller SS som har fått minst en tidigare form av systemisk⁹ behandling.

⁸ Afukosylerad antikropp innebär att antikroppen produceras utan socker, fukos, i antikroppens Fc-region.

⁹ Systemisk behandling är en behandling som erhålls via injektion eller intas via munnen.

1.2.2 Verkningsmekanism

Immunsystemets celler uttrycker flera olika kemokinreceptorer, däribland CCR4. Även cancerceller, inklusive T-cells maligniteter såsom MF och SS, kan uttrycka höga nivåer av CCR4. CCR4 är en G-proteinkopplad receptor för CC-kemokiner. CCR4 deltar i transporten av lymfocyter till olika organ, inklusive huden. När mogamulizumab binder till CCR4 stimuleras kroppens immunförsvaret att attackera cellerna via antikroppsberoende cell-medierad cytotoxicitet (förkortat ADCC efter engelskans antibody-dependent cellular cytotoxicity).

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dosering är 1 mg/kg mogamulizumab [14]. En injektionsflaska innehåller 20 mg mogamulizumab i 5 ml (4 mg/ml). Administrering sker via intravenös infusion under minst 60 minuter. Behandling sker i 28-dagars cykler. Vid första 28-dagarscykeln sker administrering en gång per vecka (dag 1, 8, 15 och 22). Efterföljande 28-dagarscykler sker infusion varannan vecka (dag 1 och 15). Behandlingen pågår till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Premedicinering med febernedsättande läkemedel och antihistamin rekommenderas före den första infusionen av Poteligeo. Om en infusionsreaktion uppkommer ska premedicinering även ske vid efterföljande administreringstillfällen av läkemedlet. Vid lätt till svår (grad 1–3) infusionsrelaterad reaktion ska infusionen avbrytas tillfälligt och symptomen behandlas. Infusionshastigheten ska minskas med minst 50 procent när infusionen påbörjas igen efter att symptomen försvunnit.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående information är hämtad i sin helhet från det nationella vårdprogrammet för hudlymfom, version 2.0 [1].

Hudlymfom är en så pass ovanlig och heterogen sjukdomsgrupp att det i viss mån saknas större randomiserade kontrollerade studier. Det vetenskapliga underlag som understödjer effekten av behandling är därför begränsat för flera av behandlingsalternativen [18]. Behandlingsrekommendationerna bygger i huvudsak på beprövad erfarenhet, konsensusmöten och internationella riktlinjer [6, 8, 10, 19].

MF och SS anses vara kroniska sjukdomar och behandlingen syftar främst till så lång remission som möjligt. Behandlingsvariationerna är stora. Val av behandling vid MF eller SS grundas huvudsakligen på stadium av sjukdom. Målet med behandlingen är att lindra symptomen samtidigt som biverkningar undviks i möjligaste mån. I enstaka fall kan allogen¹⁰ stamcellstransplantation innebära bot av sjukdomen. Allogen stamcellstransplantation anses endast vara aktuellt för yngre patienter som uppnått sjukdomskontroll efter flera linjers behandling.

Behandlingsalternativen delas vanligen in i skin-directed therapy (SDT), som verkar direkt på huden, och systemisk behandling. Ordningsföljden mellan behandlingarna varierar och anpassas efter den enskilda patienten. Behandlingsalternativen kan också återanvändas i senare behandlingslinjer där svårbehandlade patienter ordinerats nya och redan prövade kombinationer av SDT och systemiska behandlingar. Generellt har lokalbehandling och immunmodulerande behandlingar större plats än cytostatikabehandling.

För patienter med MF i tidigt sjukdomsstadium kan behandlingen bestå enbart av lokalbehandling av huden, se tabell 1. Hos en del patienter med stadium IA (T1a enligt TNM-B klassifikation) kan man också välja att avvakta med behandling (exspektans). SDT består främst av mjukgörande behandling, topikala kortikosteroider med varierande styrka och ultraviolet

¹⁰ Celler från en donator.

(UV)-ljusbehandling i form av smalspektrum UVB eller psoralen i kombination med UVA (PUVA). Ljusbehandling används både vid tidiga och avancerade stadium av sjukdom. Vid avancerade stadium av sjukdom kombineras ljusbehandlingen med systemisk behandling.

Strålbehandling kan användas vid lokaliserad sjukdom och kan vara kurativ vid tidigt sjukdomsstadium. Helkroppsbestrålning med elektroner, så kallad Total Skin Electron Beam Therapy (TSEBT), är i nuläget inte tillgängligt i Sverige.

Systemisk behandling vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom

Systemisk behandling vid MF rekommenderas i senare linjer när standardbehandling med SDT inte längre har tillräcklig effekt eller vid avancerat sjukdomsstadium.

Retinoider

Aktuellt vårdprogram lyfter främst två läkemedel innehållande retinoider¹¹, bexaroten och acitretin. Bexaroten är den enda retinoid som har indikationen CTLC¹². Bexaroten används huvudsakligen vid avancerat stadium av MF (IIB–IV) och SS, se tabell 1 och 2, men kan även övervägas vid tidiga stadier (IB–IIA) där SDT haft otillräcklig effekt, och vid follikulotrop¹³ MF eller sjukdom med blodengagemang. Behandling med bexaroten bedöms ha högre evidensgrad jämfört med övriga retinoider. En effekt av bexaroten kan ses efter tidigast 4 veckor och mediantiden till respons är cirka 8 veckor. Tid till effekt kan dock dröja och man bör därför vänta 3–6 månader innan man gör en utvärdering. Cirka 50–75 procent av patienterna kan förväntas svara på behandling med bexaroten. Responsduration på 6–21 månader har rapporterats.

Det finns lång klinisk erfarenhet av behandling med acitretin. Acitretin ges ofta i kombination med PUVA (Re-PUVA) eller UVB (Re-UVB) och har huvudsakligen visat effekt vid tidiga stadier av MF.

Tabell 2. Sammanfattning av aktuella behandlingsalternativ utifrån sjukdomsstadium av MF. Behandlingar är listade utan inbördes rangordning, Nationellt vårdprogram för hudlymfom [1].

Sjukdomsstadium		Första linjens behandling	Andra linjens behandling
Tidigt stadium	IA	Expektans (vid T1a) Mjukgörande Topikala kortikosteroider UVB Psoralen + UVA (PUVA) Strålbehandling	Retinoider interferon-alfa Re-PUVA Lågdos Metotrexat (MTX) Strålbehandling Helkroppsbestrålning (TSEBT)
	IB, IIA		
Avancerat stadium	IIB	Retinoider Alfa-interferon Lågdos MTX Strålbehandling	Cytostatikabehandling Strålbehandling Brentuximab vedotin TSEBT Allogen stamcellstransplantation
	IIIA-IIIB	Retinoider interferon-alfa Extracorporeal fotoferes (ECP) Lågdos MTX Strålbehandling	Cytostatikabehandling Strålbehandling TSEBT Brentuximab vedotin Allogen stamcellstransplantation
	IVA-IVB	Cytostatikabehandling Strålbehandling	Brentuximab vedotin Alemtuzumab Allogen stamcellstransplantat

¹¹ Läkemedel besläktade med Vitamin A som har immunomodulerande effekt.

¹² Bexaroten är indicerat för behandling av vuxna patienter med hudmanifestationer i framskridet stadium av kutant T-cells lymfom, som är resistent mot minst en systemisk behandling.

¹³ Follikulotrop är en ovanliga subtyper av MF med follikulär infiltration av maligna lymfocyter, till exempel i hårfolliklar.

Tabell 3. Sammanfattning av aktuella behandlingsalternativ vid SS.

Behandlingar är listade utan inbördes rangordning, Nationellt vårdprogram för hudlymfom [1].

Första linjens behandling	Andra linjens behandling
Extracorporeal fotoferes (ECP) Retinoider och/eller interferon-alfa i kombination med ECP eller PUVA Lågdos MTX Klorambucil + prednisolon	Cytostatikabehandling Brentuximab-vedotin Alemtuzumab Allogen stamcellstransplantation

Interferonbehandling

Behandling med interferon-alfa (Pegasys) en gång per vecka har visat effekt vid avancerad MF, men kan vara svårt att använda på grund av biverkningar. Responsen är högre i tidiga stadier men små och heterogena studier försvårar bedömningen av behandlingseffekten. Effekten brukar komma efter cirka 3–4 månaders behandling. Behandlingen bör avslutas om ingen effekt påvisas efter 6 månader. Interferonbehandling kan kombineras med ljusbehandling, men även i vissa fall med retinoider.

Cytostatikabehandling

Pegylerat liposomalt doxorubicin, lågdos metotrexat (MTX) och gemcitabin har visat effekt vid MF och SS. Lågdosbehandling med folsyra-antagonisten metotrexat har en immundämpande effekt och är en gammal och beprövad cytotatikabehandling som ofta används vid MF och SS. Antalet studier på området är dock få. I de fall MTX kombineras med bexaroten kan doser behöva justeras. I enstaka fall används klorambucil, en oral alkylare, i kombination med kortisonläkemedlet prednisolon.

Immunterapi

Brentuximab-vedotin (Adcetris) kan övervägas vid CD30-uttryckande sjukdom som sviktat på annan systemisk behandling. Brentuximab-vedotin är en monoklonal antikropp riktad mot CD-30. Antikroppen är konjugerad med ett cytotatikum, monometyl auristatin E, som påverkar cellskelettet och hindrar tumörcellerna från att dela sig. Andel maligna T-celler i huden med uttryck av CD30 vid MF/SS har observerats att i regel ligga runt 10–15 procent [20]. Effekt av Brentuximab-vedotin har observerats även vid lågt uttryck av CD30 [21].

Alemtuzumab är en antikropp riktad mot CD52, som uttrycks på ytan av normala och maligna lymfocyter. Alemtuzumab finns endast tillgängligt via licens och behandlingen har visat effekt hos patienter med blodengagemang. Behandling med alemtuzumab är dock förknippad med en ökad risk för immunsuppression och förekomst av allvarliga virus- och svampinfektioner. Behandlingen kan i enstaka fall ges som en brygga till allogen stamcellstransplantation.

Extracorporeal fotoferes (ECP)

Extracorporeal fotoferes (ECP) är en första linjens behandling vid SS och erythrodermisk MF. Två tredjedelar av patienterna svarar på ECP varav cirka 20 procent med komplett remission. Behandlingen är resurskrävande men finns tillgänglig vid de flesta universitetssjukhus.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har valt metotrexat (MTX) och bexaroten (Targretin) som jämförelsealternativ till Poteligeo. Metotrexat och bexaroten anser företaget utgör de vanligaste behandlingsalternativen i Sverige när SDT bedömts inte ha tillräckligt god effekt. MTX och bexaroten används som

behandling för patienter i sjukdomsstadium IB och uppåt. Företaget lyfter att det inte finns något definitivt samförstånd och valet av behandling förväntas variera i klinisk praxis. Val av jämförelsealternativ baseras på behandlingsrekommendationer tillgängliga i det nationella vårdprogrammet för hudlymfom samt information som företaget erhållit i samband med intervju av två experter verksamma i Sverige inom hudsjukdomar respektive onkologi.

Enligt de experter företaget intervjuat är det svårt att uttala sig om hur stor andel av patienterna som får respektive behandling i första och andra linjen. Behandlingsvalet varierar beroende på lokala rutiner och tidigare erfarenhet hos kliniker. Indelningen i första och andra linjens behandling är också delvis flytande. Bexaroten nämns som ett lämpligt jämförelsealternativ. Enligt experterna finns en lång klinisk erfarenhet av MTX som blir vanligare. Behandling med interferon- α har däremot börjat fasas ut på grund av besvärliga biverkningar. Även alemtuzumab har på grund av sin biverkansprofil fasats ut som behandling. Brentuximab-vedotin ges successivt till fler patienter i Sverige. ECP används främst som behandling vid sjukdom med blodengagemang. ECP är en resurskrävande behandling och lokala variationer i användning av ECP förekommer. Allogen stamcellstransplantation (aSCT) kan bli aktuellt som behandling men det är mycket ovanligt, ungefär 2–3 personer per år i Sverige. Företaget anser inte att Brentuximab-vedotin är ett relevant behandlingsalternativ eftersom behandlingen endast är aktuellt för patienter med CD30-positiv sjukdom.

TLV:s diskussion

TLV:s expert uppger att när både lokalbehandling och den första systemiska behandlingen sviktar så har sjukdomsförloppet blivit mer aggressivt och effektiva behandlingsalternativ saknas. Som andrahandsbehandling har Poteligeo då stor potential. TLV:s expert placerar Poteligeo i högra kolumnen av tabell 2, det vill säga som andrahandsbehandling från sjukdomsstadium IB och uppåt. Retinoider, MTX, interferon-alfa som monoterapi eller i kombination med ECP anses alla vara relevanta jämförelsealternativ. MTX och bexaroten är de systemiska behandlingar som främst används i andra linjen vid sjukdomsstadium IB-III A/B. Men det är antagligen färre patienter i tidigt stadium (IB-II A) som får andra linjens behandling. Vid sjukdom med blodengagemang (SS, MF IVA/B) används MTX, bexaroten, interferon-alfa i monoterapi eller i kombination med ECP. Annan cytostatika och behandling med Brentuximab-vedotin uppges bli aktuellt i senare linjer. I framtiden kan Brentuximab-vedotin misstänkas komma in tidigare men det beror på vilka biverkningar som finns. Den enda kurativa behandlingen är allogen transplantation. Den bör komma tidigt.

Experterna ger en relativt samstämmig bild av klinisk praxis i Sverige vid behandling av MF/SS.

Av TLV:s allmänna råd (TLV:AR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar framgår att vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

TLV delar företagets bild om att det inte finns något definitivt samförstånd och att valet av behandling förväntas variera i klinisk praxis och i olika skeden av sjukdomsförloppet. Patientpopulationen är heterogen med avseende på sjukdomens omfattning, symptom, risk för progression och död (se avsnitt 1.1.), och behandlingsbehovet kommer därmed att vara olika. Det är därför svårt att peka ut en enskild behandling som relevant jämförelsealternativ. Retinoider/bexaroten, MTX, interferon- α och kombination av dessa med ECP kan alla ur ett kliniskt perspektiv anses vara relevanta behandlingsalternativ.

Mot bakgrund av ovan anser TLV att det också är svårt att fastställa hur stor andel av patienterna som använder respektive läkemedel.

Ifråga om kostnadseffektiviteten kan TLV konstatera att metotrexat finns sedan många år som generika inom läkemedelsförmånerna och kostar idag cirka 40 kronor i månaden. År 2011 introducerades en ny beredningsform av Pegasys (interferon- α) varvid det konstaterades att Pegasys i andra beredningsformer ingick i läkemedelsförmånerna sedan tidigare (dnr 2673/2011). Pegasys kostar cirka 8000 kronor i månaden. Kostnaden för ECP uppskattas till cirka 17 000 kronor i månaden.

Targretin (bexaroten) ingår sedan 2005 i läkemedelsförmånerna (dnr 377/2005). Vid utvärderingen konstaterades att Targretin var ett värdefullt alternativ för svårbehandlade patienter samt för patienter som inte tålde eller var resistenta mot gängse systemisk behandling. Effekten bedömdes för den studerade patientpopulationen vara jämförbar med interferon och retinoider. Företaget hade inte bifogat något hälsoekonomiskt underlag och det bedömdes inte heller som rimligt att kräva ett sådant då CTCL är en mycket allvarlig och ytterst sällsynt sjukdom. Kostnaden för läkemedlet bedömdes som rimlig med hänsyn till den höga angelägenhetsgraden. Kostnaden för Targretin har legat relativt oförändrad sedan dess. Då kostade 100 kapslar (à 75 mg) 12 845 kronor (AUP) och idag kostar motsvarande förpackning 11 028 kronor (AUP). Månadskostnaden vid en daglig dos på 600¹⁴ mg uppgår då till cirka 27 000 kronor.

Företaget har i sin hälsoekonomiska modell antagit en behandlingsmix där hälften av patienterna får bexaroten och hälften får metotrexat. TLV har utgått från samma grundantagande samt genomfört ytterligare scenarioanalyser för att undersöka hur uppskattad kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår beror av olika fördelning av metotrexat, bexaroten och interferon- α . Detta redovisas i avsnitt 3.2.

TLV:s bedömning: Jämförelsealternativet utgörs av en behandlingsmix, bestående av retinoid/bexaroten, metotrexat (MTX) och interferon-alfa.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av mogamulizumab har studerats i en fas I/II doseskaleringsstudie (NCT00888927) och en randomiserad öppen fas III-kontrollstudie (MAVORIC, NCT01728805) [15, 16]. Marknadsgodkännandet bygger i huvudsak på fas-III studien MAVORIC.

