

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Ledaga (klormetin)

## **Utvärderad indikation**

Topikal behandling av kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ (CTCL av MF-typ) hos vuxna patienter som tidigare erhållit mjukgörande kräm, topikala kortikosteroider eller ljusbehandling.

## **Förslag till beslut**

Begränsning och villkor

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Ledaga
Aktiv substans	Klormetin
ATC-kod	L01AA05
Beredningsform	Gel
Företag	Recordati AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-06-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Targretin
Antal patienter i Sverige aktuella för behandling med Ledaga	[-----] patienter efter 5 år (företagets bedömning)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kr

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ledaga	160 mikrogram/g	60 g (tub i påse)	15 500	15 856,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Emma Norrefalk (medicinsk utredare), Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Thomas Relander, docent, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund, RCC Syd. Expertens har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3064/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	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

Förslag till beslut: **Begränsning och villkor**

### ***Begränsningstext***

Subventioneras endast för topikal behandling av kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ (CTCL av MF-typ) hos vuxna patienter för vilka ljusbehandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

### ***Villkorstext***

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Kutant T-cellslymfom (CTCL) är en sällsynt och heterogen sjukdomsgrupp med ursprung i huden. Mycosis fungoides (MF) utgör den vanligaste typen av CTCL. Sjukdomen är kronisk och kan vara mycket symtomgivande med omfattande hudpåverkan. Mål med behandling är främst sjukdomskontroll, lindring av symtom och att förbättra livskvaliteten.
- TLV bedömer svårighetsgraden för tillståndet som hög. Bedömningen baseras på sjukdomen som helhet där tidiga och sena sjukdomsstadier ingår.
- Ledaga är en gel avsedd för topikal behandling av CTCL av MF-typ hos vuxna patienter. Subventionsansökan för Ledaga avser behandling av vuxna patienter med MF-CTCL som tidigare erhållit mjukgörande krämer, topikala kortikosteroider eller ljusbehandling.
- TLV bedömer att Targretin (bexaroten) utgör relevant jämförelsealternativ till Ledaga.
- Ledaga innehåller den aktiva substansen klormetinhydroklorid som är ett alkylerande medel.
- Effekt och säkerhet för klormetin gel har utvärderats i en randomiserad fas II-studie omfattande 260 patienter med MF som erhållit minst en tidigare behandling. Studiedata visade att Ledaga är minst lika effektiv som kontrollen, en salva innehållandes samma aktiva substans. Effekt uppmättes som fullständig eller delvis tillbakagång av hudförändringar.
- Företaget utvärderar effekten av Ledaga i förhållande till bexaroten genom naiv indirekt jämförelse. Baserat på företagets indirekta jämförelse kan ingen skillnad avseende effekt konstateras.
- Daglig förbrukning av klormetin gel kan variera beroende på sjukdomsstadium. I fas II-studien, som omfattade patienter i tidiga sjukdomsstadium, estimerades den genomsnittliga dagliga förbrukningen till 2,21 gram för hela patientpopulationen.
- Läkemedelskostnaden för Ledaga är 17 800 kronor utifrån den genomsnittliga doseringen i studie 201. Det är lägre än kostnaden för Targretin som vid rekommenderad dos uppgår till 27 400 kronor.
- Sammantaget bedömer TLV att Ledaga uppfyller villkoren i 15 § förmånslagen till det ansökta priset och med begränsning enligt följande: subventioneras endast för topikal behandling av kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ (CTCL av MF-typ) hos vuxna patienter för vilka ljusbehandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ (MF-CTCL) .....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>18</b>
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	18
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	19
<b>4</b>	<b>Budgetpåverkan .....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>20</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	20
5.2	Författningstext .....	21
5.3	Praxis.....	21
<b>6</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>23</b>
<b>Bilagor .....</b>		<b>25</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	25

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ (MF-CTCL)

Kutant T-cellslymfom (CTCL) utgör 65 till 75 procent av alla hudlymfom. CTCL utgörs främst av mycosis fungoides (MF) med subtyper<sup>1</sup> samt Sézary syndrom (SS). MF och SS liknar varandra i uttryck men har olika cellursprung och betraktas som olika sjukdomar [1]. Generellt associeras SS med ett mer aggressivt sjukdomsförlopp [2, 3].

MF betraktas som en kronisk sjukdom och varje år insjuknar uppskattningsvis 0,5–0,7 av 100 000 individer. Sjukdomen drabbar huvudsakligen män<sup>2</sup> över 50 år men cirka 20 procent av patienter med MF är i åldersgruppen 25–49 år. Sjukdomen kan, i ovanliga fall, även ses hos barn [2]. MF har ofta ett långsamt förlopp och det kan dröja flera år till diagnos. Mediantiden från symtom till diagnos uppskattades i en svensk studie från 2016 till fyra år [4]. Merparten av patienterna diagnostiseras i ett tidigt sjukdomsstadie (IA-IB).

Sjukdomen kan innebära omfattande hudpåverkan och många patienter besväras av klåda [2]. Sjukdomen kan vara mycket symtomgivande med inverkan på livskvalitet [5]. Senare stadier av sjukdomen är också förenade med nedsatt immunförsvar och ökad risk för infektioner [6]. Vid mer avancerade stadier av MF med tumörbildning, konfluerande erytem<sup>3</sup> eller blodengagemang påverkas livslängden. Tidigt sjukdomsstadium (då symtom främst består av patches och/eller plack<sup>4</sup>) leder i allmänhet inte till en förkortad livslängd [7].

Sjukdomens utbredning (vilken omfattar grad av hudengagemang, spridning till lymfkörtlar, blod och annan vävnad) kartläggs genom TNM-B klassificering<sup>5</sup> (se tabell 1) och utifrån denna kan sjukdomsstadium fastställas [2]. Olika behandlingar kopplat till sjukdomsstadium beskrivs mer i detalj i avsnitt 2.3.1.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Andelen män:kvinnor är knappt 2:1.

<sup>3</sup> Utbredd rodnad i huden som utgör minst 80 procent av huden.

<sup>4</sup> Patches och plack liknar eksem eller psoriasisliknande hudutslag. Patches är i regel tunna, röda och lätt fjällande fläckar/lesion utan upphöjning. Plack är upphöjda eller tjockare röda och ibland fjällande lesioner.

<sup>5</sup> Internationellt klassifikationssystem för att beskriva tumörens stadium. TNM står för Tumör, Node (lymfkörtel, knuta), Metastas (dottertumör). För CTCL inkluderar T klassifikation även omfattning av hudengagemang. Vid MF/SS ingår även bedömning av antalet tumörceller i blod (TNMB) vid utvärdering av sjukdomsstadium.

Tabell 1 Kartläggning av sjukdomsutbredning (TNM-B klassificering).  
Grad av hudengagemang och eventuella tumörer (T), spridning till lymfkörtlar (N), blod (B) och annan vävnad (M) fastställer sjukdomsstadium [8].

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 lymfkörtlar	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

Ledaga innehåller den aktiva substansen klormetin (även kallad mekloretoamin eller mustin), 160 µg (0,02%), i form av klormetinhydroklorid, 200 µg [9, 10]. Ledaga är ett hybridläkemedel då gelen innehåller samma aktiva substans som referensläkemedlet Caryolysine [11]. Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har konstaterat att Ledaga har likvärdig säkerhet och effekt som Caryolysine, och mot bakgrund av detta utfärdades i mars 2017 ett marknads-godkännande för hela EU. Ledaga klassificeras sedan maj 2012 som ett sär-läkemedel [12, 13].

### 1.2.1 Indikation

Ledaga är indicerat för topikal behandling av kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ (CTCL av MF-typ) hos vuxna patienter [14].