1.4.1 Klinisk studie

Underlaget från företaget består i huvudsak av fas-III studien MAVORIC [15]. Studien omfattar patienter med MF/SS som fått minst en tidigare systemisk behandling. 372 patienter som var minst 18 år gamla (≥ 20 år i Japan) med histologiskt bekräftad recidiverande eller refraktär MF/SS från 61 kliniker i USA, Europa, Japan och Australien inkluderades i studien.

Metod

Patienterna i MAVORIC randomiserades 1:1 till att få mogamulizumab (1 mg/kg) eller vorinostat (400 mg/dag) och stratifierades baserat på sjukdom (MF eller SS) och sjukdomsstadium (IB/II eller III/IV). SS definierades enligt TNM-B klassificeringssystem som T4 plus B2 (se tabell 1).

Vorinostat är en histon-deacetylas-hämmare som godkänts av U.S. Food and Drug Administration (FDA) som behandling vid recidiverande eller refraktärt CTCL för patienter som tidigare erhållit minst två systemiska behandlingar [22].

¹⁴ I utredningen av Targretin angavs att dosen vanligen uppgick till 300 mg per m² och dag. I aktuell utredning antas en kroppsytta på 1,91 m² vilket skulle motsvara 8 tabletter per dag (600 mg).

Det primära syftet med studien var att utvärdera progressionsfri överlevnad (PFS) vid behandling med mogamulizumab jämfört med vorinostat. PFS grundades på prövarens samlade bedömning om effekt på hud, lymfkörtlar, blod, och visceral¹⁵ organ (Global Composite Response), i enlighet med responskriterier definierade i Olsen *et al.* 2011 [23]. Sekundära utfallsmått var total svarsfrekvens (ORR), tid till svar på behandling (TTR), responsduration (DOR), hälsorelaterad livskvalitet¹⁶, säkerhet och eventuell uppkomst av anti-läkemedels antikroppar. Som explorativ analys ingick även total överlevnad (OS) och tid till behandlingssvikt (time-to-treatment failure, TTF).

Behandlingseffekten på påverkade hudområden utvärderades var fjärde vecka enligt mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool¹⁷). Med mSWAT uppskattas andel kroppsyta engagerad av patches, plack eller tumörer. Andel engagerad hudyta multipliceras därefter med olika viktningsfaktorer för patch, plack och tumör. Effekt på tumörceller i blodet utvärderades med flödescytometri var fjärde vecka. Effekt på lymfkörtlar och annan vävnad utvärderades med datortomografi (CT), första gången efter fyra veckor, och därefter var åttonde vecka det första året. Därefter genomfördes undersökning med CT var 16:e vecka i upp till 36 månader eller fram till progression. En blindad oberoende granskning av den samlade behandlingsresponsen (PFS) har genomförts i samband med studien.

Patienter inkluderade i studien var diagnostiserade med mycosis fungoides (MF, stadium IB-IVB) eller Sézary syndrom (SS) med histologiskt bekräftat återfall eller behandlingsrefraktär sjukdom efter minst en tidigare systemisk behandling, exempelvis interferon, bexaroten, fotofores (ECP) eller kemoterapi. Psoralen i kombination med UVA (PUVA) ansågs inte vara en systemisk behandling. Ytterligare tillämpade inklusionskriterier var adekvat benmärg-, lever- och njurfunktion, prestationsförmåga och funktionsstatus ≤ 1 enligt Eastern Cooperative Oncology Group¹⁸ (ECOG). Patienter som tidigare erhållit anti-CD4 antikropp eller alemtuzumab fick ingå i studien om andelen CD4 positiva celler var fler än $>200/\text{mm}^3$.

Följande patienter exkluderades: De med CNS-metastaser eller histologisk bekräftad storcellig transformation vid studiens början, viral hepatit (B/C), HIV-infektion eller aktiv herpes simplex/zoster infektion, patienter med autoimmun sjukdom, samt även patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation de senaste 90-dagarna. Patienterna fick inte heller ha erhållit behandling med mogamulizumab eller vorinostat tidigare eller haft annan cancersjukdom¹⁹ inom två år från randomiseringen. Patienter som tidigare erhållit behandling med mogamulizumab eller vorinostat under en kort period, utan att uppvisa tecken på sjukdomsprogression eller oacceptabel behandlingsrelaterad toxicitet, men som avslutat behandlingen av annan anledning, till exempel på grund av samsjuklighet, kunde dock inkluderas i studien. Patienter som tidigare fått en allergisk reaktion vid annan monoklonal antikroppsterapi exkluderades också.

Patienter som påbörjat behandling med topikala eller systemiska (låg dos) kortikosteroider minst fyra veckor innan studien påbörjades tilläts fortsätta behandlingen. Det var inte tillåtet att öka dosen av kortikosteroider. Undantaget var behandling för infusionsrelaterade utslag.

¹⁵ Viscerala organ är inre organ så som lever, bukspottkörtel och lungor.

¹⁶ Patienters hälsotillstånd har utvärderats enligt livskvalitetsinstrument/frågeformulär för dermatologisk sjukdom, Skindex-29, Functional Assessment of Cancer Therapy-Genreal (FACT-G) och EQ-5D-3L och för utvärdering av kronisk klåda Itchy. Med EQ-5D kan patienten klassificera enligt fem dimensioner (rörlighet; hygien; vardagliga aktiviteter; smärtor/besvär; oro/nedstämdhet). FACT-G används för att bedöma hälsorelaterad livskvalitet hos patienter som genomgår cancerterapi. Skindex-29 är en dermatologi specifik bedömning av hälsorelaterad livskvalitet.

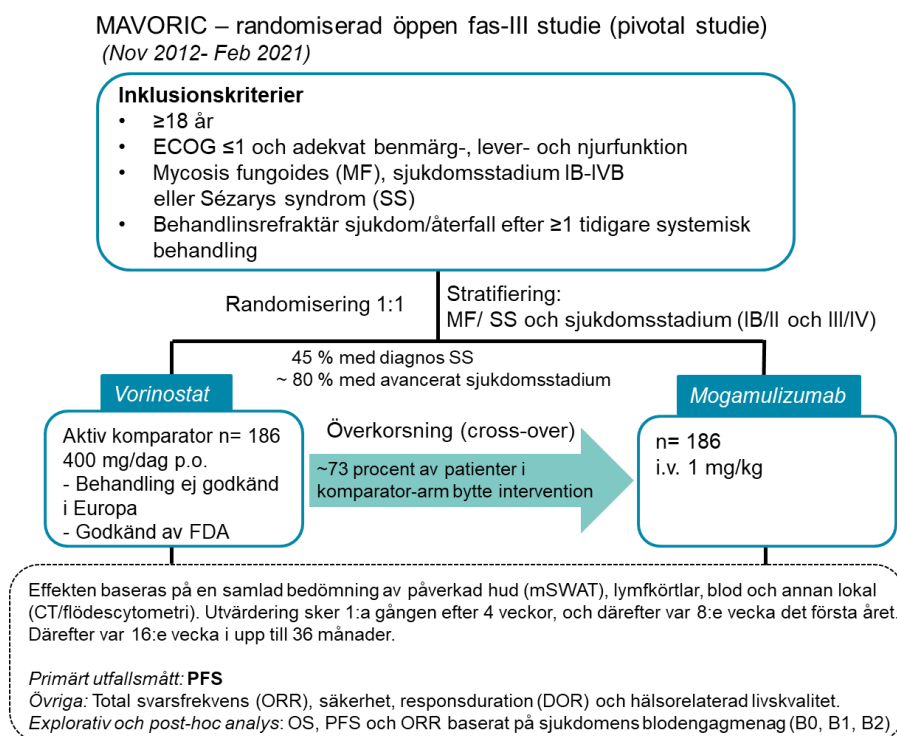
¹⁷ Bedömningsmetod rekommenderad av den europeiska organisationen för forskning och behandling av cancer vid utvärdering av behandlingsrespons i huden.

¹⁸ ECOG performance score är en bedömning av patientens allmäntillstånd på en skala 0–5. ECOG score 0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG score 1 betyder att patienten inte klarar fysiskt ansträngande arbete men är helt uppegående.

¹⁹ Tidigare fall av hudcancer av icke-melanom typ, melanom in situ, lokaliserad prostatacancer med PSA $<0,1$ ng/ml, tidigare behandlad sköldkörtelcancer, cervix/bröstcancer in situ var undantagna förutsatt att det vid studiens start inte återfanns tecken på en pågående sjukdom.

Överkorsning ("cross-over")

Patienter som genomgått minst två kompletta behandlingscykler med vorinostat (komparator) och som uppvisat sjukdomsprogression eller icke-tolerabel behandlingsrelaterad toxicitet²⁰, trots försök till dosreduktion, erbjöds behandling med mogamulizumab.



Figur 1. Studieöversikt för fas-III studie MAVORIC [15].

Övergripande studiedesign och effektmått presenteras. Vorinostat godkändes av EMA som komparator i studien för att möjliggöra en etisk studierekrytering av patienter som uppvisat resistens mot andra behandlingsalternativ [24]. Peroral behandling (p.o.) och intravenös behandling (i.v.).

Resultat

Baslinjekarakteristika

De två behandlingsgrupperna var i regel väl matchade med avseende på demografi, sjukdomskarakteristika och behandlingslinje. Patienterna hade i median erhållit tre (intervall: två till fem) tidigare systemiska behandlingar. Tidigare behandling bestod bland annat av bexaroten (58 procent), interferon-alfa (47 procent), kemoterapi (66 procent) och brentuximab vedotin (5 procent). Vid datainsamlingen i december 2016 var uppföljningstiden för patienter i studien i median 17 månader (intervall: 11,6 – 26,9 mån). Ungefär hälften av patienterna i studien var 65 år eller yngre. Medianåldern för patienter som behandlats med mogamulizumab var 64 år (intervall: 54–77 år). Flertalet hade en funktionsstatus enligt ECOG vid baslinjen på 0 (56–57 procent) eller 1 (42–44 procent). En större andel studiedeltagare var män (67–73 procent).

80 procent av patienterna i MAVORIC-studien befann sig i ett avancerat sjukdomsstadium, det vill säga MF stadium ≥IIB eller SS, 66 procent hade en sjukdom med blodengagemang (TNM-B klassificering B1-2) och 45 procent var diagnostiserade med SS.

²⁰ Biverkan av grad 3 eller högre trots försök till dosreduktion, exklusive illamående, kräkningar och diarré och hårfall.

	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
Age, years	64 (54-73)	65 (56-72)
Age group, years		
<65	99 (53%)	89 (48%)
≥65	87 (47%)	97 (52%)
Sex		
Male	109 (59%)	107 (58%)
Female	77 (41%)	79 (42%)
Race		
White	125 (67%)	135 (73%)
Other	37 (20%)	26 (14%)
Not reported*	24 (13%)	25 (13%)
ECOG performance status†		
0	106 (57%)	104 (56%)
1	78 (42%)	82 (44%)
2	2 (1%)	0
Time from initial diagnosis, months‡	41.0 (17.4-78.8)	35.4 (16.2-68.2)
Disease type		
Mycosis fungoides	105 (56%)	99 (53%)
Sézary syndrome	81 (44%)	87 (47%)
Current clinical stage		
IB-IIA	36 (19%)	49 (26%)
IIIB	32 (17%)	23 (12%)
IIIA-IIIB	22 (12%)	16 (9%)
IVA	73 (39%)	82 (44%)
IVA _s	19 (10%)	12 (6%)
IVB§	4 (2%)	4 (2%)
Number of previous systemic regimens received	3 (2-5)	3 (2-5)
Previous cutaneous T-cell lymphoma therapies		
Bexarotene	107 (58%)	110 (59%)
Interferon	81 (44%)	94 (51%)
Conventional chemotherapy¶	108 (58%)	94 (51%)
Romidepsin	45 (24%)	32 (17%)
Alemtuzumab	19 (10%)	16 (9%)
Pralatrexate	14 (8%)	13 (7%)
Brentuximab vedotin	16 (9%)	4 (2%)

Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
*Not reported for those countries that do not allow race or ethnicity data to be collected. †For ECOG performance status, baseline is defined as the last measurement obtained before the first dose of study drug; two patients in the mogamulizumab group had an ECOG performance status <2 at screening but equal to 2 at baseline. ‡Time from initial diagnosis (months) was calculated as (date of first dose of study medication - date on initial diagnosis + 1) divided by 30. If the month and year of diagnosis were provided but the day was missing, the missing day was imputed as 15. If only the year was provided, then the missing month and day were imputed as July 1 for the calculation. §Two patients (one in each treatment group) were noted to have stage IVB disease at baseline but did not have measurable visceral disease at baseline. ¶Systemic therapies might have been used as monotherapy or in combination with other agents.

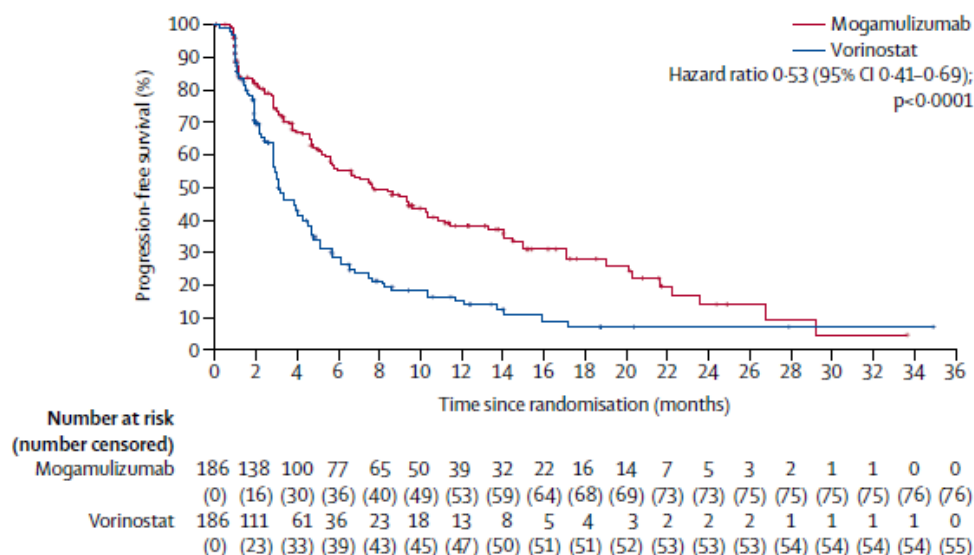
Figur 2. Demografi och baslinjekarakteristika för MAVORIC studiepopulation [15].

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Studiens primära effektmått är progressionsfri överlevnad (PFS) i ITT²¹ populationen, definierat som tid från randomisering till dokumenterad progression eller död oavsett orsak.

PFS för patienter som behandlats med mogamulizumab var i median 7,7 månader jämfört med 3,1 månader för patienter behandlade med vorinostat, se tabell 4. Hasardkvoten för PFS var 0,53 (95% KI: 0,41, 0,69) och visade statistisk signifikans. PFS för subgruppen patienter med avancerad sjukdom som behandlats med mogamulizumab var i median 10,9 månader jämfört med 3,0 månader för de patienter som behandlats med vorinostat. Vid analystillfället hade totalt 241 händelser observerats. 59 procent av patienterna som behandlades med mogamulizumab och 70 procent av patienterna som behandlades med vorinostat hade progredierat vid analystillfället. Eftersom studien inte var blindad har PFS också utvärderats genom en oberoende granskning, se tabell 4 för resultat.

²¹ Intention-to-treat, analys innefattar alla patienter randomiserade till en behandling och som erhållit ett studienummer.



Figur 3. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid (månader)[15]. Brytpunkt för datainsamling var december 2016. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon. PFS för patienter behandlade med mogamulizumab eller vorinostat var i median 7,7 månader respektive 3,1 månader.

Tumörrespons och responsduration (DOR)

Den totala svarsfrekvensen (overall response rate, ORR) var signifikant högre, 28 procent mot 5 procent ($p < 0,0001$), hos patienter som behandlats med mogamulizumab jämfört med vorinostat. ORR definieras som andelen patienter med partiell respons (PR) eller komplett respons (CR). ORR rapporterat för respektive sjukdom (MF/SS) och olika sjukdomsstadium var generellt bättre vid behandling med mogamulizumab jämfört med vorinostat, se tabell 4. Patienter med blodengagemang uppvisade bättre effekt av mogamulizumab jämfört med patienter som erhöll behandlingen i tidiga sjukdomsstadium. Responsduration (DOR) var bättre vid behandling med mogamulizumab jämfört med vorinostat.

Tabell 4. Tumörrespons och PFS vid behandling med mogamulizumab respektive vorinostat för ITT populationen.

OS data baseras på senaste analys från mars 2019. Brytpunkt för datainsamling för resterande effektmått var 31 december 2016, enligt rapporterat [15].

Variabel	Mogamulizumab n=186	Vorinostat n= 186
Övergripande behandlingssvar (ORR) ²² n (%) 95%KI	52 (28) (21,6, 35,0)	9 (4,8) (2,2, 9,0)
Övergripande behandlingssvar (ORR) n (%) 95%KI <i>enligt oberoende granskning</i>	43 (23) (17,3, 29,8)	7(4) (1,5, 7,6)
Behandlingssvar per subgrupp n (%)		
MF	22/105 (21)	7/99 (7)
SS	30/81 (37)	2/87 (2)
Sjukdomsstadium		
IB/IIA	7/36 (19)	5/49 (10)
IIB	5/32 (16)	1/23 (4)
III A/B	5/22 (23)	0/16 (0)
IV A/B	35/96 (36)	3/98 (3)
Behandlingssvar per avgränsat område n (%)		
Hud	78/186 (42)	29/186 (16)

²² Investigator assessed Overall Response Rate

blod	83/122 (68)	23/123 (19)
Lymfknutor	21/124 (17)	5/122 (4)
Inre organ/viscera	0/3 (0)	0/3 (0)
Responsduration (DOR) mån (median) KI95	14,07 (8,4, 19,2)	9,13 (5,6, NE ²³)
PFS ²⁴ mån (median) 95%KI	7,7	3,1
HR PFS	0,53 (95%KI: 0,41, 0,69) p <0,0001	
PFS mån (median) <i>enligt oberoende granskning</i>	6,7 (95%KI: 5,6, 9,4)	3,8 (KI95: 3,0,4,7)
HR PFS mån (median) <i>enligt oberoende granskning</i>	0,64 (95%KI: 0,49, 0,84) p <0,0007	
OS ²⁵ mån (median) 95%KI	[-----] [-----]	[-----] [-----]
HR OS	[-----] [-----]	
Behandlingstid dagar (median) (intervall)	170 (71–348)	84 (48–169)
Behandlingstid dagar (medel)	245	144

Total överlevnad (OS)

Studien var inte designad för att utröna eventuella skillnader i total överlevnad (OS) mellan behandlingsarmarna men detta ingick som en explorativ analys.

Patienter som initialt behandlats med vorinostat och som uppvisat sjukdomsprogression (n=109) eller icke-tolerabel behandlingsrelaterad toxicitet (n=27) erbjöds behandling mogamulizumab. 72,6 procent (135/186) av patienterna som behandlades med vorinostat inledde behandling med mogamulizumab. För patienter som korsat över till behandling med mogamulizumab var PFS²⁶ i median 8,9 mån (95% KI: 5,4, 14,8).

Vid det senaste analystillfället (mars 2019) var OS för ITT-populationen i median [-----] OS data var således inte mogna. Inga statistiskt säkerställda skillnader i OS rapporteras mellan behandlingarna.

OS efter justering för överkorsning, enligt metoden Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW) och two stage adjustment (TSE) redovisas i tabell 5. Validering av justerade data görs mot externa datakällor (se 1.4.2 avsnitt real-world data).

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 4. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (månader).

Brytpunkt för datainsamling var mars 2019. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon. [-----]. Skillnad i OS mellan behandlingarna uppvisar inte statistisk signifikans.

Tabell 5. OS för patienter behandlade med mogamulizumab respektive vorinostat efter justering för cross-over.

Justeringsmetod av cross-over	Behandling (n)	OS (mån) i median KI95	HR (95%KI)
IPCW	Vorinostat [-----]	[-----]	[-----]
	Mogamulizumab [-----]	[-----]	
TSE	Vorinostat [-----]	[-----]	[-----]
	Mogamulizumab [-----]	[-----]	

Biomarkör/CCR4 uttryck

Uttrycket av CCR4 utvärderades retrospektivt. Vävnadsprover från totalt 311 patienter (84 procent) analyserades för CCR4 uttryck med hjälp av immunohistokemi. 290 prover gick att utvärdera för tumöruttryck av CCR4 (prover från mogamulizumab n=140 och vorinostat n=150). I en majoritet av patientproverna (96 procent) uppskattades uttrycket av CCR4 hos maligna lymfocyter vara minst 10 procent. Den observerade effekten av mogamulizumab var inte relaterad till uttrycksnivåer av CCR4.

Allogen stamcellstransplantation (aSCT)

Det var inte tillåtet av att genomgå allogen stamcellstransplantation (aSCT) i direkt anslutning till behandling med mogamulizumab respektive vorinostat. aSCT tilläts först efter efterföljande behandling. Vid det senaste analystillfället hade 8,1 respektive 5,4 procent av patienterna som randomiserades till mogamulizumab respektive vorinostat genomgått aSCT. I vorinostatgruppen genomgick 6,7 procent av patienterna som bytte över till mogamulizumab aSCT medan 2 procent av de som inte bytte över genomgick aSCT.

Hälsorelaterad livskvalitet till följd av behandling

Patienter i MAVORIC skattade sin livskvalitet med Skindex-29, FACT-G, EQ-5D och ItchyQoL [15, 25]. En longitudinell analys av den hälsorelaterade livskvaliteten var till mogamulizumabs fördel i alla delar av Skindex -29 och FACT-G. Skillnaden var statistiskt signifikant vid behandlingscykel 3, 5 och 7.

Post-hoc analys av MAVORIC studien

Ytterligare analyser av studiedata som specificerats och utförts efter att studien avslutats var tid till insättande av nästa behandling (TTNT) samt mSWAT, PFS och ORR efter att patienter stratifierats utifrån grad av blodengagemang (TNB klassificering B0, B1 och B2) [26]. Grad av blodengagemang utvärderades med hjälp av flödescytometri och kategoriserades enligt:

- B0: <5 procent (n=126)
- B1: ≥5 procent (n=62)
- B2: ≥1000/L CD4⁺CD26⁻ eller CD4⁺+CD7⁻ tumörceller eller Sézary celler (n=184)

Patienter med TNM-B stadium B1-2 som behandlades med mogamulizumab uppvisade generellt ett bättre behandlingsvar jämfört med hela patientpopulationen^{ITT}, se tabell 4 och 6. För patienter med blodengagemang i TNB-B stadium B2 som behandlades med mogamulizumab eller vorinostat sågs en signifikant skillnad i PFS, ORR och TTNT till fördel för

mogamulizumab, se tabell 6 [26]. Patienter med blodengagemang uppvisade också en signifikant större förbättring av mSWAT-poäng jämfört med patienter utan blodengagemang (Bo)[26].

Tid till nästa behandling (TTNT) vid behandling med mogamulizumab och vorinostat var i median 11 månader (95% KI: 8,8, 12,6) respektive 3,5 månader (95% KI: 3,1, 4,6) [27].

Tabell 6. Post-hoc analys av effekt vid behandling med mogamulizumab respektive vorinostat
Stratifierat enligt omfattning av blodengagemang (B0, 1, 2) vid baslinjen [26].

Variabel	Mogamulizumab	Vorinostat	HR /p-värden
Antal (n) patienter			
B0	64	62	
B1	31	31	
B2	91	93	
TTNT mån			
B0			
B1	12,63	3,07	0,32 (0,16, 0,67) p= 0,0018
B2	13,07	3,53	0,30 (0,21, 0,43) p <0,0001
PFS mån (95%KI)			
B0	4,7 (2,9, 5,97)	4,37 (2,87, 6,8)	1,05 (0,67, 1,65) p=0,948
B1	8,63 (3,97, 15,03)	2,53 (1,4, 3,07)	0,32 (0,16, 0,64) p=0,014
B2	11,17 (7,63, 17,07)	3,3 (2,83, 4,7)	0,36 (0,24, 0,53) p <0,0001
ORR % (95%KI)			
B0	15,6 (7,8, 26,9)	6,5 (1,8, 15,7)	p=0,0549
B1	25,8 (11,9, 44,6)	6,5 (0,8, 21,4)	p=0,2758
B2	37,4 (27,4, 48,1)	3,2 (0,7, 9,1)	p <0,0001

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Säkerhetspopulationen för mogamulizumab och vorinostat bestod av 184 respektive 186 patienter [15]. Exponeringstiden för mogamulizumab och vorinostat var i median 170 respektive 84 dagar (se tabell 4). 56 procent av patienterna som behandlats med mogamulizumab genomgick minst sex behandlingscykler.

Vid behandling med mogamulizumab var de vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 3–4 högt blodtryck (4 procent), läkemedelsutslag (4 procent), lunginflammation (4 procent), cellulitis²⁷ (1 procent), utmattning (2 procent) och infusionsrelaterad reaktion (2 procent). Av grad 5 rapporterades ett fall av lunginflammation respektive blodförgiftning/sepsis. De vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 1–2 var infusionsrelaterad reaktion (32 procent), diarré (23 procent) och illamående (15 procent), utmattning (22 procent), läkemedelsutslag (20 procent) och låga nivåer av trombocyter /trombocytopeni (14 procent). De infusionsrelaterade reaktionerna uppkom vanligen under, eller kort efter, den första infusionen och incidensen minskade under efterföljande behandlingar. Inga skillnader i biverkansprofil observerades för patienter med olika grad av blodengagemang.

Vid behandling med vorinostat var de vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 3–4 högt blodtryck (6 procent), utmattning (6 procent), trombocytopeni (7 procent), diarré (5 procent), lungemboli (3 procent) och blodförgiftning (2 procent). Av grad 5 rapporterades två fall av lunginflammation respektive lungemboli samt ett fall av blodförgiftning/sepsis. De vanligaste rapporterade biverkningarna av grad 1–2 var diarré (57 procent) och illamående (41 procent), låga nivåer av trombocyter /trombocytopeni (34 procent), utmattning (32 procent),

²⁷ En akut, diffus och varig inflammation av lös bindvävnad, särskilt underhudsvävnad, och ibland muskelvävnad.

ökade nivåer av kreatinin i blodet (28 procent), förvrängning av smaksinnet/Dysgeusi (28 procent) och håravfall (19 procent).

Biverkningar enligt produktresumén

Patienter med MF eller SS som behandlas med mogamulizumab löper ökad risk för allvarlig infektion och/eller virusreakivering [14].

Komplikationer, inklusive transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD) har rapporterats hos patienter med andra T-cellslymfom än MF eller SS som har fått allogen hematopoetisk stamcells-transplantation (HSCT) efter mogamulizumab. En större risk för transplantationsrelaterade komplikationer har rapporterats om mogamulizumab ges inom en kort tidsram (cirka 50 dagar) före HSCT.

TLV:s diskussion

MAVORIC-studien omfattar patienter med SS eller MF i sjukdomsstadium IB-IVA. Kutana T-cellslymfom omfattar en heterogen grupp av patienter och förväntad överlevnad kan skilja sig betydligt beroende på sjukdomsstadium. Patienter med blodengagemang har i regel en sämre prognos med en förväntat sjukdomsspecifik femårsöverlevnad på mellan 20 och 50 procent, se avsnitt 1.1, tabell 1. Andelen patienter i MAVORIC med tidigt sjukdomsstadium, där påverkan på överlevnad förväntas vara liten, var ungefär 20 procent. Resterande patienter hade en avancerad sjukdom där den förväntade femårsöverlevnaden varierar mellan 20 och 80 procent.

MAVORIC visade att behandling med mogamulizumab medförde längre PFS jämfört med behandling med vorinostat.

I studien var cross-over tillåtet och en hög andel patienter bytte från vorinostat till mogamulizumab. Patienter tilläts byta från vorinostat till mogamulizumab av mer än en anledning, i samband med progression eller till följd av toxicitet. Det innebär att bytet från vorinostat till mogamulizumab kunde inträffa vid olika tidpunkter i förhållande till behandlingsstart, progression respektive död, vilket komplicerar tolkningen av resultatet. Innan justering för cross-over var det inte någon skillnad i överlevnad mellan behandlingsarmarna. Företaget har inkommit med två justeringar för cross-over, en baserad på IPCW och en annan baserad på TSE. Den uppskattade relativa effektskillnaden mellan mogamulizumab och vorinostat varierar betydligt baserat på val av metod.

Den öppna studiedesignen medför risk för bias när det gäller övriga effektmått.

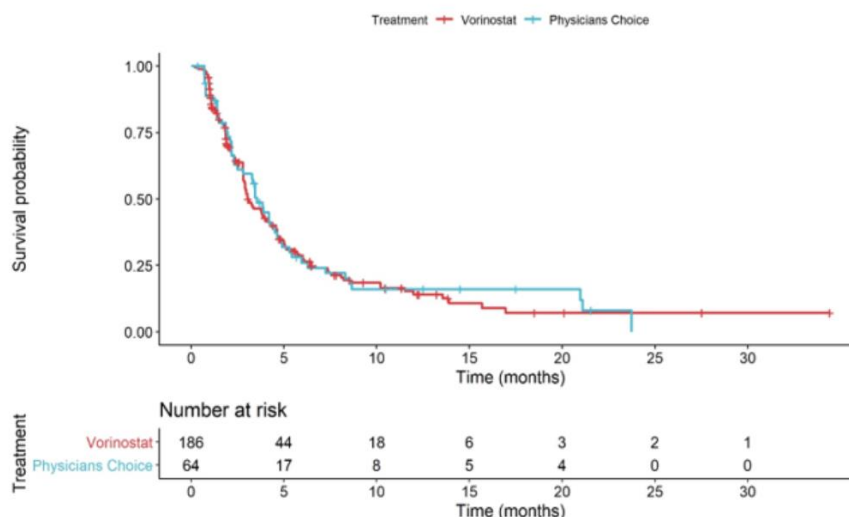
Vorinostat (Zolinza) används inte i Sverige och är inte godkänt i Europa. Tidigare enkelarmade studier med vorinostat har rapporterat ORR på runt 30 procent hos patienter med IB-IVA MF/SS (n= 74) [28, 29]. I det perspektivet var ORR för patienter i MAVORIC som behandlades med vorinostat lägre än förväntat (4,8 procent). Det finns därför en osäkerhet gällande vorinostats behandlingseffekt. Skillnaderna i effekt kan eventuellt förklaras av skillnader i definition av utfallsmått samt skillnader i patientpopulation [15] men det illustrerar också svårigheten i att göra naiva indirekta effekttjämförelser i den studerade patientpopulationen.

TLV:s bedömning: Mogamulizumab har jämförts med vorinostat, en behandling som inte är godkänd i Sverige. I den jämförelsen ger mogamulizumab upphov till längre PFS och högre svarsfrekvens (ORR). Överlevnadsdata i MAVORIC är svårtolkade och förknippade med mycket hög osäkerhet eftersom det inte var någon skillnad i överlevnad mellan behandlingsarmarna innan justering för cross-over. Det är tydligt att mogamulizumab kan minska sjukdomsrelaterade symptom och förbättra patienters livskvalitet men det är svårt att kvantifiera effektskillnaden jämfört med vorinostat.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Vorinostat som proxy för effekt till etablerad klinisk praxis

I MAVORIC har mogamulizumab jämförts med histon-deacetylas-hämmaren vorinostat. Vorinostat är inte godkänd för användning i Europa och används inte som vårdstandard i Sverige. Enligt företaget finns det inga kliniska studier som jämför mogamulizumab med relevanta jämförelsealternativ. Baserat på en naiv indirekt jämförelse (ITC) och expertutlåtanden argumenterar företaget för att vorinostat kan användas som proxy för etablerad vårdstandard i Sverige. Företaget har vid en systematisk litteratursökning identifierat studier där relevanta jämförelsealternativ ingått. Två öppna fas-II studier med bexaroten (L-1069-23 och 24) [30] och en randomiserad öppen fas-III-studie (ALCANZA) [31] där Brentuximab-vedotin jämförts med läkarens val av behandling ansågs lämpade för en naiv indirekt jämförelse. Data från Fas-II studier med Bexaroten används för att jämföra ORR för hudlesioner mellan bexaroten (31 procent) och vorinostat (29,7 procent). Vi jämförelse av ORR för hudlesioner används data från tidigare studier med vorinostat [28]. Data från ALCANZA har använts för att undersöka eventuella skillnader i PFS vid behandling med läkarens val, vilka var bexaroten eller metotrexat. Kaplan-Meierkurvor för PFS för patienter behandlade med läkarens val (ALCANZA) eller vorinostat (MAVORIC) överlappar till stor del, se figur 3.



Figur 5. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) för patienter behandlade med vorinostat samt läkarens val, bexaroten eller metotrexat.

Data hämtad från MAVORIC (ITT population) och ALCANZA (ITT population) studien (ref). Data hämtat från MAVORIC (ref), Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzonen vid behandling med vorinostat (MAVORIC) respektive vid läkarens val (ALCANZA).