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Klormetin är en kvävesenapsgasförening och ett alkylerande medel (ATC-grupp L01A) [9]. Klormetin har två kloretylarmar som blir reaktiva när de förlorar sin kloratom och reagerar då med DNA och proteiner i cellen [15]. Eftersom klormetin har två reaktiva grupper (bifunktionell) och kan den också korsbinda DNA strängar. Alkyleringen av DNA och proteiner skadar cellerna och hämmar deras förmåga till delning, vilket främst påverkar celler med hög proliferation såsom cancerceller.

### 1.2.3 Dosering/administrering

En tunn gelfilm appliceras en gång dagligen på drabbade hudområden. Vid en eventuell behandlingsrelaterad mindre allvarlig hudpåverkan kan appliceringsfrekvensen minskas till en gång var 3:e eller varannan dag. Behandlingen bör pågå tills hudlesionerna är läkta [16].

Ledaga bör appliceras på helt torr hud minst 4 timmar före, eller 30 minuter efter dusch eller tvättning. Patienten bör låta behandlade hudområden torka i 5 till 10 minuter efter applicering. Mjukgörande krämer och salvor eller andra hudprodukter kan appliceras på de behandlade områdena 2 timmar före eller 2 timmar efter behandling [16]. Applicering på hud med klorometin gel (Ledaga) kan skötas i hemmet. Patienter behöver inte uppsöka vårdinrättning vid behandlingstillfället [9].

### 1.3 Behandling och svårighetsgrad

#### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående information är hämtade i sin helhet från det nationella vårdprogrammet för hudlymfom, version 2.2 [2].

Då hudlymfom är en relativt ovanlig och heterogen sjukdomsgrupp, saknas det i viss mån större randomiserade kontrollerade studier. Det vetenskapliga underlag som understödjer effekten av behandling är därför begränsat för flera av behandlingsalternativen [17]. Behandlingsrekommendationerna bygger i huvudsak på beprövad erfarenhet, konsensusmöten och internationella riktlinjer [7, 18, 19].

Mål med behandling är främst sjukdomskontroll och symtomlindring. Stadieindelningen är central för MF eftersom det är vägledande vid val av behandling, se tabell 2.

Behandlingsalternativen delas vanligen in i Skin-Directed Therapy (SDT), som verkar direkt på huden, och systemisk behandling<sup>6</sup>. Ordningsföljden mellan behandlingarna varierar och anpassas efter den enskilda patienten. Behandlingsalternativen kan även återanvändas i senare behandlingslinjer där svårbehandlade patienter ordineras nya men även redan prövade kombinationer av SDT och systemiska behandlingar. Generellt har lokalbehandling och immunmodulerande behandlingar en större plats än cytostatikabehandling.

Vid tidigt stadium av MF finns inga hållpunkter för att kombinationsbehandling är bättre än monoterapi [17].

Tabell 2 Sammanfattning av aktuella behandlingsalternativ utifrån sjukdomsstadium av MF. Behandlingar är listade utan inbördes rangordning [2].

Sjukdomsstadium		Första linjens behandling	Andra linjens behandling
Tidigt stadium	IA IB, IIA	Exspektans (vid T1a) Mjukgörande Topikala kortikosteroider UVB Psoralen + UVA (PUVA) Strålbehandling	Retinoider interferon-alfa Re-PUVA Lågdos Metotrexat (MTX) Strålbehandling Helkroppsbestrålning (TSEBT)
	IIB	Retinoider Alfa-interferon Lågdos MTX Strålbehandling	Cytostatikabehandling Strålbehandling Brentuximab vedotin TSEBT Allogen stamcellstransplantation
Avancerat stadium	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

<sup>6</sup> Systemisk behandling erhålls via injektion eller intas via munnen.



## **Skin-Directed Therapies**

För patienter i tidigt sjukdomsstadium kan det vara aktuellt med enbart lokalbehandling av huden. Hos en del patienter med stadium IA (T1a enligt TNM-B klassifikation) kan man primärt välja att avvakta med behandling (expektans). SDT består främst av behandling med mjukgörande kräm, topikala kortikosteroider med varierande styrka och ultraviolett (UV)-ljusbehandling.

### *Mjukgörande kräm och topikala kortikosteroider*

Behandling med mjukgörande krämer och steroidkrämer är en grundbehandling som ofta används som tillägg till annan behandling vid senare sjukdomsstadier. Topikala kortikosteroider förekommer i varierande styrka och kan användas som monoterapi vid sjukdomsstadium IA.

### *Ljusbehandling*

UV-ljusbehandling rekommenderas som förstahandsbehandling och kan användas både tidigt och senare i sjukdomsförloppet. Behandlingen innebär att patienten behöver uppsöka en hudklinik 2–3 gånger i veckan under en begränsad period om 2–4 månader, beroende på typen av ljusbehandling. Ljusbehandling ges tills 100 procents utläkning eller tills en plåtå i det kliniska svaret uppnåtts.

Ljusbehandling i form av smalspektrum UVB (UVBTLO1) har bättre effekt på patches än på plack. UVA i kombination med psoralen<sup>7</sup> (PUVA) är att föredra vid tjockare plack och uteblivet svar vid UVBTLO1-behandling. Behandlingsrekommendation för PUVA och UVB bedöms i vårdprogrammet bygga på studier av hög eller medelhög kvalitet.

### *Klormetinpreparat*

Erfarenhet av topikal behandling med klormetinpreparat saknas till stor del i Sverige och omnämns inte i vårdprogrammets översiktstabell över aktuella behandlingsalternativ (tabell 2). Topikal behandling med kvävesenapsgasföreningar vid MF är dock ingen ny behandlingsform utan har använts i olika former sedan 1950-talet [20]. Behandlingen används i USA och i en del andra länder i Europa vid sjukdomsstadium IA-IIA. Enligt internationella behandlingsrekommendationer kan klormetin i vissa fall även användas som underhållsbehandling när remission uppnåtts vid sjukdomsstadium IB eller högre [7].

## **Systemisk behandling**

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 fram två läkemedel innehållande retinoider<sup>8</sup>, bexaroten och acitretin. Bexaroten är den enda retinoid som har indikationen CTCL<sup>9</sup>. Bexaroten används huvudsakligen vid avancerat stadium av MF (IIB-IV) och SS men kan även övervägas vid tidiga stadier (IB-IIA) där SDT haft otillräcklig effekt, och vid follikulotrop<sup>10</sup> MF eller sjukdom med blodengagemang. Behandling med bexaroten bedöms ha högre evidensgrad jämfört med övriga retinoider. En effekt av bexaroten kan ses tidigast efter fyra veckor och mediantiden till respons är cirka åtta 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.

---

<sup>7</sup> Psoralenbehandling kan ges i tablettform (per oralt) eller som bad och gör huden mer ljuskänslig och mottaglig för behandling med UVA.

<sup>8</sup> Läkemedel besläktade med Vitamin A som har immunmodulerande effekt.

<sup>9</sup> Bexaroten är indicerat för behandling av vuxna patienter med hudmanifestationer i framskridet stadium av kutant T-cellslymfom, som är resistent mot minst en systemisk behandling.

<sup>10</sup> Follikulotrop är en ovanliga subtyper av MF med follikulär infiltration av maligna lymfocyter, till exempel i hårfolliklar.

### *Interferonbehandling*

Behandling med interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) 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 sex 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. Lågdosbehandling med folsyra-antagonisten MTX har en immundämpande effekt och är den mest använda cytostatikabehandling vid MF. Trots att MTX är en vanlig behandling vid MF är antalet studier på området få.

### *Immunterapi*

Brentuximab-vedotin (Adcetris) kan övervägas vid CD30-uttryckande sjukdom som sviktat på annan systemisk behandling. Brentuximab-vedotin är en monoklonal antikropp, konjugerad med monomethyl auristatin E, riktad mot CD-30 [21, 22].

Alemtuzumab är en antikropp riktad mot CD52, som uttrycks på ytan av normala och maligna lymfocyter. Alemtuzumab finns endast tillgängligt via licens

### *Övriga systemiska behandlingar*

Strålbehandling kan vara aktuellt vid vissa fall av lokaliserad sjukdom. Vid recidiverande MF är helkroppsbestrålning med elektroner, (Total Skin Electron Beam Therapy) ett alternativ, men i nuläget är behandlingen inte tillgängligt i Sverige.