Studiepopulationerna i ALCANZA och MAVORIC är endast delvis överlappande. I ALCANZA ingår patienter med en CD-30 positiv sjukdom. Patienter med SS var exkluderade från ALCANZA och andelen patienter med en avancerad sjukdom var över lag färre jämfört med i MAVORIC (61 vs. 73 procent). Patienterna i ALCANZA har också i snitt erhållit färre systemiska behandlingar.

Real-world data

Företaget har jämfört överlevnaden i kontrollarmen efter justering för cross-over med registerdata och observationsstudier. Överlevnadsdata har hämtats från the UK Hospital Episode Statistics database (HES) och tre artiklar [3, 11, 32]. HES innehåller data från specialistvården och inkluderar 198 patienter med MF/SS som behandlades i andra linjen. Data har i efterhand justerats för att matcha patientpopulationen i MAVORIC. I studien av Agar *et al.* [3] analyserades OS och sjukdomsspecifik överlevnad hos 1 500 patienter med MF/SS under åren 1980–2009 enligt ISCL/EORTC (uppdaterade kriterier för sjukdomskategorisering [12]). Kim *et al.* 2003 [11] rapporterar observationsdata från över 500 MF/SS patienter (i USA, åren 1958–1999). Talpur *et al.* är en prospektiv studie som omfattar över 1200 MF/SS patienter från MD

Anderson Cancer Center under åren 1982–2009 [32]. I bilaga 2 finns jämförelser mellan MAVORIC och respektive studie avseende överlevnad.

TLV:s diskussion

Baserat på de naiva indirekta jämförelserna och expertutlåtanden argumenterar företaget för att vorinostat, bexaroten och MTX kan anses ha likvärdig effekt (ORR, PFS). TLV:s kliniska expert gör motsvarande bedömning. Experten nämner också att vorinostat har många besvärliga biverkningar.

Baserat på företagets indirekta jämförelser och expertutlåtanden, och i avsaknad av annan data, förefaller det rimligt att använda vorinostat som en proxy för effekt av etablerad vårdstandard i Sverige, bestående av retinoider/bexaroten, MTX, interferon-alfa och ECP. De indirekta jämförelserna är förknippade med stor osäkerhet framför allt eftersom sjukdomen i sig är så heterogen. De ingående studierna skiljer sig åt avseende andelen patienter med tidigt vs. avancerat sjukdomsstadium respektive effektmått (definitioner och mätmetoder).

TLV:s bedömning: Den relativa effekten mellan mogamulizumab och relevanta jämförelsealternativ är svårvärderad eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan mogamulizumab och bexaroten, MTX eller interferon-alfa.

2 Hälsoekonomi Poteligeo

Företaget har inkommit med en kostnadsnyttoanalys där Poteligeo jämförs med en lågdos metotrexat eller bexaroten (50:50).

Patientpopulationen i analysen motsvarar studiepopulationen i MAVORIC och indikationen för Poteligeo: patienter med kutant T-cellsymfom (CTCL, mycosis fungoides eller Sézary syndrom) som fått minst en tidigare systemisk behandling. I brist på direkt jämförande studier gentemot metotrexat och bexaroten används kontrollarmen i MAVORIC, det vill säga patienter som fick vorinostat.

På begäran av TLV har företaget även inkommit med en subgruppsanalys där endast patienter med blodengagemang inkluderas. I en post-hoc-analys av MAVORIC har den relativa effekten av Poteligeo i förhållande till kontrollarmen uppmätts som högre hos dessa, se avsnitt 1.4.1.

2.1 Modellstruktur

Företaget har inkommit med en partitioned survival-modell. Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 63 år i enlighet med medelåldern för påbörjad behandling i MAVORIC. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent, och företaget antar en livstidshorisont motsvarande 30 år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka. Analysen utgår från ett svenskt hälso- och sjukvårdsperspektiv.

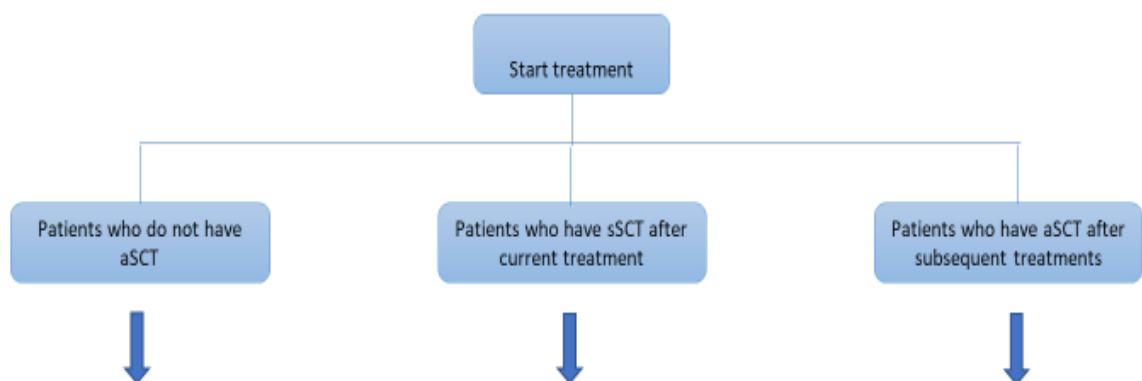
Modellen skiljer sig på två sätt från en traditionell partitioned survival-modell, se nedan.

Patienter som genomgår stamcellstransplantation

Patienter med CTCL kan i vissa fall genomgå stamcellstransplantation (SCT). Stamcellstransplantation kan ha en stor betydelse för patientens prognos med möjlighet till långtidsöverlevnad.

Figur 6 beskriver översiktligt hur stamcellstransplantation har inkluderats i analysen. Patienter kan antingen:

- transplanteras i anslutning till behandling med Poteligeo eller standardbehandling
- transplanteras längre fram i tiden i samband med efterföljande behandling
- inte genomgå transplantation alls (vilket är fallet för flertalet patienter)



Figur 6. Möjliga vägar genom modellen beroende på om och när stamcellstransplantation inträffar

I studien MAJORIC var transplantation i anslutning till behandling med Poteligeo respektive vorinostat inte tillåtet. Företaget har därför bett experter skatta andelen som skulle kunna genomgå transplantation i anslutning till behandling med Poteligeo respektive standardbehandling. Det var dock möjligt för patienter att genomgå transplantation i anslutning till senare linjers behandling.

I modellen är det möjligt att exkludera eller inkludera stamcellstransplantation helt, samt att endast inkludera den i anslutning till nuvarande behandling *eller* efterföljande behandling.

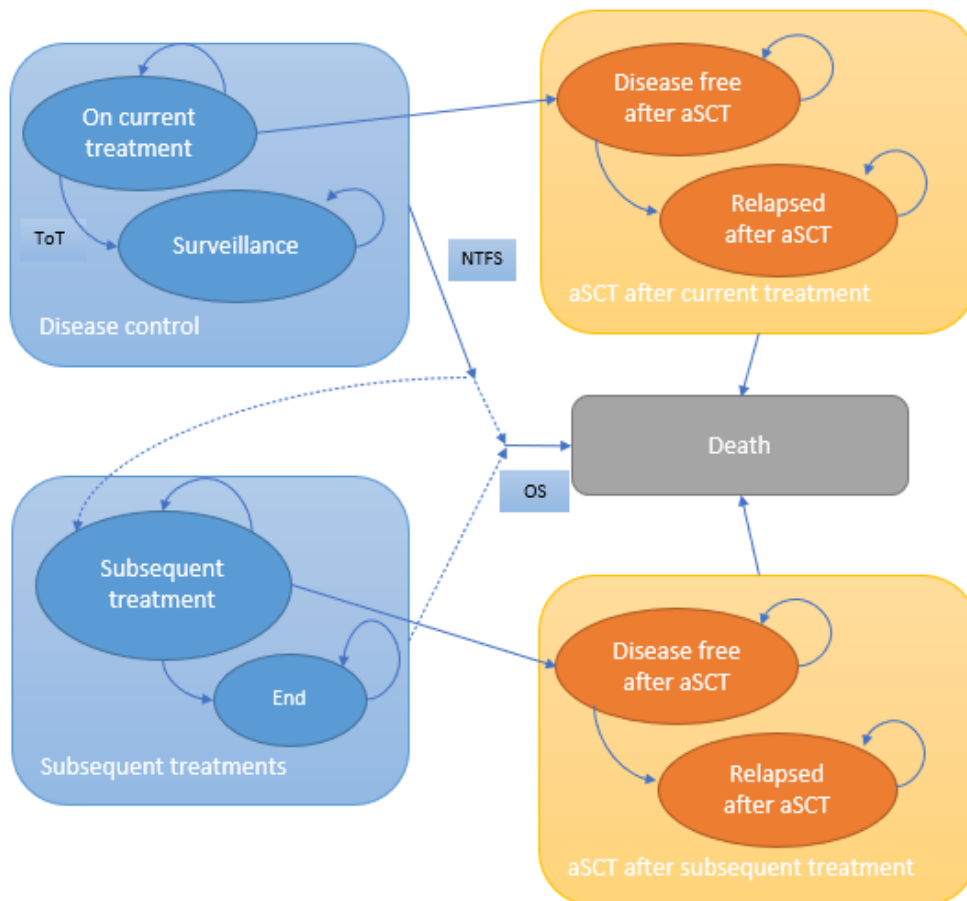
Analys med fokus på sjukdomskontroll eller progression

I företagets grundscenario skattar modellen effekten av Poteligeo med hjälp av sjukdomskontroll (NTFS, next-treatment-free survival), där tid till nästa behandling (TTNT) används som en proxy. Företaget menar att progressionsfri överlevnad (PFS) visserligen är ett bättre mått på behandlingseffekten i kliniska studier, men att TTNT är bättre lämpad för att skatta livskvalitet och resursåtgång då dessa beror på patientens symptom. Det är dock möjligt att skatta livskvalitet och kostnader med hjälp av PFS i stället för NTFS i modellen.

Figur 7 nedan visar modellens struktur i företagets grundscenario, baserat på sjukdomskontroll. Hälsotillstånden som patienterna flyttar sig mellan skiljer sig åt beroende på om och när stamcellstransplantation inträffar. För patienter som inte får stamcellstransplantation har modellen fyra primära hälsostadier: sjukdomskontroll, efterföljande behandling, vård i livets slutskede och död. Sjukdomskontroll, i sin tur, består av ytterligare två stadier: patienter kan stå på behandling eller stå under övervakning.

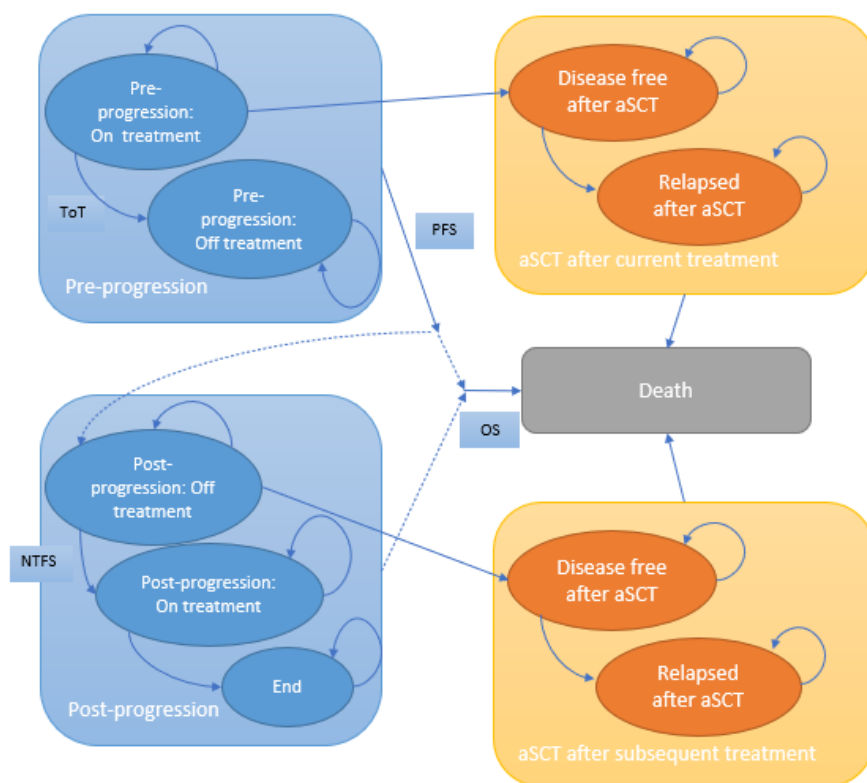
Eftersom CTCL är en progressiv sjukdom kan patienter utan stamcellstransplantation endast röra sig framåt i modellen. Samtliga börjar på behandling och behandlingens längd bestäms av *time on randomised treatment* (ToT) i MAJORIC. Efter behandlingen flyttar patienterna till stadiet för övervakning, då det fortfarande inte finns behov av någon ny behandling. I detta stadie har patienten fortfarande en relativt hög livskvalitet som försämras först vid progression då patienter övergår till stadiet för efterföljande behandling (denna period skattas med hjälp av TTNT från MAJORIC). De sista sex månaderna i patientens liv tillbringas i stadiet vård i livets slutskede; detta modelleras separat för att modellen ska ta hänsyn till ökad resursåtgång.

För patienter som får stamcellstransplantation i anslutning till behandling med Poteligeo eller standardbehandling har modellen fyra hälsostadier: sjukdomskontroll (på behandling), sjukdomsfri efter stamcellstransplantation, återfall efter stamcellstransplantation samt död. För patienter som får stamcellstransplantation längre fram i tiden i samband med efterföljande behandling har modellen fem hälsostadier: sjukdomskontroll (på behandling eller under övervakning), efterföljande behandling, sjukdomsfri efter stamcellstransplantation, återfall efter stamcellstransplantation och död.



Figur 7. Modellstruktur baserat på sjukdomskontroll

Figur 8 nedan visar modellens struktur baserad på progression. Hälsostadiet där patienten endast övervakas är nu uppdelat i två stadier: progressionsfri utan behandling samt progredierad utan behandling. Enligt företaget är det sistnämnda stadiet viktigt att inkludera då alla patienter inte nödvändigtvis påbörjar ny behandling så snart de progredierat. I modellen baserad på progression bestäms livskvalitet och resursåtgång av PFS från MAVORIC. När patienter påbörjar sin nästa behandling bestäms dock fortfarande av TTNT.



Figur 8. Modellstruktur baserat på progression

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns fler relevanta jämförelsealternativ till Poteligeo än metotrexat och bexaroten (se avsnitt 1.3.2). Huruvida dessa inkluderas i den hälsoekonomiska analysen eller ej har en begränsad påverkan på kostnaden per QALY, varför TLV väljer att endast redovisa resultat där metotrexat och bexaroten (50:50) används som jämförelsealternativ till Poteligeo. Scenarion där fördelning över läkemedel i kontrollarmen varierar presenteras i TLV:s ytterligare scenarioanalyser.

TLV:s utredning av företagets grundscenario baseras på progression då det var det primära effektmåttet i MAVORIC och vanligtvis används i analyser av samma typ. Företagets analys baseras i stället på sjukdomskontroll. Huruvida analysen baseras på sjukdomskontroll eller progression har en försumbar påverkan på kostnaden per QALY. Transplantation i anslutning till behandling med Poteligeo var inte tillåtet i MAVORIC, utan skedde först i samband med efterföljande behandling. TLV väljer därför att endast inkludera transplantation i samband med efterföljande behandling. Detta beskrivs mer ingående i nästkommande avsnitt.

2.2 Effektmått

2.2.1 Klinisk effekt

Klinisk effekt baseras framför allt på fas III-studien MAVORIC där Poteligeo jämfördes mot vorinostat. Överlevnad, tid till nästa behandling (NTFS) samt tid på behandling (ToT) baseras på MAVORIC.

Progressionsfri överlevnad

Primärt effektmått i MAVORIC var PFS. Företaget använder vorinostat-armen från MAVORIC som jämförelsearm i modellen och antar att effekten motsvarar vad som skulle uppnås vid behandling med metotrexat eller bexaroten.

Antagandet om likvärdig effekt mellan vorinostat och metotrexat/bexaroten baseras bland annat på en jämförelse mellan PFS för kontrollarmen i MAVORIC och kontrollarmen i fas III-studien ALCANZA. I ALCANZA jämfördes brentuximab vedotin (Adcetris) mot metotrexat eller bexaroten hos patienter med CD-30 positiv CTCL (se figur 3).

Extrapolering av PFS

När den hälsoekonomiska analysen baseras på progression extrapoleras PFS parametriskt bortom studiens tidshorisont för att fånga upp ett livstidsperspektiv. Val av extrapoleringsfördelning för PFS baseras på visuell inspektion samt statistisk passform med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat. Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera PFS för Poteligeo-armen samt kontrollarmen med en log-normalfördelning.