Extrakorporeal fotoferes (ECP) är en första linjens behandling vid erythrodermisk MF. Behandlingen är resurskrävande men finns tillgänglig vid de flesta universitetssjukhus.

## **1.3.2 Jämförelsealternativ**

Som jämförelsealternativ har företaget antagit en behandlingsmix som består av bexaroten (70 procent) och pegylerat interferon-alfa (30 procent). Hur stor andel av patienterna som erhåller respektive läkemedel baseras på utlåtande från företagens kliniska expert.

Valet av jämförelsealternativ baseras på aktuella behandlingsriktlinjer som beskrivs i vårdprogrammet där både bexaroten och IFN- $\alpha$  används efter ljusbehandling.

Till följd av utlåtande från TLV:s kliniska expert har företaget inkommit med en komplettering där behandlingsmix även inkluderar MTX i olika omfattning.

MTX inkluderades inte i företagens ursprungliga förslag om behandlingsmix då MTX, enligt företaget, är reserverat för patienter vars sjukdom är refraktär mot SDT:s. Vidare menar företaget att MTX har en lägre evidensgrad avseende effekt och säkerhet för behandling av MF-CTCL då det inte finns några randomiserade kontrollerade studier (RCT) tillgängliga utan enbart retrospektiva.

### **TLV:s diskussion**

Patienter med MF-CTCL är en heterogen grupp med avseende på sjukdomens omfattning, symtom, risk för progression och död (se avsnitt 2.1.). Valet av behandling i klinisk praxis bör enligt behandlingsrekommendationer i svenskt vårdprogram och enligt TLV:s kliniska expert individanpassas, där hänsyn tas till patientens ålder, samsjuklighet, följsamhet och behandlingens biverkningsprofil. MF anses huvudsakligen vara en kronisk sjukdom och stadium av sjukdomen varierar och omvärderas under sjukdomsförloppet. Således förväntas ordningsföljden av olika behandlingar variera och vissa behandlingsalternativ kan också återanvändas

och/eller kombineras med annan behandling beroende på tidigare behandlingssvar. Man kan exempelvis förstärka lokalbehandling, såsom ljusbehandling, med systemisk behandling i form av retinoider, lågdos peroral MTX eller IFN- $\alpha$ .

TLV:s expert anser att Ledaga, till en början, framför allt kan bli aktuellt vid andra linjens behandling efter svikt på ljusbehandling. I Sverige är traditionen att ge ljusbehandling stark och mjukgörande kräm och steroidkrämer är en grundbehandling. Ledaga skulle innebära att det finns en modalitet till i behandlingsarsenalen när man vill ha "skin-directed therapy" (SDT).

Vid otillräcklig behandlingseffekt av SDT rekommenderas olika systemiska behandlingar, såsom retinoider, lågdos peroral MTX och IFN- $\alpha$  i andra linjen. TLV:s expert anger att bexaroten, lågdos peroral MTX och IFN- $\alpha$  har olika biverkningsprofiler men att de i övrigt får betraktas som någorlunda likvärdiga vad gäller effekt då inga säkra skillnader har dokumenterats. Ur dessa aspekter utgör behandling i monoterapi med retinoider av någon sort, lågdos peroral MTX eller IFN- $\alpha$  alla relevanta jämförelsealternativ till Ledaga. Enligt TLV:s expert kan behandling med retinoider, lågdos peroral MTX eller IFN- $\alpha$  pågå under lång tid (>1 år) med bestående effekt förutsatt att patienten kan tolerera behandlingen.

Av TLV:s allmänna råd (TLV:AR 2003:2) vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter, framgår att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige kliniskt relevanta behandlingsalternativen ska utgöra jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen överensstämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Peroral MTX och IFN- $\alpha$  (Pegasys) saknar indikation för MF-CTCL och dess kostnadseffektivitet inom aktuellt område har inte tidigare utvärderats av TLV. MTX som generika och Pegasys finns sedan många år inom läkemedelsförmånerna.

Enligt TLV:s experter finns en lång klinisk erfarenhet av behandling med MTX vid MF-CTCL. RCT:s som utvärderar effekt och säkerhet vid MF-CTCL saknas dock och endast ett fåtal fall- och retrospektiva studier finns att tillgå för aktuellt sjukdomsområde. Då det rör sig om en ovanlig cancersjukdom är tillgången på studier generellt sett begränsad.

Behandling med IFN- $\alpha$  är förenad med en relativt besvärlig biverkningsprofil och vid en tidigare utredning (dnr 990/2020) framkom det att användning av IFN- $\alpha$  tycks ha minskat över tid.

Bexaroten är den enda retinoiden som har indikationen CTCL. Enligt vårdprogram finns det viss erfarenhet av att använda andra retinoider men behandling med bexaroten har högre evidensgrad jämfört med övriga retinoider. Targretin (bexaroten) är indicerat för behandling av vuxna patienter med hudmanifestationer i framskridet stadium av CTCL som är resistent mot minst en systemisk behandling. Enligt vårdprogram kan bexaroten användas till tidiga och avancerade stadier av MF med dokumenterad effekt. Targretin är ett särpräglat läkemedel och ingår i läkemedelsförmånerna sedan juni 2005 (dnr 377/2005). Eftersom inget hälsoekonomiskt underlag inkluderades i subventionsansökan för Targretin kunde TLV inte, med stöd av ansökan, ta ställning till läkemedlets kostnadseffektivitet. Targretin inkluderades i förmånerna då TLV ansåg att det innebar ett tillskott för behandling av en mycket ovanlig och svår sjukdom där behovet av fler terapimöjligheter är stort. Bexaroten används i klinisk praxis i Sverige för behandling av MF-CTCL, både vid tidiga och senare sjukdomsstadier samt vid recidiv av MF, när behandling med UVB/PUVA eller annan SDT haft otillräcklig effekt. Enligt TLV:s kliniska expert erbjuder retinoider ofta en bra tilläggsbehandling som tolereras väl.

Utifrån ovan resonemang bedömer TLV att jämförelsealternativ Ledaga ska utgöras av Targretin (bexaroten).

**TLV:s bedömning:** Retinoider, metotrexat (MTX) och interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) är behandlingsalternativ som rekommenderas i andra linjen och utgör relevanta jämförelsealternativ till Ledaga ur ett kliniskt perspektiv. Peroral MTX och IFN- $\alpha$  saknar dock indikation för MF-CTCL och dess kostnadseffektivitet inom aktuellt område har inte tidigare utvärderats av TLV. Targretin (bexaroten) används vid behandling av både tidiga och senare sjukdomsstadier av MF när lokalbehandling haft otillräcklig effekt och är den enda retinoid som har indikationen CTCL. TLV anser därför att jämförelsealternativ till Ledaga, som andra linjens behandling vid MF-CTCL, ska utgöras av Targretin (bexaroten).

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

#### TLV:s diskussion

Hudlymfom av MF-typ anses vara en kronisk eller kroniskt recidiverande sjukdom. Tillståndet kan fortskrida och vid avancerade sjukdomsstadier leda till en kortare förväntad livslängd. Sjukdomsförlopp och omfattning av symtom varierar mellan patienter. Även om det inte finns någon direkt botande behandling, finns idag behandlingar som kan resultera i en långvarig remission av symtom [2]. Hos andra patienter är tillgängliga behandlingsalternativ av begränsad nytta och sjukdomen kan få ett snabbt förlopp. TLV:s kliniska expert uttrycker att det vid hudlymfom av MF-typ finns ett behov av nya behandlingsalternativ.