Extrapolering av NTFS (next treatment free survival)

Då företaget i sitt grundscenario väljer att basera analysen på sjukdomskontroll istället för progression extrapoleras NTFS parametriskt bortom studiens tidshorisont eftersom studiedata inte är tillräckliga för att fånga upp ett livstidsperspektiv. Val av extrapoleringsfördelning för NTFS baseras på visuell inspektion samt statistisk passform med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat. Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera NTFS för Poteligeo-armen respektive kontrollarmen med en log-normal respektive log-logistisk fördelning.

TLV:s diskussion

Patienterna i ALCANZA hade i genomsnitt genomgått färre tidigare behandlingar än patienterna i MAVORIC. Vidare var andelen patienter med avancerad sjukdom mindre i ALCANZA. Det är därför rimligt att anta att patienterna som fick metotrexat eller bexaroten i ALCANZA borde ha längre progressionsfri överlevnad än patienterna som fick vorinostat i MAVORIC, om effekten vore jämförbar [3]. Så är dock inte fallet; PFS för kontrollarmen i ALCANZA överlappar till stor del med PFS för vorinostat-armen i MAVORIC (se avsnitt 1.4.2). TLV bedömer i enlighet med företaget att vorinostat-armen från MAVORIC är den bäst lämpade proxyn som finns att tillgå, men att det medför viss osäkerhet i analysen.

TLV:s bedömning: Att använda vorinostat som en proxy för annan behandling (metotrexat och bexaroten) introducerar en viss osäkerhet. Samtidigt bedömer TLV att det är en fördel med en direkt jämförande studie, inte minst då studiepopulationen i sig är heterogen. Företagets valda extrapoleringsfördelningar för NTFS respektive PFS ter sig rimliga och TLV kommer därför att tillämpa dessa fördelningar.

Överlevnadsdata och justering av cross-over

En stor andel patienter i vorinostat-armen (72,6 procent) bytte över till Poteligeo-armen (efter sjukdomsprogression respektive behandlingsintolerans).

Vilken metod som skulle användas för att justera för cross-over var inte bestämt i MAVORIC; innan data fanns tillgängliga var det inte känt att en så stor andel patienter i vorinostat-armen skulle gå över till Poteligeo-armen. Det var ingen skillnad i överlevnad mellan armarna innan justering för cross-over. Val av metod för justering för cross-over har stor betydelse för uppskattad relativ effektskillnad och därmed också för uppskattad kostnad per QALY.

RPSFTM (rank-preserving structural failure time model), IPCW (inverse probability of censoring weights) samt TSE (two-stage estimation) är olika metoder för justering för cross-over. Metoderna utgår från olika antaganden.

I RPSFTM multipliceras patienternas överlevnad med en given faktor för att beräkna den kontrafaktiska överlevnaden i kontrollarmen då patienterna går över till Poteligeo-armen. På så vis justeras kontrollarmen och uppvisar därmed samma överlevnad som den hade gjort om cross-over inte hade varit tillåtet. Metoden förutsätter att effekten av Poteligeo är samma oavsett tidpunkt för behandling (the common treatment effect) samt oavsett vilken behandling

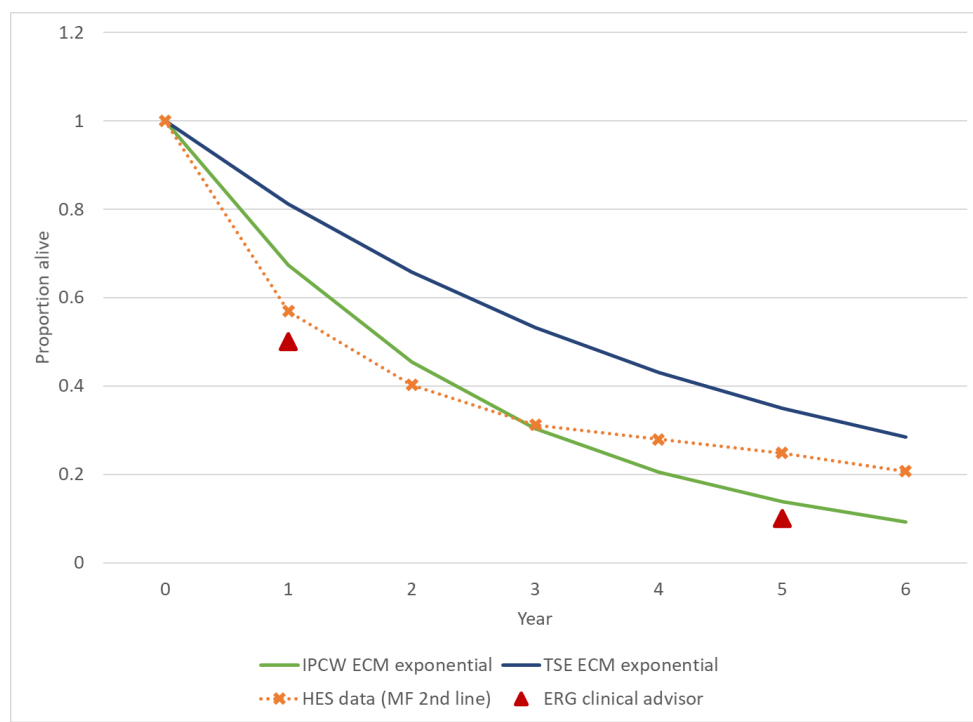
som givits i tidigare linjer. Enligt företaget håller inte dessa antaganden och de väljer därför att utesluta metoden. Det framkommer även i utvärderingen från NICE att när justering av cross-over baserades på RPSFTM så framstod vorinostat som mer effektivt än Poteligeo [33].

Företaget jämför utfallet för kontrollarmen efter justering med de övriga två metoderna (TSE respektive IPCW) mot externa överlevnadsdata för patienter med CTLC (se nedan).

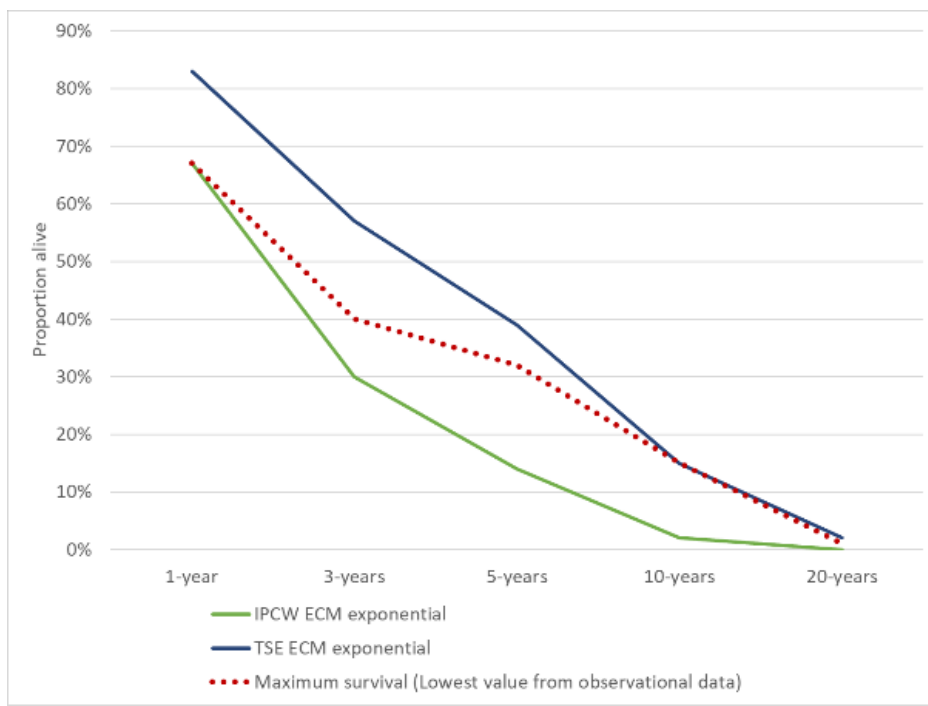
Extern validering av överlevnad i kontrollarmen

För att avgöra vilken metod för cross-over som bäst skattar överlevnaden i MAVORIC har företaget jämfört utfallen för kontrollarmen efter justering med IPCW respektive TSE mot externa överlevnadsdata från databasen UK Hospital Episode Statistics (HES) och tre observationsstudier [3, 11, 32]. I bilaga 2 finns en jämförelse av överlevnaden i MAVORIC och respektive studie. Företaget väljer även att extrapolera utfallen för kontrollarmen efter justering med respektive metod med en exponentialfördelning. Valet av extrapoleringsfördelning motiverar företaget med att det är den fördelning som långsiktigt skattar överlevnad mest lik den som observerats i HES och de tre observationsstudierna.

Företaget menar att IPCW är den bäst lämpade metoden eftersom TSE överskattar överlevnad för kontrollarmen under majoriteten av tidsperioden då estimatet jämförs med externa data, se Figur 9 och Figur 10. Vidare betonar företaget att medianöverlevnaden för patienter med avancerad sjukdom som skattas med IPCW är mer lik den som observerats hos patienter med MF och SS i HES.



Figur 9. Skattningar av överlevnad med IPCW, TSE och HES.



Figur 10. Skattningar av överlevnad med IPCW, TSE och observationsstudier.

TLV:s diskussion

Patientpopulationen i HES och ovan nämnda observationsstudier skiljer sig på flera punkter från patientpopulationen i MAJORIC. Dessutom utgörs kontrollarmen av vorinostat som endast kan betraktas som en proxy för standardbehandling i Sverige. Även detta medför osäkerhet. Patienterna i observationsstudierna har exempelvis fått färre tidigare behandlingar och en betydligt lägre andel har SS. Skillnaden i andel SS-patienter är även stor i jämförelsen mellan MAJORIC och HES: 47 kontra 15 procent. Detta ökar osäkerheten då företaget extrapolerar studiedata parametriskt. Företaget menar att HES-data har justerats för att bättre återspegla patientpopulationen i MAJORIC.

Patientpopulationen i såväl MAJORIC som i den externa registerdatan är heterogen. Överlevnaden kommer att vara beroende av vilka patienter som studeras och det går inte att säkerställa att en extern population matchar den i MAJORIC. Vid visuell inspektion av figur 7 kan man observera att IPCW-metoden först överskattar OS för att sedan underskatta den jämfört med den externa registerdata företaget bifogat. IPCW-metoden tenderar att leda till felaktiga skattningar då det förekommer en så hög andel cross-over från kontrollarmen som det gör i MAJORIC, vilket kan vara en förklaring till resultatet [34]. TSE-metoden överskattar OS under hela den observerade tidsperioden jämfört med motsvarande externa data. Rent metodologiskt förutsätter TSE att man kan identifiera en andra baslinje, exempelvis att behandlingsbyte sker i samband med progression. I MAJORIC kunde patienter byta behandling redan innan progression, till följd av toxicitet.

Sammanfattningsvis är ingen av metoderna att betrakta som optimal och justeringen för cross-over medför därför stor osäkerhet till skattningen av OS, som till stor del driver kostnaden per QALY.

TLV:s bedömning: Det är svårt att bedöma om överlevnaden i kontrollarmen efter justering för cross-over med respektive metod är över- eller underskattad. Den patientpopulation som studerats i MAJORIC är heterogen och den registerdata företaget bifogat visar också tydligt att olika patientpopulationer har olika prognos. TLV väljer därför att i stället för ett grundscenario presentera scenarionalyser: en där cross-over justeras med TSE och en där cross-over justeras med IPCW.

Extrapolering av överlevnad

Studiedata från MAVORIC extrapoleras parametriskt bortom studiens tidshorisont eftersom studiedata inte är tillräckliga för att fånga upp ett livstidsperspektiv. Val av extrapoleringsfördelning för OS baseras på statistisk passform med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat, visuell inspektion samt vilka fördelningar som genererar kliniskt rimliga överlevnadskurvor. Avseende klinisk rimlighet hänvisar företaget till externa data och nämner att patienter i vorinostat-armen bör ha en överlevnad som liknar den som observerats i HES och ett flertal observationsstudier [3, 11, 32]. Företaget menar även att OS-kurvan för Poteligeo-armen bör ha avtagande hasard eftersom de patienter som fortfarande lever i slutet av modellens tidshorisont är de som svarar bra på behandling. Företagets NTFS-kurva som baseras på mognare data än OS-kurvan har även den avtagande hasard.

Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera Poteligeo-armen med en log-normalfördelning och vorinostat-armen med en exponentialfördelning, se Figur 11. I bilaga 1 återfinns figurer som visar statistisk passform för alla extrapoleringsfördelningar.

Extrapolering med en log-normalfördelning genererar OS-kurvor med en hasard som först tilltar och sedan avtar. Extrapolering med en exponentialfördelning genererar OS-kurvor med en konstant momentan hasard. Detta innebär att företaget i sitt grundscenario antar att sannolikheten för att avlida i Poteligeo-armen minskar över tid, medan sannolikheten för att avlida i kontrollarmen är konstant under hela modellens tidshorisont. Vidare genererar företagets hasarder en hasardkvot som först tilltar och sedan avtar. Vid modellens tidigare cykler uppgår HR_{OS} till cirka [--] och efter 30 år har HR_{OS} sjunkit till cirka [--].

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 11. Extrapolerad OS i företagets hälsoekonomiska modell (ITT-population)

TLV:s diskussion

Utifrån statistisk passform och visuell inspektion är inte log-normalfördelningen bättre lämpad för extrapolering av Poteligeo-armen än någon av de andra fördelningarna. Valet av extrapoleringsfördelning har stor inverkan på kostnaden per QALY och den fördelning som företaget valt resulterar i det minst konservativa estimatet. Eftersom någon skillnad i överlevnad mellan patienter som behandlades med Poteligeo respektive vorinostat inte kunde observeras i MAVORIC medför alla skattningar av OS stor osäkerhet.

För vorinostat-armen validerar företaget sitt val av extrapoleringsfördelning med externa data. Detta är förknippat med stor osäkerhet då patientpopulationen med MF eller SS är mycket heterogen. Den förväntade 5-årsöverlevnaden för patienter med MF eller SS spänner från knappt 20 procent för patienter med avancerat stadium (IVB) till 90 procent eller därutöver vid tidigt stadium av sjukdomen. MAVORIC inkluderade patienter med sinsemellan olika

sjukdomsstadium. Det är därför sannolikt att patientpopulationen i studien inte överensstämmer med patientpopulationer i enskilda observationsstudier eller register.

Fördelningarna som företaget har valt resulterar i en effektfördel för Poteligeo under hela modellens tidshorisont. Efter 5 år är 48 respektive 25 procent vid liv och efter 10 år är 29 respektive 6 procent vid liv. TLV bedömer att dessa antaganden inte är motiverade utifrån underlaget som företaget inkommit med, då uppföljningstiden i MAVORIC är begränsad till cirka 3 år och ingen skillnad i överlevnad kunde observeras i studien. TLV:s kliniska expert har försökt skatta överlevnaden hos patienter som erhåller standardbehandling och dessa skattningar stämmer relativt väl överens med företagets skattning av överlevnad i kontrollarmen (något högre).

TLV:s bedömning: Det är en påtaglig brist att mogna OS-data inte finns att tillgå i MAVORIC. Detta medför stor osäkerhet vid valet av extrapoleringsfördelning. TLV tillämpar vanligtvis samma extrapoleringsfördelning i båda armarna om inte särskilda skäl finns och i TLV:s scenarioanalyser extrapoleras båda armarna med en exponentialfördelning. Detta resulterar i ett mer konservativt estimat av kostnaden per QALY än det i företagets grundscenario. TLV övervägde även att extrapolera båda armarna med en weibullfördelning, vilket resulterar i att Poteligeos effektfördel begränsas till cirka 10 år. Efter cirka 10 år konvergerar och korsas dock kurvorna, varför extrapolering med weibullfördelningen endast presenteras i TLV:s ytterligare scenarioanalyser.

Överlevnad för patienter som genomgår stamcellstransplantation

Stamcellstransplantation i anslutning till behandling var inte tillåtet i MAVORIC. För att skatta andelen patienter som skulle vara aktuella för transplantation i anslutning till behandling med Poteligeo respektive standardbehandling har företaget konsulterat kliniska experter. För att skatta medelvärdet för hur lång tid efter påbörjad behandling som transplantation vanligtvis sker utgår företaget från data som användes i NICE:s utvärdering av Adcetris [35].

Stamcellstransplantation i anslutning till efterföljande behandling var tillåtet i MAVORIC och företaget använder således data från studien för att skatta andelen patienter som skulle vara aktuella för transplantation samt för att skatta medelvärdet för hur lång tid efter påbörjad behandling som transplantation vanligtvis sker.

För att extrapolera OS och sjukdomsfri överlevnad (DFS) för samtliga patienter som någon gång får stamcellstransplantation har företaget använt sig av Kaplan-Meier-data som användes i NICE:s utvärdering av Adcetris [35]. Patienter som genomgick transplantation i samband med senare linjers behandling har enligt företaget därför exkluderats från Kaplan-Meier-data från MAVORIC.

Utifrån statistisk passform och visuell inspektion har företaget valt att extrapolera DFS med en gompertzfördelning och OS med en log-normalfördelning.

TLV:s diskussion

I den hälsoekonomiska modellen är det möjligt att exkludera eller inkludera stamcellstransplantation helt, samt att endast inkludera den i anslutning till nuvarande behandling *eller* efterföljande behandling. Företaget menar att effekten av Poteligeo riskerar att underskattas om transplantation exkluderas helt, eftersom patienter som får transplantation i samband med efterföljande behandling redan är borttagna från Kaplan-Meier-data från MAVORIC. Vid en visuell jämförelse mot den överlevnadsdata (Kaplan-Meier-estimat) som rapporteras i EMA:s utredningsprotokoll är det inte uppenbart att patienter som genomgår transplantation har exkluderats från den Kaplan-Meier-data som används i den hälsoekonomiska modellen. Endast 23,4 procent av patienterna hade hunnit dö i den data som presenteras i utredningsprotokollet.

I NICE:s utredning av Poteligeo [33] exkluderas stamcellstransplantation i anslutning till nuvarande behandling i modellen, med motiveringen att patienternas överlevnadsvinst annars

riskeras räknas med två gånger. Det är sannolikt att en del patienter hade genomgått transplantation tidigare om det hade varit tillåtet i MAVORIC. De riskerar därför att inkluderas i två patientgrupper: de som får transplantation i direkt anslutning till behandling med Poteligeo eller vorinostat samt de som får det i anslutning till efterföljande behandling. Detta har dock, som NICE också påpekar, en begränsad inverkan på kostnaden per QALY.

Den höga andelen cross-over i MAVORIC gör det svårt att skatta andelen patienter i kontrollarmen som skulle vara aktuella för transplantation i samband med efterföljande behandling. Företaget använder justerade data från studien, vilket resulterar i en skattning på cirka 2 procent. Om man i stället använder ojusterade data uppgår motsvarande skattning till 5,4 procent, vilket är ett mer konservativt antagande och stämmer bättre överens med de expertskattningar som företaget hänvisar till. Det är dessutom möjligt att patienter i kontrollarmen som fick Poteligeo i klinisk praxis hade kunnat få annan behandling som medfört att de kunnat genomgå transplantation, exempelvis Adcetris.

TLV:s bedömning: Eftersom det råder stor osäkerhet kring andelen patienter i kontrollarmen som skulle vara aktuella för transplantation bedömer TLV att det är svårt att avgöra om företagets valda extrapoleringsfördelningar för DFS eller OS för dessa patienter ter sig rimliga eller ej. Då dessa varierar har det dock en försumbar inverkan på kostnaden per QALY. TLV väljer att tillämpa företagets valda extrapoleringsfördelningar i sina scenarioanalyser.

För att minska risken för dubbelräkning väljer TLV att exkludera stamcellstransplantation i anslutning till nuvarande behandling ur analysen. Vidare skattas andelen som får transplantation i samband med efterföljande behandling i kontrollarmen med ojusterade data.

2.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

För att skatta livskvalitet hos patienterna som behandlas med Poteligeo respektive standardbehandling har företaget använt data från ett flertal källor, se nedan.

Progressionsfri överlevnad

Inom ramen för MAVORIC har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-3L. Data används av företaget för att skatta nyttovikter för patienter som inte har progredierat. Företaget använder sig av den brittiska tariffen. Nyttovikterna skiljer sig åt beroende på vilken behandling patienterna får och varierar också mellan modellcykler.

Efterföljande behandling

Livskvalitetsdata från patienter som får efterföljande behandling var begränsad i MAVORIC. Företaget har därför använt sig av det sista observerade värdet för progredierade patienter i MAVORIC, och betonar att detta värde är mycket likt det som antagits för progredierade patienter i NICE:s utvärdering av Adcetris [35].

Stamcellstransplantation och vård i livets slutskede

För att skatta livskvaliteten hos patienter som får stamcellstransplantation eller vård i livets slutskede har företaget använt sig av nyttovikterna från NICE:s utvärdering av Adcetris [35].

Anhörigas nyttovikter

I företagets grundscenario antas även anhöriga ha en reducerad livskvalitet. Dessa skattningar baseras på en vignettstudie som genomfördes år 2019. Företaget har inte bifogat någon referens till denna. Metodik och utfall finns beskrivet kortfattat i inskickat material. Eftersom TLV exkluderar anhörigas nyttovikter har detta inte granskats vidare.

I grundscenariot samt i sina känslighetsanalyser har företaget använt nedanstående nyttovikter, se tabell 7. Företaget har valt att inte åldersjustera sina nyttovikter med anledning av att

medelåldern i den hälsoekonomiska modellen är 63 år och patienterna inte förväntas bli äldre än 70 till 75 år.

Tabell 7. Nyttovikter som används i företagens analys

Tillstånd	Poteligeo	ECM	Källa
Cykel 1-2	[----]	[----]	MAVORIC [15]
Cykel 3-4	[----]	[----]	
Cykel 5-6	[----]	[----]	
Cykel 7-8	[----]	[----]	
Cykel 9-10	[----]	[----]	
Cykel 11-12	[----]	[----]	
Progressionsfri, PFS	[----]	[----]	
Progredierad – på nästa behandling	[----]	[----]	NICE TA577 (AL-CANZA trial, ERG:s rapport Tabell 32)[35]
Progredierad (PD) – utan behandling	[----]	[----]	
Livets slutskede	[----]	[----]	Swinburn <i>et al.</i> , 2015 [36] (använt i TA577)
SCT (0-14 dagar)	[----]	[----]	Van Agthoven <i>et al.</i> 2001[37] (använt i TA577)
SCT (14 dagar – 3 månader)	[----]	[----]	
SCT (>3 månader)	[----]	[----]	
Anhöriga, under PFS	[----]	[----]	Vignettstudie, 2019
Anhöriga, under PD	[----]	[----]	

TLV:s diskussion

Nyttovikterna som företaget använder antar förhållandevis höga värden. För patienter i Poteligeo-armen som är progressionsfria och befinner sig i cykel 11-12 uppgår nyttovikten till [--], vilket är högre än hos normalbefolkningen [38]. TLV:s kliniska expert bedömer att livskvaliteten hos patienterna till stor del beror på hur de svarar på behandling. Patienter som får behandling i upp till 12 cykler har sannolikt bra respons och livskvaliteten bör därför inte vara mycket lägre än den hos normalbefolkningen. Å andra sidan medför pågående behandling sannolikt biverkningar som har en negativ påverkan på livskvaliteten.

Vidare är nyttovikterna som företaget tillämpar för progressionsfria patienter behandlingsspecifika. Visserligen har information om patienternas livskvalitet samlats in inom ramen för MAVORIC men vorinostat är endast en proxy för standardbehandling i Sverige. Det är möjligt att vorinostat orsakar biverkningar som medför sänkt livskvalitet och som inte återspeglar de biverkningar patienter vanligtvis får med standardbehandling. Detta skulle i så fall leda till att nyttovikterna i kontrollarmen underskattas. Företaget har sammanställt rapporterade biverkningar från ett flertal studier som studerat effekten hos vorinostat respektive beaxaroten, som de menar talar för att läkemedlen har liknande biverkningsprofiler. Företaget har inte inkommit med en jämförelse av biverkningar för vorinostat och metotrexat. TLV bedömer att osäkerheten gällande vorinostat som giltig proxy för standardbehandling är hög och anser det därför inte rimligt att tillämpa de behandlingsspecifika nyttovikter som företaget har presenterat. I stället väljer TLV att tillämpa samma nyttovikt för båda armarna: [-----]. Nyttovikten uppgår till 0,735.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar en nyttovikt om 0,735 för det progressionsfria tillståndet i båda armarna. Behandlingsspecifika nyttovikter presenteras i TLV:s ytterligare scenarioanalyser. TLV inkluderar vanligtvis inte anhörigas nyttovikter och dessa exkluderas därför ur TLV:s scenarioanalyser.

2.3 Kostnader och resursutnyttjande

Det är framför allt läkemedelskostnaden för Poteligeo som påverkar totalkostnaderna i modellen. Av den totala kostnadsskillnaden mellan behandlingsarmarna utgörs 83 procent av skillnad i läkemedelskostnad mellan Poteligeo och jämförelsealternativet. Utöver själva kostnaden för läkemedel är det skillnaden i administrationskostnad som bidrar mest till den

inkrementella kostnadsskillnaden mellan armarna. Detta eftersom Poteligeo ges som infusioner medan bexaroten och metotrexat ges oralt.

Övriga kostnadsposter, såsom kostnader för vårdutnyttjande, inklusive kostnader för biverkningar och kostnader för vård i livets slutskede har en begränsad påverkan på resultatet.

2.3.1 Kostnader för läkemedlet och läkemedelsadministration

Poteligeo ges som en infusion vid fyra tillfällen den första månaden och därefter två gånger per månad. Den rekommenderade dosen är 1 mg per kg kroppsvikt. I modellen antas en patient väga 76,77 kg, vilket är medelvikten hos patienterna i MAVORIC. På begäran av TLV har företaget beräknat läkemedelskostnaden per administreringstillfälle för Poteligeo genom att först beräkna läkemedelskostnaden för respektive patient i MAVORIC (baserat på dennes vikt) och sedan ta ett medelvärde av dessa kostnader. Då företaget beräknat läkemedelskostnaderna i kontrollarmen har de utgått från storleken på medelpatienten i MAVORIC.

I studien MAVORIC behandlades patienter med Poteligeo i median under 5,6 månader (intervall: <1 till 45,3 månader). 56 procent av patienterna fick Poteligeo under minst 6 cykler och 25 procent av patienterna fick Poteligeo under minst 12 cykler.

Läkemedelskostnaden för Poteligeo blir cirka 292 000 kronor per månad den första månaden och 146 000 kronor per månad därefter baserat på ett pris om 17 555,93 kronor per förpackning (20 mg).

I den hälsoekonomiska modellen multipliceras läkemedelskostnaden i båda behandlingsarmarna med en faktor [--], vilket baseras på dosintensiteten i den kliniska studien MAVORIC.

En sammanfattning av läkemedelskostnaderna i respektive behandlingsarm (Poteligeo respektive metotrexat och bexaroten) ges i tabell 8.

Tabell 8. Initiala läkemedelskostnader i den hälsoekonomiska modellen

Läkemedel	Dos/dosering		Förpackning		Kostnad	
	per gång	regim	pris	storlek	per gång	per cykel (vecka)
Poteligeo	1 mg/kg	Initialt 4 gånger, därefter 2 gånger per 28 dagar	17 555,93 kr	20 mg	73 002 kr	36 501 kr (73 002 kr, 4 veckor)
Metotrexat	23,44 mg	1 gång per vecka	103 kr	100 tabletter om 2,5 mg	9,16 kr	9,16 kr
Bexaroten	600 mg	Dagligen	11 028 kr	100 tabletter om 75 mg	833 kr	5831 kr

Varje infusion av Poteligeo antas innebära en kostnad för administration av läkemedel som uppgår till cirka 5 900 kronor. För jämförelsealternativet, oral kemoterapi, antas första administrationstillfället vara förknippat med ett vårdbesök, se tabell 9.

Tabell 9. Administrationskostnader

Administration	Enhetskostnad	Frekvens	Källa: Södra sjukvårdsregionens prislista 2021
Oral kemoterapi	1 486 kr	Första behandlingstillfället	LAKDAG Läkarsats per vård dag,
Infusion	5 878 kr	Varje infusion	DT016 Läkemedelstillförel intravenös

Behandlingsduration

Behandlingsduration i båda armarna baseras på en ToT-kurva. Tillämpad ToT-kurva är

baserad på ToT-data från MAVORIC och antas ligga under eller vara lika med PFS. Då ToT-data från studien bedöms vara fullständiga väljer företaget att direkt använda Kaplan-Meier-data istället för att extrapolera med hjälp av statistiska fördelningar. Företaget skattar ToT med hjälp av extrapolering i sin känslighetsanalys.

Företaget poängterar att ToT-kurvan resulterar i att läkemedelskostnaderna för standardbehandling underskattas. Detta eftersom patienterna som fick vorinostat i MAVORIC i genomsnitt behandlades under 2,9 månader medan metotrexat och bexaroten vanligtvis ges under 6 till 18 månader.

2.3.2 Kostnader för efterföljande behandling inklusive stamcellstransplantation

Kostnader för efterföljande behandling appliceras som en engångskostnad för patienter som progredierar och inleder efterföljande behandling. I grundscenariot uppgår den engångskostnad för efterföljande läkemedelsbehandling som appliceras vid progression till cirka 206 000 kronor i respektive arm. Företaget antar att alla patienter oavsett arm får samma efterföljande behandling: 50 procent får lågdos metotrexat och 50 procent får bexaroten. Till följd av diskontering och att patienter progredierar snabbare i kontrollarmen blir kostnaden något högre i kontrollarmen jämfört med Poteligeo-armen, men skillnaden är liten.

För patienter som progredierar efter en stamcellstransplantation beräknas kostnaden för efterföljande behandling vara lägre, 41 procent av den kostnad för efterföljande behandling som övriga patienter har, det vill säga cirka 84 000 kronor i stället för 206 000 kronor. Det baseras på antaganden i en tidigare utvärdering av NICE [35].

En stamcellstransplantation beräknas kosta cirka 752 000 kronor vilket baseras på uppgifter från Södra regionvårdsnämndens prislista (2021), tabell 10.

Tabell 10. Kostnad för stamcellstransplantation

Åtgärd	Kostnad	Källa: Södra regionvårdsnämndens prislista 2021
Stamcellstransplantation	751 716 kr	R20N Allogen stamcellstranspl >17

2.3.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Övriga vårdkostnader utgörs av vårdbesök för uppföljning, hantering av biverkningar samt en engångskostnad för vård vid livets slutskede.

Kostnader för vårdbesök (exklusive administrationskostnader och kostnader förknippade med biverkningar respektive stamcellstransplantation) uppskattas till 357 kronor i veckan (per modellcykel) för patienter som befinner sig i stadiet för sjukdomskontroll och 1072 kronor i veckan för patienter som befinner sig i stadiet för efterföljande behandling. Kostnaderna, som utgörs av besök till specialistsjuksköterska, dermatolog och hematolog, har sammanfattats i tabell 11.

Vård i livets slutskede antas vara förknippat med en kostnad på 96 000 kronor vilken appliceras som en kostnad på 3 692 kronor i veckan under patientens sista halvår.

Tabell 11. Vårdkostnader och resursutnyttjande

Besök	Årlig besöksfrekvens		Enhetskostnad	Källa: Södra sjukvårdsregionens prislista 2021
	Innan progression	Efter progression		
Besök hos specialistsjuksköterska	4	12	881 kr	Onkologi och strålningsfysik BSVB01 Besök annan HSPersonal
Dermatologbesök	2	6	5090 kr	Hudsjukvård BLÄK01 Läkarbesök
Onkologbesök	2	6	2 441 kr	Onkologi och strålningsfysik BLÄK01Å Läkarbesök återbesök
Vård i livets slutskede	N.A.	N.A.	96 000 kr	Antagande som använts i hälsoekonomiskt kunskapsunderlag från TLV (Yervoy och Opdivo)

TLV:s bedömning: Patienter i Poteligeo-armen lever längre än patienter i kontrollarmen, även efter progression, samtidigt som de inte antas ha högre kostnader för efterföljande behandling. TLV bedömer att detta leder till att kostnaderna för efterföljande behandling i Poteligeo-armen sannolikt är underskattade i företagets grundscenario. Då det inte har en stor inverkan på kostnaden per QALY och i brist på annan information presenterar TLV inget eget scenario gällande kostnader för efterföljande behandling.

2.3.4 Indirekta kostnader

Det finns möjlighet att i modellen inkludera såväl produktivitetsförluster för patienter som för anhöriga. Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagets grundscenario.

3 Resultat

I företagets grundscenario är analysen baserad på sjukdomskontroll, medan TLV:s analys är baserad på progression. Huruvida analysen baseras på sjukdomskontroll eller progression har en försumbar påverkan på kostnaden per QALY. Valet av metod för justering av cross-over har stor inverkan på kostnaden per QALY och TLV bedömer det som svårt att avgöra vilken metod som är mest lämplig. TLV presenterar därför scenarioanalyser där metod för justering av cross-over varierar (se avsnitt 2.2.1).