Livslängden påverkas i allmänhet inte vid sjukdomsstadium IA. Sjukdomsspecifika överlevnaden vid stadium IB-IIA rapporteras ligga runt 90 procent efter 5 år. Avancerade sjukdomsstadium är förenade med sämre prognos och högre mortalitet. Kända viktiga prognostiska faktorer är bland annat ålder, kön, TNM-B-stadium vid diagnos och histologisk subtyp av MF.

MF kan vara en mycket symtomgivande sjukdom och ha en påtaglig negativ inverkan på livskvalitet. Vanliga symtom är utbredda hudförändringar, sprickbildning, fjällning och besvärande klåda. Yrkesaktiviteten kan också påverkas negativt, exempelvis vid utbrett engagemang av händer och fötter. Sjukdomen kan också vara kosmetiskt störande. Symtom ses i större utsträckning vid högre sjukdomsstadier följt av ytterligare försämring av livskvalitet.

Tillståndet bedöms följaktligen kunna variera i svårighetsgrad, från medelhög till mycket hög<sup>11</sup>, beroende på sjukdomsstadium.

**TLV:s bedömning:** Tillståndet bedöms kunna variera i svårighetsgrad. För sjukdomen som helhet, där både tidiga och sena sjukdomsstadier ingår, bedömer TLV svårighetsgraden för tillståndet som hög. Bedömningen baseras på att sjukdomen är kronisk och att det finns risk för sjukdomsprogress till ett avancerat sjukdomsstadium där det saknas bra behandlingsalternativ och mortalitetsrisken är högre. Beroende på utbredning av hudförändringar kan sjukdomen också vara mycket symtomgivande med stor påverkan på livskvalitet.

### 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Den del av företagets underlag som avhandlar effekt och säkerhet för behandling med klormetin gel består av följande:

- en randomiserad, enkelblindad, multicenter, fas II-studie (studie 201)
- Real-World Data (RWD) från Frankrike och USA samt två prospektiva observationsstudier som baserats på klinisk erfarenhet av användning av klormetin gel (Israel och Tyskland)

<sup>11</sup> Vid bedömning av svårighetsgrad använder TLV en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög och mycket hög. TLV använde tidigare en tregradig skala vid bedömning av svårighetsgrad.

På TLV:s begäran har företaget även inkommit med en subgruppsanalys, baserat på studie 201, för patienter som tidigare erhållit ljusbehandling respektive 1) annan för patientgruppen relevant behandling, eller 2) annan för patientgruppen relevant behandling exklusive bexaroten.

### 1.4.1 Kliniska studier

Ledagas marknadsgodkännande för MF-CTCL bygger primärt på fas II-studien 201. I den sammanvägda bedömningen från EMA har även vissa data från den uppföljande studien 202 beaktats.

Tabell 3 Sammanfattning över studie 201.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (aktiv/kontroll)
Studie 201, 2013 [23] (2005NMMF-201-US/ NCT00168064)	Randomiserad, enkelblindad multicenter, fas II-studie.	Klormetin, 0,02%, i Aquaphor (AP) vattenfri salva.	patienter med MF-CTCL i tidigt stadium (IA/B-IIA) som erhållit minst en tidigare Skin Directed Therapy.  n=260  klormetin propylenglykolgel (0,02%): n=130 eller klormetin AP vattenfri salva (0,02%): n=130	Behandlingsrespons på hud utvärderades enligt bedömningsmodellerna CAILS*: 58,5/ 47,7% (CR+PR) mSWAT**: 46,9/ 46,2 % (CR+PR)

\*Composite assessment of index lesion severity

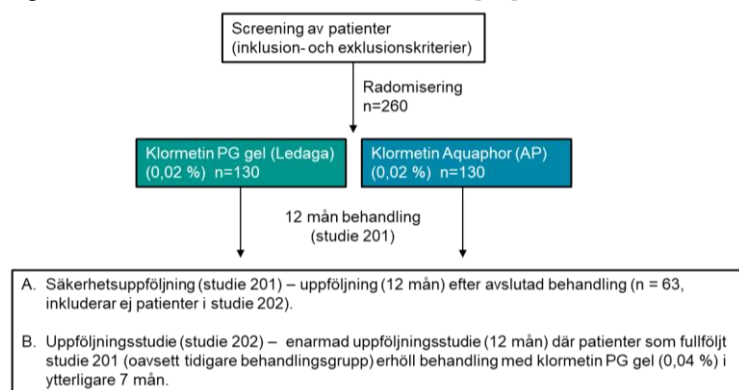
\*\*modified Severity Weighted Assessment Tool

### Metod

Fas II-studien 201 omfattar 260 patienter med diagnosen MF-CTCL i sjukdomsstadium IA/B-IIA (ihållande eller återkommande). Studien utvärderar icke-underlägsenhet (non-inferiority), det vill säga att beredningsformen klormetin gel inte har en sämre klinisk effekt jämfört med klormetin beredd i vattenfri salva (Aquaphor, AP).

Patienter inkluderades i studien om de tidigare erhållit minst en SDT. Patienter som under de senaste två åren behandlats med klormetin eller som någon gång fått behandling med karmustin exkluderades. Patienter med flera sjukdomstillstånd, pågående infektioner eller som historiskt uppvisat progression bortom sjukdomsstadium IIA (T2N1MoBo) exkluderades också från studien.

Figur 1 Studieöversikt Fas-II studie 201 [23].



Studien pågick i 12 mån. I studie 201 ingick också en uppföljning av säkerhet på ytterligare 12 mån (A) då patienter inte erhöill behandling. I anslutning till studie 201 initierades även uppföljande studie, 202 (B), där de patienter som inte uppnått en komplett tillbakagång av hudförändringar, oavsett tidigare behandlingsgrupp, erbjöds behandling med klormetin PG-gel med högre koncentration av klormetin, 0,04 procent [26]. Resultat från studie 202 avseende behandlingseffekt har inte inkluderats i ansökan.

Klormetinberedningarna applicerades på hudlesioner en gång per dag i upp till 12 månader och behandlingsrespons i huden utvärderades med bedömningsmodellen CAILS (Composite Assessment of Index Lesion Severity) som primärt utfallsmått. CAILS används vid bedömning av effekt på ett begränsat antal fördefinierade hudlesioner<sup>12</sup> [24]. Bedömning enligt mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool) var sekundärt utfallsmått. Med mSWAT uppskattas andel kroppsytta engagerad av patches, plack eller tumörer [24]. Andel engagerad hudytta multipliceras därefter med olika viktningsfaktorer för patch, plack och tumör. mSWAT är den bedömningsmetod som rekommenderas av den europeiska organisationen för forskning och behandling av cancer vid utvärdering av behandlingsrespons i huden [13, 24]. Andra effektmått inkluderade i studien var tid till behandlingssvar och responsduration.

Bedömning av hudlesioners svårighetsgrad genomfördes i början av studien (baslinjevärde). Effekt av behandling studerades sedan en gång per månad de första 6 månaderna och därefter varannan månad.

Vid utvärdering av behandlingseffekt användes följande responskriterier:

- 100 procent tillbakagång av hudförändringarna (CR)
- ≥50–99 procent tillbakagång av hudförändringarna (PR)
- <50 procent tillbakagång av hudförändringarna (SD)
- ≥ 25 procent ökning eller nytillkomna hudförändringar (PD)

## Resultat

### Baslinjekaraktäristika

Medianåldern i studien var 58 år. Andel patienter i studien som erhöll sin diagnos <6 månader tidigare var 35–36 procent respektive 38–39 procent för patienter som haft en MF-diagnos ≥2 år. Antal tidigare behandlingar för en patient var i median två. Uppskattade CAILS/mSWAT värden vid behandlingsstart för klormetin PG-gel var i medel 37,3/14,4 och median 34/9. Estimerad påverkad kroppsytta (Body surface area, BSA) vid behandlingsstart var i medel och median 12,1 respektive 8 procent. För en sammanställning av baskaraktäristika, se tabell 4.

Tabell 4 Baslinjekaraktäristika studie 201 [23].

Characteristic	MCH Gel (N=130) n (%)	MCH Ointment (N=130) n (%)
Gender		
Male	77 (60)	77 (59)
Female	53 (40)	53 (41)
Race		
Caucasian	97 (75)	96 (74)
Afro-American	16 (12)	19 (15)
Other	17 (13)	15 (11)
Age		
<18 years	0 (0)	1 (1)
18–64 years	93 (72)	86 (66)
65–74 years	29 (22)	33 (25)
≥75 years	8 (6)	10 (8)
Prior MF Therapies*		
Topical Corticosteroids	112 (86)	113 (87)
Phototherapy	50 (39)	53 (41)
Bexarotene (topical & oral)	23 (18)	23 (18)
Topical NM (>2yrs from study)	16 (12)	13 (10)
Interferons	3 (2)	5 (4)
Methotrexate	3 (2)	3 (2)
Radiation (local & total skin)	3 (2)	2 (2)
Other*	14 (11)	34 (26)
MF Stage		
Stage IA	76 (59)	65 (50)
Stage IB	52 (40)	63 (49)
Stage IIA	2 (1)	2 (1)

\*"Other" includes primarily emollients, anti-bacterials, anti-fungals, and retinoids other than bexarotene.

<sup>12</sup> Max 5 stycken hudlesioner

### Läkemedelsförbrukning

I underlaget inkluderas också uppgifter gällande daglig förbrukningsmängd av klormetin PG-gel. I studie 201 estimerades den dagliga förbrukningen till 2,21 gram i ITT<sup>13</sup> populationen. Estimerad förbrukning baserat utifrån sjukdomsstadium var för IA (n=75) 1,31 gram och för IB/IIA (n=54) 3,46 gram.

### Effekt

För de patienter som behandlades med klormetin PG-gel uppvisade 58,5/46,9 procent (CAILS/mSWAT) ett behandlingssvar<sup>14</sup>. I kontrollgruppen uppvisade 47,7/46,2 procent (CAILS/mSWAT) ett behandlingssvar. Resultat i detalj avseende behandlingssvar för klormetin PG-gel respektive kontrollgrupp visas i tabell 5. Enligt kriterier definierade i studieprotokollet så kan skillnader avseende effekt mellan PG-gel och salva i ITT populationen anses vara så små att de är kliniskt försumbara.

Tabell 5 Observerat behandlingssvar vid topikal behandling med klormetin [23].

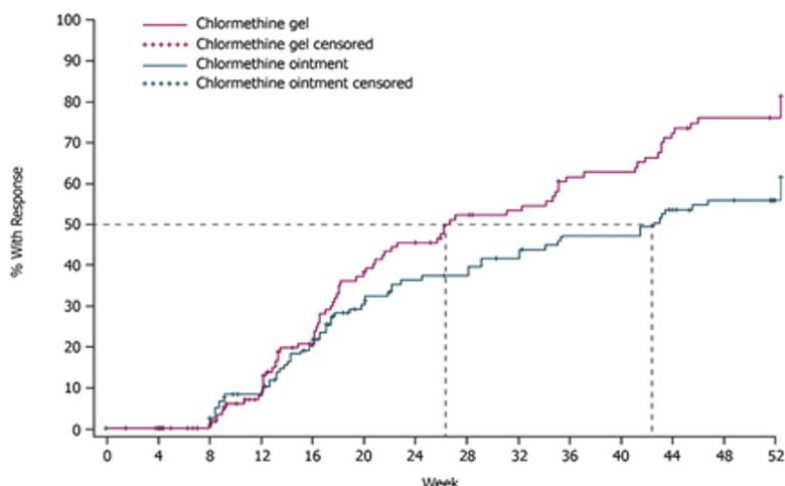
Behandlingssvar ITT (alla siter)	Klormetin PG gel n (%)		Klormetin AP salva n (%)	
	CAILS	mSWAT	CAILS	mSWAT
<b>CR</b> 100 % tillbakagång av hudförändringarna	18 (13,8)	<b>9 (6,9)</b>	15 (11,5)	<b>4 (3,1)</b>
<b>PR</b> ≥50–99 % tillbakagång av hudförändringarna	58 (44,6)	<b>52 (40,0)</b>	47 (36,2)	<b>56 (43,1)</b>
<b>SD</b> <50 % tillbakagång av hudförändringarna	42 (32,3)	<b>51 (39,2)</b>	61 (46,9)	<b>49 (37,7)</b>
<b>PD</b> ≥ 25 % ökning eller nyttillkomna hudförändringar	5 (3,8)	<b>12 (9,2)</b>	3 (2,3)	<b>17 (13,1)</b>

Vidare utvärderades också tid till behandlingssvar och återfall. Behandlingsalternativen visade signifikant skillnad ( $p < 0,012$ ) i den tid det tog innan svar på behandling observerades. Hälften av patienterna estimerades ha svarat på behandling efter 26 veckor i klormetin PG-gel gruppen (95 % KI: 20,7–35,1). I kontrollgruppen hade hälften svarat på behandling efter 42 veckor (95 % KI: 29,1–53,0) (figur 2). Tid från behandlingssvar till försämring (bedömning enligt CAILS) skattades för patienter som uppvisat CR eller PR. I båda behandlingsgrupperna bibehöll >80 procent av de patienter som svarat på behandlingen någon form av behandlingseffekt vid studiens slut. Behandlingssvar utvärderas hos 76 patienter behandlade med klormetin PG-gel och hos 62 patienter i kontrollgruppen. Ungefär 10 procent av patienterna uppvisade tecken på sjukdomsprogress (≥ 25 % ökning av hudengagemang enligt CAILS) efter 52 veckor. Behandlingsgrupper uppvisade ingen statistisk skillnad gällande andel patienter i progress.

<sup>13</sup> Intention-to-treat, analys innefattar patientgrupp enligt ursprunglig randomisering

<sup>14</sup> Behandlingssvar omfattar både CR och PR

Figur 2. Andel (%) som uppnår ett behandlingssvar (bedömning enligt CAILS) efter en viss behandlingstid (veckor) [23].



### 1.4.2 Subgruppsanalyser baserade på Studie 201

På TLV:s begäran har företaget även utfört två subgruppsanalyser, baserade på studie 201. Dessa subgruppsanalyser, för patienter som randomiserats till behandling med klormetin gel, har genomförts för att undersöka om effekten för patienter som tidigare erhållit ljusterapi skiljer sig från den effekt som uppnås med andra tidigare erhållna behandlingar. Behandlingsrespons i huden utvärderades med bedömningsmodellen CAILS som primärt utfallsmått. Effektmåtten utgörs av CR, mycket bra partiellt behandlingssvar (VGPR, very good partial response) och PR.

#### **Behandlingssvar (CAILS) efter tidigare ljusbehandling respektive annan behandling**

[-----  
 -----  
 -----].

[-----  
 -----]

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



[-----]  
-----]  
[-----]  
-----]  
-----]

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

### **Biverkningar**

Övergripande säkerhetsprofil för kutan behandling med klormetin baseras på data från 128 patienter behandlade med Ledaga (PG-gel, 0,02%), och 127 patienter behandlade med klormetin salva (0,02%) [23]. 65 procent av patienterna exponerades i mer än 48 veckor och behandlingens duration var i median 51,7 veckor. Biverkningar (oavsett grad) rapporterades av totalt 84,4 procent av patienter som behandlades med klormetin PG-gel och av 90,6 procent av patienter i kontrollgruppen. Andelen patienter som avslutade behandlingen i förtid med anledning av behandlingsrelaterad toxicitet eller biverkningar var 20,3 procent för de som erhöll klormetin PG-gel respektive 17,3 procent för kontrollgruppen.

De vanligaste biverkningarna orsakade av topikal behandling med klormetin var hudirritation, rodnad, utslag, nässelfeber, smärta och brännande känsla i hud. Vid mildare biverkningar på hud tilläts minskad behandlingsfrekvens eller korta behandlingsuppehåll. För 34,4 procent av patienter behandlade med klormetin PG-gel rapporterades minst ett behandlingsuppehåll under studien. Motsvarande siffra i kontrollgruppen behandlade med salvan var 19,7 procent, och skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant ( $p=0,013$ ).