Företagets grundscenario inklusive känslighetsanalyser redovisas i stycke 3.1. TLV:s scenarioanalyser samt ytterligare scenarioanalyser redovisas i stycke 3.2.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Följande antaganden är av betydelse för analysens utfall. Övriga inställningar och antaganden, som tidshorisont och diskontering, finns beskrivet i tidigare avsnitt.

- Cross-over justeras med IPCW-metoden
- OS extrapoleras med en log-normalfördelning i Poteligeo-armen respektive en exponentialfördelning i kontrollarmen.
- NTFS extrapoleras med en log-normalfördelning i Poteligeo-armen respektive en log-logistisk fördelning i kontrollarmen.
- Stamcellstransplantation i anslutning till nuvarande behandling inkluderas och justerade data används för att skatta andel patienter i kontrollarmen som transplanteras i anslutning till efterföljande behandling.
- Anhörigas nyttovikter inkluderas.
- Cykelspecifika samt behandlingsspecifika nyttovikter används.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario för hela den studerade populationen

I företagets grundscenario baserat på hela den studerade populationen och sjukdomskontroll, vinner patienter som behandlas med Poteligeo 2,45 QALYs och 4,74 levnadsår jämfört med patienter som får metotrexat eller bexaroten. Kostnadsskillnaden uppgår till cirka 1,9 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario uppskattas till cirka 770 000 kronor, se tabell 12 nedan.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario för ITT-populationen och baserat på sjukdomskontroll (värden diskonterade om inget annat anges)

	Poteligeo	ECM	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Administreringskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Totala kostnader	[---] kr	[---] kr	1 890 791 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	4,74
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	2,45
Kostnad per vunnet levnadsår	569 515 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	771 875 kr		

3.1.3 Resultat i företagets grundscenario för subgruppen med blodengagemang

I företagets grundscenario baserat på subgruppen patienter med blodengagemang och sjukdomskontroll vinner patienter som behandlas med mogamulizumab 2,81 QALYs och 5,32 levnadsår jämfört med patienter som får metotrexat eller bexaroten. Kostnadsskillnaden uppgår till cirka 2,2 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario uppskattas till cirka 790 000 kronor, se tabell 13 nedan.

Tabell 13. Resultat i företagets grundscenario för subgruppen med blodengagemang och baserat på sjukdomskontroll (värden diskonterade om inget annat anges).

	Poteligeo	ECM	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Administreringskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Totala kostnader	[---] kr	[---] kr	2 214 401 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	5,32
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	2,81
Kostnad per vunnet levnadsår	595 269 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	787 744 kr		

3.1.4 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har även genomfört ett antal känslighetsanalyser som presenteras i tabell 14 nedan. Utöver [-----] är [-----] den parameter som påverkar kostnaden per QALY mest. I grundscenariot användes [-----] för Poteligeo-armen och [-----] för kontrollarmen. Då [-----] i båda armarna ökade kostnaden per

QALY med 29 procent och då [-----] användes för båda armarna ökade kostnaden per QALY med 52 procent.

Då en [-----] appliceras minskar kostnaden per QALY med 23 procent. Att [-----] ur analysen medför en ökning i kostnad per QALY om cirka 8 procent. Övriga parametrar har en marginell påverkan på resultatet.

Tabell 14. Företagets känslighetsanalys

Känslighetsanalys		Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		1 890 791 kr	2,45	771 875 kr
[-----]	[-----]	1 804 652 kr	1,35	1 339 397 kr
[-----]	[-----]	2 018 295 kr	3,39	595 204 kr
[-----]	[-----]	1 892 809 kr	2,42	781 219 kr
[-----]	[-----]	1 838 814 kr	1,84	998 669 kr
[-----]	[-----]	1 824 906 kr	1,55	1 178 520 kr
[-----]	[-----]	1 821 841 kr		743 727 kr
[-----]	[-----]	1 850 393 kr		755 383 kr
[-----]	[-----]	1 951 409 kr	2,45	796 621 kr
[-----]	[-----]	1 887 544 kr		769 158 kr
[-----]	[-----]	2 004 566 kr	2,41	830 331 kr
[-----]	[-----]	1 890 791 kr	2,31	820 084 kr
[-----]	[-----]	1 890 791 kr	2,43	776 971 kr

3.2 TLV:s scenarioanalyser

TLV har prioriterat att genomföra scenarioanalyser där parametrar som är osäkra och som samtidigt har stor betydelse för uppskattad kostnad per QALY varieras. Scenarioanalyserna ska inte betraktas som de mest sannolika utfallen utan syftar till att illustrera hur osäkerheterna påverkar resultatet.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

Följande antaganden är av betydelse för analysens utfall:

- OS extrapoleras med en exponentialfördelning i båda armarna.
- PFS extrapoleras med en log-normalfördelning i båda armarna.
- Stamcellstransplantation i anslutning till nuvarande behandling exkluderas och ojusterade data används för att skatta andel patienter i kontrollarmen som transplanteras i anslutning till efterföljande behandling.
- Anhörigas nyttovikter exkluderas.
- Cykelspecifika samt behandlingsspecifika nyttovikter tillämpas inte.

3.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser för hela den studerade populationen

I TLV:s scenarioanalys baserad på hela den studerade populationen och cross-over-justering med IPCW vinner patienter som behandlas med Poteligeo 1,48 QALYs och 2,87 levnadsår jämfört med patienter som får metotrexat eller bexaroten. Kostnadsskillnaden uppgår till cirka 1,9 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario uppskattas till cirka 1,3 miljoner kronor, se tabell 15 nedan.

Tabell 15. Resultat i TLV:s scenarioanalyser för ITT-populationen och cross-over-justering med IPCW (värden diskonterade om inget annat anges)

	Poteligeo	ECM	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Administreringskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Totala kostnader	[---] kr	[---] kr	1 940 018 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	2,87
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	1,48
Kostnad per vunnet levnadsår	885 853 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 308 552 kr		

I TLV:s scenarioanalys baserad på hela den studerade populationen och cross-over-justering med TSE vinner patienter som behandlas med Poteligeo 0,82 QALYs och 1,58 levnadsår jämfört med patienter som får metotrexat eller bexaroten. Kostnadsskillnaden uppgår till cirka 1,9 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario uppskattas till cirka 2,3 miljoner kronor, se tabell 16 nedan.

Tabell 16. Resultat i TLV:s scenarioanalyser för ITT-populationen och cross-over-justering med TSE (värden diskonterade om inget annat anges)

	Poteligeo	ECM	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Administreringskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Totala kostnader	[---] kr	[---] kr	1 876 151 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	1,58
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	0,82
Kostnad per vunnet levnadsår	1 617 372 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	2 275 534 kr		

3.2.3 Resultat i TLV:s scenarioanalyser för subgruppen med blodengagemang

I TLV:s scenarioanalys baserad på subgruppen med blodengagemang och cross-over-justering med IPCW vinner patienter som behandlas med Poteligeo 1,61 QALYs och 3,02 levnadsår jämfört med patienter som får metotrexat eller bexaroten. Kostnadsskillnaden uppgår till cirka 2,3 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 1,4 miljoner kronor, se tabell 17 nedan.

Tabell 17. Resultat i TLV:s scenarioanalys för subgrupp med blodengagemang och cross-over-justering med IPCW

	Poteligeo	ECM	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Administreringskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Totala kostnader	[---] kr	[---] kr	2 273 508 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	3,02
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	1,61
Kostnad per vunnet levnadsår	979 960 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 410 943 kr		

I TLV:s scenarioanalys för subgruppen med blodengagemang och cross-over-justering med TSE vinner patienter som behandlas med Poteligeo 0,74 QALYs och 1,31 levnadsår jämfört med patienter som får metotrexat eller bexaroten. Kostnadsskillnaden uppgår till cirka 2,2 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 3 miljoner kronor, se tabell 18 nedan.

Tabell 18. Resultat i TLV:s grundscenario för subgruppen med blodengagemang och cross-over-justering med TSE (värden diskonterade om inget annat anges)

	Poteligeo	ECM	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Administreringskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---] kr	[---] kr	[---] kr
Totala kostnader	[---] kr	[---] kr	2 189 245 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	1,31
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	0,74
Kostnad per vunnet levnadsår	2 280 464 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	2 967 265 kr		

3.2.4 TLV:s ytterligare scenarioanalyser

TLV har genomfört ytterligare scenarioanalyser för variabler med stor osäkerhet, se tabell 19. Dessa utgår från scenarioanalysen som baseras på hela den studerade populationen baserat och cross-over-justering med TSE.

TLV:s ytterligare scenarioanalyser visar att den parameter som har störst inverkan på kostnaden per vunnet QALY (utöver tidshorisont) är valet av extrapoleringsfördelning för OS. Då weibullfördelningen appliceras i båda armarna ökar kostnaden per vunnet QALY med cirka 69

procent. Då fördelningarna som företaget använt i sitt grundscenario tillämpas i TLV:s modell sjunker i stället kostnaden per vunnet QALY med cirka 43 procent.

Då stamcellstransplantation i anslutning till nuvarande behandling inkluderas sjunker kostnaderna med cirka 13 procent. Att skatta andel som får transplantation i samband med efterföljande behandling med justerade data sänker kostnaderna med cirka 11 procent. Justering av nyttovikterna har en marginell inverkan på kostnaden per vunnet QALY.

Eftersom effekten i kontrollarmen utgår från vorinostat i MAVORIC-studien förändras enbart kostnaden i kontrollarmen om man antar en annan fördelning än 50/50 bexaroten/metotrexat. Läkemedelskostnaden är lägst för metotrexat som finns tillgängligt som generika. Antar man att alla patienter i kontrollarmen får metotrexat ökar kostnaden per QALY med 11 procent. Att skillnaden inte blir större kan förstås mot bakgrund av att patienterna i kontrollarmen behandlas relativt kort tid, att effekten i kontrollarmen är oförändrad samt att skillnaden i läkemedelskostnad per behandlingscykel mellan Poteligeo och samtliga övriga läkemedel är stor.

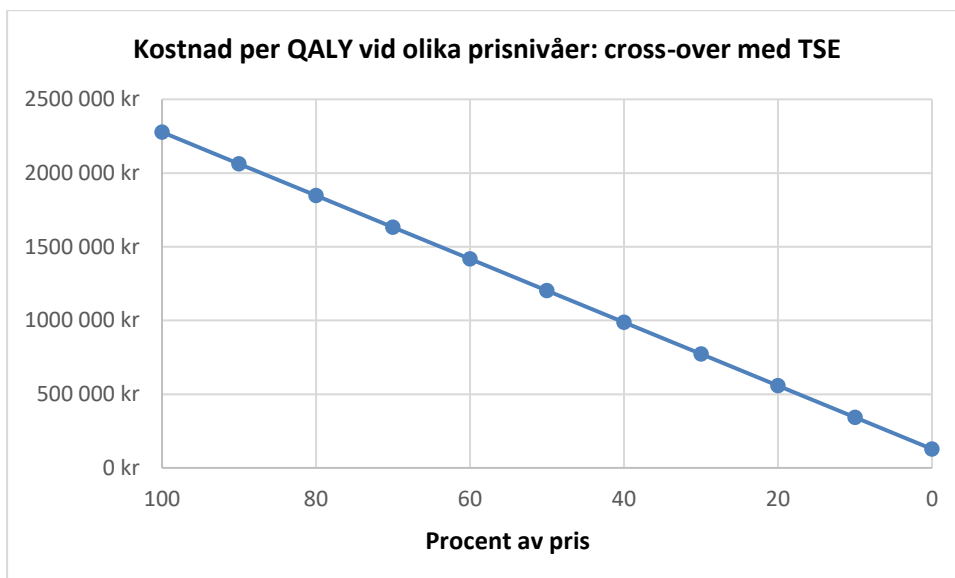
Tabell 19. TLV:s ytterligare scenarioanalyser

Scenarioanalys		Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 876 151 kr	0,82	2 275 534 kr
Läkemedel i kontrollarmen	33% MTX, 33% bexaroten, 34 % IFN ²⁸	1 884 289 kr	0,82	2 285 406 kr
	100 % IFN	1 900 088 kr		2 304 567 kr
	100 % MTX	1 941 289 kr		2 534 539 kr
	100 % bexaroten	1 811 012 kr		2 196 530 kr
Tidshorisont	20 år	1 871 096 kr	0,76	2 464 794 kr
	10 år	1 851 085 kr	0,51	3 604 414 kr
Diskonteringsränta	QALY: 0 % Kostnader: 0 %	1 954 329 kr	1,10	1 771 784 kr
	QALY: 5 % Kostnader: 5 %	1 831 426 kr	0,70	2 631 040 kr
Nyttovikter	Behandlingsspecifika nyttovikter i det progressionsfria tillståndet (0,735 för Poteligeo och 0,719 för kontrollarmen)	1 876 151 kr	0,83	2 254 302 kr
Extrapolering av OS	Weibullfördelning i båda armarna	1 848 504 kr	0,48	3 849 704 kr
	Företagets grundscenario	1 933 042 kr	1,49	1 300 926 kr
Stamcellstransplantation	Inkluderas i anslutning till nuvarande behandling	1 748 825 kr	0,88	1 976 896 kr
	Andel som får transplantation i samband med efterföljande behandling skattas med justerade data	1 914 188 kr	0,95	2 020 583 kr

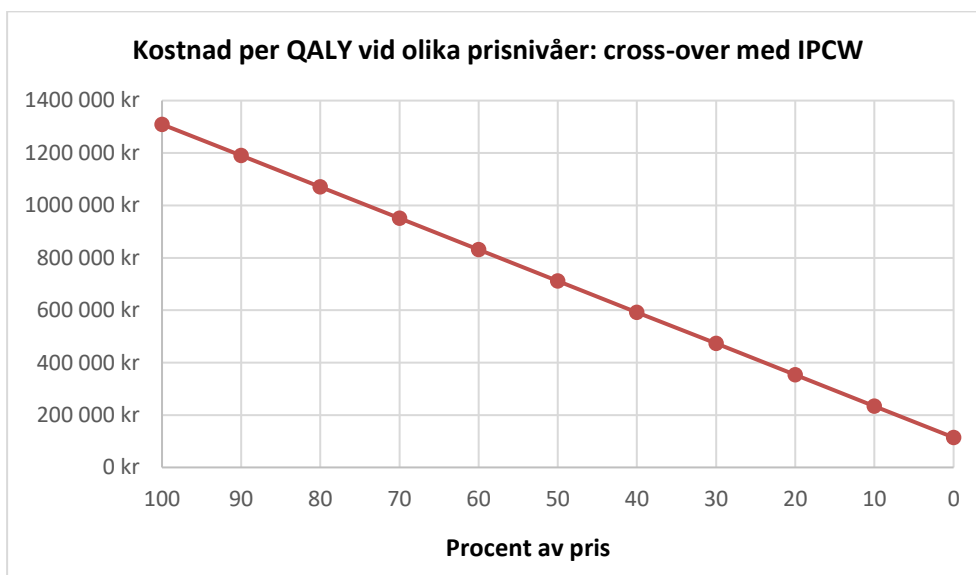
3.2.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I Figur 12 och Figur 13 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s scenarioanalyser vid olika prisnivåer av Poteligeo. Figurerna utgår från scenarioanalyserna baserade på hela den studerade populationen. Även om Poteligeo skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår cirka 130 000 respektive 115 000 kronor per QALY. Det beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

²⁸ Interferon-alfa



Figur 12. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer då cross-over justeras med TSE



Figur 13. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer då cross-over justeras med IPCW

3.2.6 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som mycket hög. Detta beror i huvudsak på följande faktorer:

1. Det var ingen skillnad i överlevnad mellan de två behandlingsarmarna i studien MAVORIC.
2. Justeringen av omfattande cross-over introducerar stor osäkerhet. Valet av metod för cross-over-justering har mycket stor inverkan på kostnaden per QALY.
3. Val av extrapoleringsfördelningar har stor inverkan på resultatet till följd av att den främsta QALY-vinsten sker när uppmätt data saknas.

4. Att använda vorinostat som en proxy för annan behandling (metoretaxat och bexaroten) introducerar viss osäkerhet.
5. Patientpopulationen är mycket heterogen och enskilda patienter kan förväntas ha mycket olika chans till långtidsöverlevnad.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att antal patienter i Sverige som drabbas av MF respektive SS varje år är [---] respektive [---]. Av dessa beräknas [-----] av MF-patienterna och alla SS-patienter vara aktuella för behandling med Poteligeo. Detta resulterar i totalt cirka [---] patienter per år.

Läkemedelskostnaden per patient och år uppskattar företaget till cirka [---] kronor. För Poteligeo innebär detta att försäljningen kommer att uppgå till cirka [---] kronor per år, förutsatt att alla de aktuella patienterna får behandling.