### **1.4.3 Real-world data (RWD)**

#### *ATU kohort - Frankrike*

I Frankrike utfärdades ett temporärt tillstånd för användning (Temporary Authorisation for Use, ATU) för Ledaga mellan år 2014-2019 [26]. Från år 2016 tilläts förskrivning av produkten oberoende av patientens sjukdomsstadium (ATU kohorten,  $n=[-----]$ ).

Patienter som ingick i ATU kohorten hade tidigare erhållit behandling i form av kortikosteroider ( $[---]$  procent) och/eller ljusbehandling ( $[---]$  procent). Behandling med klormetin PG-gel tilläts i kombination med annan behandling (t.ex. kortikosteroider, bexaroten och metotrexat) och förekom hos  $[---]$  procent av patienterna. I snitt applicerade patienter klormetin PG-gel  $[---]$  gånger i veckan.

### *PROVe studien - USA*

Effekt, säkerhet, och påverkan på livskvalitet i samband med klormetin PG-gelbehandling har studerats i en 2-årig observationsstudie (n=298) [27]. Majoriteten av patienterna i studien hade ett tidigt stadium av sjukdomen och 84 procent hade tidigare erhållit någon form av SDT. En majoritet av patienterna applicerade gelen på påverkade hudområden dagligen och fullföljde behandling i mer än 12 månader (79 %). Biverkningar rapporterades hos 44,6 procent av patienterna.

Klormetin PG-gelbehandling kombinerades med annan behandling hos 48 procent av patienterna, varav topikala kortikosteroider (24 %), ljusbehandling (12 %) eller bexaroten (10 %) var det vanligast förekommande. Bästa behandlingssvar sågs efter 18 månader, då 66,7 procent uppgav  $\geq$  50 procent minskning i baslinjevärde av påverkad kroppsytta. Omfattning av behandlingssvar korrelerade med patienternas skattning av livskvalitet enligt Skindex-29.

### **Retrospektiva observationsstudier**

#### *Israel*

Effekt och säkerhet av behandling med klormetin PG-gel och studerades hos 66 patienter med MF i tidigt stadium (IA/B-IIA) [28]. Klormetin PG-gel erhöles främst som monoterapi (73 %). Resterande patienter behandlades med klormetin PG-gel i kombination med topikala kortikosteroider (20 %) eller systemisk behandling (7 %).

Medellängd för behandling var 342 dagar, men behandlingens längden varierade från 7 till 1096 dagar. Behandlingssvar avseende tillbakagång av hudförändringarna med minst 50 procent, i jämförelse med baslinjevärde, observerades hos 52 procent (34/66) av patienterna. Av de patienter som behandlats i minst 12 månader uppvisade 75 procent ett behandlingssvar. Två patienter uppnådde komplett tillbakagång av hudlesioner och den kliniska nyttan av behandlingen beskrivs därför som måttlig i studien. Biverkningar på hud och subkutan vävnad observerades hos 32 patienter. Som ett resultat av biverkningar avslutades 13 patienter behandlingen i förtid.

#### *Tyskland*

Observationsstudien inkluderar 18 patienter med MF-CTCL med begränsad hudpåverkan som erhållit behandling med klormetin PG-gel [29]. Majoriteten av dessa patienter (83 %) hade fått 2–5 tidigare behandlingslinjer som även inkluderade systemisk behandling. 61 procent av patienterna applicerade klormetin PG-gel på drabbade hudområden 3–4 gånger i veckan. Biverkningar på hud och subkutan vävnad observerades hos sju av patienterna. Vid hudreaktioner avbröts behandling temporärt och kortikosteroider användes för att lindra hudreaktioner. Hos 37,5 procent av patienterna (6/16) observerades en fullständig tillbakagång av hudförändringarna och 25 procent uppvisade ett partiellt svar.

### **TLV:s diskussion**

Hudlymfom är en ovanlig och heterogen sjukdomsgrupp vilket begränsar möjligheterna till att utföra större randomiserade kontrollerade studier. Behandlingsrekommendationerna bygger i huvudsak på beprövad erfarenhet och internationella riktlinjer. Den pivotala fas-II studien som utvärderat effekt och säkerhet av klormetin gel är en av de större studierna som hittills gjorts inom området CTCL. TLV anser, med stöd av TLV:s kliniska expert, att studie 201 är representativ för den patientpopulation med MF-CTCL som subventionsansökan avser. Behandlingsprincipen med senapsgas är känd och beprövad och klormetin gel har en påvisad effekt vid behandling av hudlesioner vid MF. Den kliniska nyttan av behandlingen med klormetin PG-gel skrivs dock som måttlig i en av de retrospektiva observationsstudierna.

Företaget har ansökt om begränsad subvention för Ledaga avseende behandling av MF-CTCL hos vuxna patienter som tidigare erhållit behandling med mjukgörande kräm, topikala kortikosteroider eller ljusbehandling. För att förtydliga att Ledaga kommer in som behandling i andra linjen, då systemisk behandling som bexaroten utgör relevant jämförelsealternativ, an-

ser TLV att Ledaga ska begränsas till användning efter ljusbehandling. I Sverige är traditionen att ge ljusbehandling stark och mjukgörande kräm och steroidkrämer är en grundbehandling. TLV:s kliniska expert uttrycker att det vid MF finns ett stort behov av nya behandlingar och Ledaga uppfattas som ett värdefullt möjligt andrahandsalternativ efter ljusbehandling. Subgruppsanalyser indikerar inte att effekten för Ledaga skulle vara sämre hos patienter som tidigare erhållit ljusbehandling.

Ledaga är godkänt för behandling av MF-CTCL hos vuxna, oavsett sjukdomsstadium. Studiedata för patienter med avancerad sjukdom finns dock inte tillgängligt. TLV expert uppfattar att Ledaga framförallt kommer att vara aktuellt för patienter i tidigt sjukdomsstadium men även vid mer utbredd hudsjukdom om förändringarna är tunna.

För bedömning av behandlingseffekt vid avancerade sjukdomsstadium, samt påverkan på livskvalitet oavsett sjukdomsstadium, finns enbart observationsstudier att tillgå [26, 27]. I observationsstudierna var merparten av patienterna som behandlades med klormetin gel i sjukdomsstadium IA/B-IIA. Observationsstudier visar att behandlingsfrekvens och den dagliga dosen varierar i klinisk verksamhet. Vidare visar observationsstudier att behandling med klormetin gel ofta kombineras med annan behandling. Följaktligen är RWD svårtolkad avseende vilken effekt som uppnås av behandling med klormetin gel i monoterapi.

Andelen observerade biverkningar var färre i RWD-studier i jämförelse med fas-II studien, vilket antas vara ett resultat av annan appliceringsfrekvens och att behandlingen ges i kombination med steroidkrämer. TLV:s klinisk expert har uttryckt att andelen observerade biverkningar i fas-II studien är av betydande karaktär och kan påverka valet av behandling.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, med stöd av klinisk expert, att studie 201 är representativ för den patientpopulation med MF-CTCL som subventionsansökan avser. Behandlingsprincipen med kvävesenapsgas är känd och beprövad och studie 201 visar att klormetin gel är minst lika effektiv som klormetin salva. TLV bedömer att det finns rational för att behandling med Ledaga förbättrar hudlesioner hos patienter med MF-CTCL. Subgruppsanalyser indikerar inte att effekten skulle vara sämre hos patienter som tidigare erhållit ljusbehandling.

TLV bedömer, med stöd av TLV:s anlitade expert, att Ledaga framförallt kommer att vara aktuellt för patienter i tidigt sjukdomsstadium men även, i viss mån, för behandling av hudlymfom hos patienter med mer utbredd sjukdom i stadium IIB och senare.

#### 1.4.4 Naiv indirekt jämförelse

I avsaknad av både direkt och indirekt jämförande studier mellan klormetin gel och bexaroten har företaget valt att använda sig av en naiv indirekt jämförelse. Denna omfattar Studie 201 och studien Duvic et al [30].

Duvic et al. är en öppen fas II och III-studie från 2001 som utvärderar effekt och säkerhet för behandling med bexaroten hos 58 vuxna patienter med refraktär eller ihållande CTCL i tidigt sjukdomsstadium (IA-IIA). Effekten utvärderas genom behandling av två randomiserade doser på 6,5 mg/m<sup>2</sup> bexaroten per dag (crossover till en högre dos vid progression) jämfört med 650 mg/m<sup>2</sup> bexaroten per dag. Doseringen på 650 mg/m<sup>2</sup> justerades efter hand ner till 300 mg/m<sup>2</sup> bexaroten per dag vilket bedömdes som den mest optimala startdosen. Totalt 28 patienter behandlades med 300 mg/m<sup>2</sup> bexaroten per dag. Patienter som inkluderades i studien var antingen refraktära mot, eller tolererade inte, tidigare behandling eller hade nått en responsplåtå på minst sex månader under minst två pågående tidigare behandlingar.

För baslinjekarakteristika för Duvic et al, se tabell 6.

Tabell 6 Baslinjekarakteristika [30].

Characteristic	Initial Assigned Dose, mg/m <sup>2</sup> per Day			All Patients (N = 58)
	6.5 (n = 15)	300 (n = 28)	>300 (n = 15)	
Age, y				
<30	0	4	0	2
30-49	13	25	13	19
50-69	47	39	67	48
≥70	40	32	20	31
Median (range)	66 (39-80)	62 (24-88)	64 (39-73)	64 (24-88)
Sex				
Male	67	64	80	69
Female	33	36	20	31
Race				
White	80	82	93	85
Black	20	11	0	10
Other	0	7	7	5
Stage of CTCL				
IA	40	14	47	29
IB	47	75	40	59
IIA	7	11	13	10
IIB†	7	0	0	2
Time since first histology diagnosis, mo				
Median (range)	75 (5-206)	85 (0-588)	84 (13-314)	79 (0-588)
Time since first clinical manifestation, mo				
Median (range)	134 (60-316)	120 (24-588)	156 (29-706)	126 (24-706)
BSA involvement, %: patch				
0.0-1.0	27	25	33	28
1.6-7.4	33	14	27	22
8.0-20.0	27	25	27	26
30.0-100.0	13	36	13	24
Minimum/25%/median/75%/maximum	0/1/5/16/70	0/3/10/40/75	0/0/6/15/61	0/1/8/20/75
BSA involvement, %: plaque				
0.0-2.5	13	25	40	26
2.6-10.0	40	29	20	30
10.9-23.0	27	14	27	21
25.0-100.0	20	32	13	24
Minimum/25%/median/75%/maximum	0/4/10/20/60	0/3/10/28/65	0/1/5/16/100	0/3/10/23/100

\*CTCL indicates cutaneous T-cell lymphoma; BSA, body surface area. Unless otherwise indicated, all data represent percentage based on number of patients in each treatment group.

†One patient with stage IIB was enrolled as a protocol deviation.

Primära effektvariabler var tumörens svar på behandling, bedömd enligt PGA (Physician's Global Assessment of Clinical Condition) och CAILS. Sekundära utfallsmått inkluderade bland annat påverkad kroppsytta, tid till behandlingssvar, varaktighet av sjukdomskontroll och tid till progression.

Patienterna i studien erhöll behandling i minst sexton veckor. Cirka nitton procent (11 av 58 patienter) behandlades i 40 veckor eller längre. En kortare behandlingsduration var framför allt kopplad till patienter som valde att avbryta på grund av biverkningar.

För en sammanställning av behandlingssvar från naiv indirekt jämförelse, se tabell 7.

Tabell 7 Naiv indirekt jämförelse – Studie 201 och Duvic et al 2001

	Studie 201 [23] ITT population (n=103)	Duvic et al [30] Startdos: 300 mg/m <sup>2</sup> per dag (n=28)
<b>Effektmått</b>		
<b>CR</b>	Inga tecken på sjukdom; 100 % förbättring från baslinjevärde (värde på 0), bekräftat vid nästa uppföljning $\geq$ 28 dagar senare.	PGA: fullständig avsaknad av klinisk sjukdomsaktivitet eller CAILS: värde på 0, inga tecken på sjukdom
<b>PR</b>	Partiell men ofullständig eliminering av sjukdomen (bevis på sjukdom kvarstår); $\geq$ 50 % förbättring från baslinjevärde, bekräftat vid nästa uppföljning $\geq$ 28 dagar senare.	PGA: minst 50 % förbättring, ihållande över två studiebesök med minst fyra veckors mellanrum eller CAILS: 1) CAILS-värde på 0,5 eller lägre utan nya kliniskt onormala lymfkörtlar, 2) mindre än 25 % progression av kliniskt onormala lymfkörtlar, 3) inga nya kutana tumörer och 4) inga nya patologiskt positiva lymfkörtlar eller visceral sjukdom i ett område som tidigare dokumenterats vara negativt.
<b>Tid för slutpunktsinsamling</b>	Var 4:e vecka de första 6 månaderna och sedan varannan månad (månad 8, 10 och 12).	Vecka 2, vecka 4, och var 4:e vecka därefter.
<b>Behandlingsduration</b>	12 månader	16 veckor eller längre
<b>Resultat</b>		
Behandlingssvar (CR+PR)	76 (58.5%)	15 (54%)
CR	18 (13.8%)	2 (7%)
PR	58 (44.6)	13 (46%)*

\*Siffran är baserad på företagets beräkning och anges inte i studien.

CAILS: Composite Assessment of Index Lesion Severity; CR: Complete Response;

ITT: intention-to-treat; PR: Partial Response.

### TLV:s diskussion

Effekten för klormetin gel, i förhållande till andra behandlingsalternativ, är svårbedömd eftersom fas II-studien utvärderar beredningsformen propylenglykolgel och kontrollarmen utgörs av klormetin salva. Klormetin gel jämförs därmed inte mot någon standardbehandling som finns tillgängligt i Sverige.

Det saknas direkt jämförande studier mellan klormetin gel och bexaroten. Studier (201 och Duvic et al) som inkluderas i företagets naiva indirekta jämförelse har en relevant patientpopulation för det som denna subventionsansökan avser och baslinjekarakteristika är relativt samstämmig avseende ålder, fördelning av män/kvinnor, sjukdomsstadium och tidigare erhållna behandlingar. Patienter i Duvic et al har dock haft sin diagnos under längre tid (ca 7 år i median för gruppen som erhöll en startdos på 300 mg/m<sup>2</sup> per dag) och studien inkluderar, förutom CAILS, även PGA vilket är ett mer subjektivt mått för bedömning av behandlingssvar. Detta kan medföra skillnader mellan studierna vid bedömning av effekt för respektive läkemedel vilket, i sin tur, ökar osäkerheterna vid bedömning av relativ effekt för Ledaga i förhållande

till bexaroten. Naiva indirekta jämförelser är i regel förenade med stora osäkerheter vilket förstärks av patientgruppens heterogenitet och att antal inkluderade patienter i studierna är få.

Företaget anför att Ledaga och jämförelsealternativet har likvärdig effekt. Andel patienter som uppnådde ett komplett respektive partiellt svar, i respektive studie, visar på jämförbara nivåer. Baserat på nuvarande underlag från företaget kan TLV därmed inte konstatera någon skillnad i behandlingseffekt mellan klormetin gel och bexaroten. Det är dock inte möjligt att dra slutsatser om hur länge Ledagas effekt varar i förhållande till jämförelsealternativet.