Beräkningen baseras på antagandet om att patienter står på behandling i ett år, väger 76,8 kg samt att den relativa dosintensiteten är [---] procent. I den hälsoekonomiska analysen var medelbehandlingslängden något [---], [---] månader. Det skulle ge en något [---] kostnad, [---] kronor per patient och totalt [---] kronor per år.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bedömer att företagets skattning av antalet patienter aktuella för behandling med Poteligeo är något optimistisk. Experten uppskattar antalet patienter till [---] till [---] per år och betonar att antalet är beroende av hur effektiv behandlingen är samt hur biverkningsprofilen ser ut.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Poteligeo för behandling av vuxna patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézary syndrom (SS) som har fått minst en tidigare systemisk behandling. TLV bedömer att jämförelsealternativet utgörs av en behandlingsmix, bestående av retinoid/bexaroten, metotrexat (MTX) och interferon-alfa (se avsnitt 1.3.2). Andelen patienter på respektive läkemedel har en begränsad påverkan på kostnaden per QALY, varför TLV har valt att endast redovisa resultat där metotrexat och bexaroten (50:50) används som jämförelsealternativ.

Studien MAVORIC hade en hög andel cross-over och valet av justeringsmetod har stor inverkan på kostnaden per QALY. TLV bedömer att justeringen är förknippad med stor osäkerhet och väljer därför att presentera scenarioanalyser baserat på de två tillgängliga metoderna istället för ett grundscenario baserat på den ena metoden. I TLV:s scenarioanalyser uppgår kostnaden till mellan cirka 1,3 och 2,3 miljoner kronor per QALY för hela den studerade populationen. Kostnaden uppgår till mellan 1,4 och 3 miljoner kronor per QALY för populationen med blodengagemang.

Osäkerheten i resultaten är mycket hög och beror främst på den stora andel cross-over i studien som ingen metod optimalt justerar för, att relativ effekt mellan Poteligeo och standardbehandling baseras på att vorinostat är en giltig proxy för standardbehandling samt att valet av extrapoleringsfördelningar har stor inverkan på resultatet. Patientpopulationen i MAVORIC är heterogen och det gör alla skattningar av överlevnad osäkra. Vidare särskiljer inte underlaget hur kostnadseffektiv Poteligeo är som brygga till stamcellstransplantation (i kurativt syfte) kontra som behandlingsalternativ i palliativt syfte.

Företaget har framfört att TLV:s scenarioanalyser sammantaget är pessimistiska, inte minst valet att även presentera analyser baserat på justering av cross-over med TSE, vilket ger en mer optimistisk skattning av överlevnaden i kontrollarmen jämfört med IPCW, det vill säga en

mindre relativ effektfördel för Poteligeo. Patienterna i MAVORIC har sammantaget en sjukdomsbild som talar för en mer ogynnsam prognos jämfört med patienter i externa kontroller (en hög andel hade blodengagemang, en stor andel hade SS). Företaget anser därför att den externa valideringen, främst jämförelsen mot registerdata från HES, motiverar justering med IPCW. TLV utför ofta andra typer av känslighetsanalyser, exempelvis antaganden om att effekten i båda behandlingsarmarna närmar sig varandra över tid, bortom den tid där det finns studiedata. I detta fall ingår inga sådana analyser. TLV instämmer i att en stor andel av patienterna i MAVORIC har en sjukdomsbild som talar för mer ogynnsam prognos men anser ändå att scenarioanalyserna är av betydelse för förståelsen av underlaget, det vill säga läkemedlets effekt och kostnad.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England har publicerat en utvärdering av Poteligeo [33] där det beslutas att läkemedlet inte ska rekommenderas för rutinmässig användning. Beslutet grundar sig främst på den osäkerhet som uppkommit till följd av att företaget har tvingats justera för en stor andel cross-over. NICE anser att företaget, trots försöket att validera metoden för cross-over (IPCW) med externa data, inte har visat att deras modell korrekt skattar överlevnaden hos de patienter som idag får standardbehandling vid kutant T-cellslymfom i andra linjen. Vidare bedömer NICE att detta sannolikt beror på att patientpopulationen i externa data skiljer sig från patientpopulationen i England som är aktuell för behandling med Poteligeo.

NICE poängterar i sin utredning att valet av extrapoleringsfördelning har stor inverkan på kostnaden per QALY, och då mogna OS-data inte fanns att tillgå i MAVORIC är alla skattningar osäkra. NICE menar även att det råder osäkerhet kring de nyttovikter företaget skattat med hjälp av data från MAVORIC och det saknas en tydlig motivering till varför anhörigas nyttovikter ska inkluderas. Att inkludera patienter som genomgår stamcellstransplantation i anslutning till nuvarande behandling antas leda till dubbelräkning, varför NICE väljer att exkludera dessa. Vidare bedöms andelen patienter som genomgår stamcellstransplantation vara över-skattad i företagens modell, samtidigt som modellen inte tar hänsyn till att tidpunkten för transplantation kan variera. Företaget har överklagat NICE:s beslut och en ny utvärdering pågår. Analysen är delvis att betrakta som motsvarande den svenska för ITT-populationen, då metotrexat och bexaroten ingår bland identifierade jämförelsealternativ. NICE bedömde dock att vorinostat inte är att betrakta som en giltig proxy för standardbehandling i England, varför den kliniska effekten i kontrollarmen i stället är baserad på data från registerdata (HES). Inga subgrupper analyseras.

SMC, den skotska HTA-myndigheten, har beslutat att rekommendera Poteligeo för begränsad användning i Skottland [39]. Det innebär att rekommendationen endast omfattar patienter med avancerad MF (stadie \geq IIB) eller SS som inte kan behandlas med brentuximab vedotin. Likt NICE bedömer SMC att vorinostat som proxy medför stor osäkerhet, men myndighetens kliniska experter anser att företagens antaganden kan vara rimliga. Även SMC framhäver osäkerheten kring valet av extrapoleringsfördelning för OS samt metod för cross-over, och i utredningen framgår att det även rådde osäkerhet kring företagens antaganden om stamcellstransplantation i anslutning till nuvarande behandling. Myndigheten valde att anta att sannolikheten för stamcellstransplantation efter standardbehandling var något lägre än efter behandling med Poteligeo. Detta resulterade i en något högre kostnad per QALY. Vidare ifrågasätter SMC de cykel- och behandlingsspecifika nyttovikterna som de menar att företaget inte motiverar. Dessa justerades och nyttovikterna för anhöriga exkluderades, vilket också resulterade i en något högre kostnad per QALY.

SMC bedömer att företaget har visat att behandling med Poteligeo resulterar i en betydande ökning i progressionsfri överlevnad och att en högre ICER kan accepteras eftersom behandlingen ger patienter en väsentligt högre livskvalitet. Myndigheten poängterar vidare att Poteligeo är ett säräkemedel och att en högre grad av osäkerhet därför kan accepteras. Analysen är

att betrakta som motsvarande den svenska för ITT-populationen, då metotrexat och bexaroten ingår bland identifierade jämförelsealternativ. Inga subgrupper analyseras.

Medicinrådet i Danmark har beslutat att inte rekommendera Poteligeo för rutinmässig användning i Danmark [40]. Av utvärderingen framgår att myndigheten väljer att endast inkludera patienter med blodengagemang i sitt grundscenario, då kliniska data indikerar att effekten av Poteligeo kan vara sämre än nuvarande behandlingsalternativ för patienter utan blodengagemang. Då patienter med blodengagemang främst behandlas med alemtuzumab är det Medicinrådets valda jämförelsealternativ, medan pembrolizumab, romidepsin och kemo-terapi exkluderas ur analysen.

Eftersom ingen effektdata för en patientpopulation motsvarande den i MAVORIC fanns att tillgå för alemtuzumab har företaget antagit att den relativa effekten av Poteligeo är densamma som för jämförelsealternativet. Detta innebär att HR för PFS och OS uppgår till 1. Medicinrådet menar att detta inte är ett realistiskt antagande och att det bidrar till stor osäkerhet i analysen. De presenterar känslighetsanalyser där HR varierar, men detta har ingen signifikant effekt på resultatet. Medicinrådet drar därför slutsatsen att resultatet av analysen nästan uteslutande beror på skillnaden i läkemedelspriser. De bedömer att den data som företaget använt i sin utvärdering av Poteligeo medför stor osäkerhet och värdet av behandlingen kan därför inte kategoriseras. Myndigheten poängterar avslutningsvis att tillgång till nya studier sannolikt skulle ändra bedömningen.

Legemiddelverket i Norge bedömer att behandling med Poteligeo har en effektfördel gentemot norsk standardbehandling men att det inte varit möjligt att kvantifiera denna och därmed avgöra om läkemedlet är kostnadseffektivt. Poteligeo rekommenderas därför inte för rutinmässig användning [41].

5 Referenser

- [1] RCC i samverkan Nationellt vårdprogram hudlymfom 2021-06-29.
- [2] R. Willemze *et al.*, "WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas," *Blood*, vol. 105, no. 10, pp. 3768-85, May 15 2005, doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
- [3] N. S. Agar *et al.*, "Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 31, pp. 4730-9, Nov 1 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.27.7665.
- [4] Nationella kvalitetsregistret för lymfom, Årsrapport nationellt kvalitetsregister diagnosåren: 2000- 2020.
- [5] Y. Eklund, A. Aronsson, A. Schmidtchen, and T. Relander, "Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 44 Swedish Cases," *Acta Derm Venereol*, vol. 96, no. 5, pp. 669-73, Jun 15 2016, doi: 10.2340/00015555-2337.
- [6] R. Willemze, E. Hodak, P. L. Zinzani, L. Specht, M. Ladetto, and E. G. Committee, "Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 29, no. Suppl 4, pp. iv30-iv40, Oct 1 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy133.
- [7] C. Larocca and T. Kupper, "Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: An Update," *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 33, no. 1, pp. 103-120, Feb 2019, doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001.
- [8] D. Gilson *et al.*, "British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018," *Br J Dermatol*, vol. 180, no. 3, pp. 496-526, Mar 2019, doi: 10.1111/bjd.17240.
- [9] K. Molloy *et al.*, "Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sezary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPI) study," *Br J Dermatol*, vol. 182, no. 3, pp. 770-779, Mar 2020, doi: 10.1111/bjd.18089.
- [10] F. Trautinger *et al.*, "European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017," *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 77, pp. 57-74, May 2017, doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.
- [11] Y. H. Kim, H. L. Liu, S. Mraz-Gernhard, A. Varghese, and R. T. Hoppe, "Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression," *Arch Dermatol*, vol. 139, no. 7, pp. 857-66, Jul 2003, doi: 10.1001/archderm.139.7.857.
- [12] E. Olsen *et al.*, "Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)," *Blood*, vol. 110, no. 6, pp. 1713-22, Sep 15 2007, doi: 10.1182/blood-2007-03-055749.
- [13] FASS POTELOGEO, 2021-06-23.
- [14] Poteligeo: EPAR - Produktresumé 2021-08-20.
- [15] Y. H. Kim *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*, vol. 19, no. 9, pp. 1192-1204, Sep 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6.
- [16] M. Duvic *et al.*, "Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma," *Blood*, vol. 125, no. 12, pp. 1883-9, Mar 19 2015, doi: 10.1182/blood-2014-09-600924.
- [17] EMA, "Orphan Maintenance Assessment Report Poteligeo (mogamulizumab), Treatment of cutaneous T-cell lymphoma," 22 November 2018.

- [18] A. Valipour, M. Jager, P. Wu, J. Schmitt, C. Bunch, and T. Weberschock, "Interventions for mycosis fungoides," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 7, p. CD008946, Jul 7 2020, doi: 10.1002/14651858.CD008946.pub3.
- [19] W. L. Bailey, "Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium," *J Am Acad Dermatol*, Journal Article 2020.
- [20] Y. H. Kim *et al.*, "Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 32, pp. 3750-8, Nov 10 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.60.3969.
- [21] J. H. Yi, S. J. Kim, and W. S. Kim, "Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance," *Blood Res*, vol. 52, no. 4, pp. 243-253, Dec 2017, doi: 10.5045/br.2017.52.4.243.
- [22] B. S. Mann, J. R. Johnson, M. H. Cohen, R. Justice, and R. Pazdur, "FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma," *Oncologist*, vol. 12, no. 10, pp. 1247-52, Oct 2007, doi: 10.1634/theoncologist.12-10-1247.
- [23] E. A. Olsen *et al.*, "Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 18, pp. 2598-607, Jun 20 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.32.0630.
- [24] EMA, "European public assessment report (EPAR): Poteligeo " *Procedure No. EMEA/H/C/004232/0000*, 2019-01-28.
- [25] P. Porcu *et al.*, "Quality of Life Effect of the Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab Versus Vorinostat in Patients With Cutaneous T-cell Lymphoma," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 21, no. 2, pp. 97-105, Feb 2021, doi: 10.1016/j.clml.2020.09.003.
- [26] R. A. Cowan *et al.*, "Efficacy and safety of mogamulizumab by patient baseline blood tumour burden: a post hoc analysis of the MAVORIC trial," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Jul 17 2021, doi: 10.1111/jdv.17523.
- [27] Barbara Pro *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.," presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO), May 26 2019.
- [28] E. A. Olsen *et al.*, "Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 21, pp. 3109-15, Jul 20 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.10.2434.
- [29] M. Duvic *et al.*, "Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)," *Blood*, vol. 109, no. 1, pp. 31-9, Jan 1 2007, doi: 10.1182/blood-2006-06-025999.
- [30] "European public assessment report (EPAR): Targretin," 16/02/2021.
- [31] S. M. Horwitz *et al.*, "Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data," *Blood Adv*, Sep 10 2021, doi: 10.1182/bloodadvances.2021004710.
- [32] R. Talpur *et al.*, "Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009," *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 18, no. 18, pp. 5051-60, Sep 15 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0604.
- [33] NICE, "Single Technology Appraisal, Mogamulizumab for previously treated mycosis fungoides and Sézary syndrome [ID1405], Committee Paper 2021."

- [34] N. R. Latimer and K. R. Abrams, in *NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching*, (NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. London, 2014.
- [35] NICE, "Appraisal Consultation Document, Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma [TA577], 2019."
- [36] P. Swinburn, S. Shingler, S. Acaster, A. Lloyd, and V. Bonthapally, "Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma," *Leuk Lymphoma*, vol. 56, no. 6, pp. 1839-45, Jun 2015, doi: 10.3109/10428194.2014.970542.
- [37] M. van Agthoven, E. Vellenga, W. E. Fibbe, T. Kingma, and C. A. Uyl-de Groot, "Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial," *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 37, no. 14, pp. 1781-9, Sep 2001, doi: 10.1016/s0959-8049(01)00198-8.
- [38] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health*, vol. 13, no. 5, pp. 509-18, Aug 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [39] SMC, Mogamulizumab (Poteligeo) SMC2336, 2021.
- [40] Medicinrådet, Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende mogamulizumab til behandling af mycosis fungoides og Sézarys syndrom Vers. 1.0 dokumentnummer 115832, 2021.
- [41] Legemiddelsverket, ID2018_032, Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling, Vurdering av innsendt dokumentasjon 09-06-2021, 2021.
-

Bilagor

Bilaga 1 - Statistisk passform för alla extrapoleringsfördelningar

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 14: OS-kurvor för Poteligeo-armen

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 15: OS-kurvor för vorinostat-armen

Bilaga 2 – Extern validering

Figurerna nedan illustrerar Kaplan-Meier estimat för överlevnad i MAVORIC för patienter som fick mogamulizumab respektive vorinostat (efter cross-over-justering med TSE), extrapolerad överlevnad (baserat på exponentialfördelningar) och jämförelser mot externa data från Talpur et al (Figur 16), Kim et al (Figur 17), Agar et al (Figur 18) samt ALCANZA-studien (Figur 19). Patienter i avancerat sjukdomsstadium har betydligt kortare överlevnad än övriga patienter, se exempelvis Figur 16, Figur 17 och Figur 18.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 16: Uppskattad överlevnad i Poteligeo- och vorinostatarmen (efter cross-over-justering med TSE) jämfört med överlevnaden hos patienter i Talpur et al.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 17 Uppskattad överlevnad Poteligeo- och vorinostatarmen (efter cross-over-justering med TSE) jämfört med överlevnaden hos patienter i Kim et al.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 18 Uppskattad överlevnad Poteligeo- och vorinostatarmen (efter cross-over-justering med TSE) jämfört med överlevnaden hos patienter i Agar et al.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 19 Uppskattad överlevnad Poteligeo- och vorinostatarmen (efter cross-over-justering med TSE) jämfört med överlevnaden hos patienter i ALCANZA et al.