**TLV:s bedömning:**

Ledagas effekt i förhållande till andra relevanta behandlingsalternativ är svårvärderad. Utifrån naiv indirekt jämförelse bedömer TLV att ingen skillnad i behandlingseffekt kan konstateras mellan klormetin gel och bexaroten vid behandling av vuxna patienter med MF-CTCL. Denna typ av jämförelse är dock förenad med stora osäkerheter.

## 2 Hälsoekonomi

För att visa att kostnaderna för behandling med Ledaga är rimliga i förhållande till nyttan har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse mellan Ledaga och bland annat Targretin (bexaroten).

Doseringen av Ledaga, 2,21 mg dag, är beräknad på den genomsnittliga dosen i den kliniska studien 201. Kostnaden per månad utifrån ansökt AUP är med denna dosering 17 800 kronor per månad.

Den rekommenderade dosen för Targretin är 600 mg per dag när patienten har en kroppsytta om 1,88-2,12 m<sup>2</sup>, vilket leder till en månadskostnad om 27 400 kronor vid fastställt AUP.

Därutöver inkluderar företaget i kostnadskalkylen testkostnader för Targretin som patienten behöver genomgå enligt produktresumén för Targretin. Inga sådana testkostnader belastar Ledaga i företagens beräkning.

	Första månaden	Följande månader
Fastevärde på blodfetter	3	1
Leverfunktion	5	1
Sköldkörtelfunktion	1	1
Vita blodkroppar	5	1
Haemoglobin	5	1

Med kostnaden 393 kronor per test och genom att därutöver inkludera kostnad för samtidig medicinering med atorvastatin och levotyroxin, blir vårdresurskostnaden utöver läkemedel för Targretin 8 600 kronor den första månaden och 2 200 kronor per månad följande månader. Dessutom inkluderas i beräkningen betydligt högre kostnader för biverkningar vid behandling med Targretin än med Ledaga, 3 400 kronor mot 380 kronor.

**TLV:s bedömning:** Läkemedelskostnaden är lägre vid behandling med Ledaga än med Targretin. Det är osäkert om omfattningen av de vårdresurskostnader som tillkommer är så mycket större för Targretin än för Ledaga som företaget beräknar. Att den totala kostnaden är lägre vid behandling med Ledaga än med Targretin råder det dock liten osäkerhet om.

## 3 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien har publicerat en utvärdering som rekommenderar Ledaga för behandling av vuxna i tidigt stadium (IA, IB och IIA) av MF-CTCL. NICE lyfter osäkerheter kring daglig dosering för Ledaga och brist på data som säkerställer behandlingens effekt i förhållande till andra behandlingsalternativ. Lämplig datakälla att använda för effekten av ljusbehandling diskuteras också. NICE menar dock att klometin gel, trots dessa osäkerheter, har en dokumenterad effekt för behandling av hudlymfom. Användning anses troligtvis innebära mest nytta för patienter med begränsade hudsymtom eller för vilka helkroppsbehandling med fototerapi inte är lämpligt. Sammantaget anser NICE att klometin gel utgör ett kostnadseffektivt alternativ för topikal behandling av vuxna patienter med MF-CTCL i tidiga sjukdomsstadium [31].

SMC, den skotska HTA-myndigheten, har beslutat att rekommendera Ledaga för behandling av vuxna patienter med MF-CTCL, oavsett sjukdomsstadium. SMC framhäver att det finns ett stort ouppfyllt behov av en effektiv och användarvänlig topikal terapi för dessa patienter. Studiedata visar att klormetin gel har en symtomlindrande effekt vilket, enligt SMC, kan bidra till att förbättra patienternas livskvalitet. Myndigheten anser att behandling med klometin gel även skulle kunna fördröja behovet av, mer toxiska, systemiska behandlingar och ha en mindre inverkan på patienter och sjukvårdspersonal då administrering kan ske i hemmet [32].

Expertkommittén (pERC) för the Canadian Journal of Health Technologies (CADTH) har utfärdad en rekommendation att Ledaga inte ska subventioneras för topikal behandling av stadium IA och IB av MF-CTCL hos vuxna patienter som tidigare har erhållit SDT-behandling. Beslutet grundar sig främst på en limiterad tillgång på studier som utvärderar effekt och säkerhet för Ledaga jämfört med någon av nuvarande standardbehandlingar i Kanada för tidiga stadium av MF-CTCL (som t.ex. ljusbehandling, topikala retinoider och tokpikala kortikosteroider). Studie 201 visar att klormetin gel är non-inferior med klormetin salva, en produkt som inte längre används i Kanada. På grund av bristen på data över hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) landade pERC i slutsatsen att osäkerheterna kring behandlingens kostnads- och nytto-balans är för stora [33].

Legemiddelverket i Norge bedömer att det finns rational för att behandling med Ledaga förbättrar hudsymtom hos patienter med MF-CTCL och framhåller att behandlingsprincipen med senapsgas är känd och välbeprövad av kliniker. Myndigheten anser att Ledaga främst kommer att vara aktuell för patienter i tidigt sjukdomsstadium men även för vissa med utbredd sjukdom i stadium IIB och senare. Utvärderingen rapporten anger att det finns brister i dokumentationen då studie 201 inte lämpar sig för att bedöma effekt av klormetin i jämförelse med andra behandlingsalternativ. Osäkerheter finns även kring daglig dosering och behandlingstid vilket avsevärt kan påverka läkemedelskostnaderna. Legemiddelverket framhåller dock att Ledaga utgör ett värdefullt symtomlindrande behandlingsalternativ till en patientgrupp där behovet av fler terapimöjligheter är stort. Ledaga innebär även en fördel gentemot en del andra behandlingsalternativ då det kan appliceras i hemmet och inte kräver någon resa till sjukhus [34].

### **3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder**

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bland annat pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

I tabell 8 anges uppgifter som företaget har lämnat in avseende subventionsstatus och pris i andra länder för Ledaga.



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

## **4 Budgetpåverkan**

---

Företaget uppskattar att [-----] patienter kommer att behandlas med Ledaga efter fem år. Detta motsvarar en försäljning på [-----] miljoner kronor enligt företaget.

## **5 Regler och praxis**

---

### **5.1 Den etiska plattformen**

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

## 5.2 Författningstext

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 5.3 Praxis

Nedan följer exempel på ärenden där TLV har bedömt att jämförelsealternativet bör utgöras av ett läkemedel som anses kostnadseffektivt men där det finns mindre kostsamma behandlingar i samma linje.

I oktober 2021 beslutade TLV att Ponvory (dnr 1575/2021) ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av vuxna patienter med skovvis förloppande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bildiagnostik. TLV bedömde att Ponvory är ett behandlingsalternativ för patienter med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och att Aubagio därmed utgjorde det mest relevanta jämförelsealternativet. Första linjens behandling för dessa patienter utgjordes då av betainterferoner, Copaxone, Tecfidera och Aubagio. TLV ansåg att samtliga av dessa läkemedel utgjorde kliniskt relevanta behandlingsalternativ till den aktuella patientgruppen. TLV fann dock inte skäl att frångå tidigare bedömning (dnr 4048/2015) att Aubagio utgör ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ och därmed det mest relevanta jämförelsealternativet till Ponvory.

I mars 2022 beslutade TLV att Bramitob (dnr 3684/2021) ska ingå i läkemedelsförmånerna. Bramitob är avsett för behandling av kronisk lunginfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 år med cystisk fibros. Behandlingsekommendationer anger växelvis långtidsanvändning av olika inhalationsantibiotikum. TLV ansåg, i enlighet med företaget, att relevant jämförelsealternativ utgjordes av ett inhalationsantibiotikum med samma aktiva substans, det vill säga Tobi och Tobi Podhaler. Läkemedelskostnaden för Tobi är lägre än den för Tobi Podhaler. TLV fann inte skäl att frångå tidigare bedömning (dnr 2382/2011) att Tobi Podhaler utgör ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ och därmed utgör relevant jämförelsealternativ till Bramitob. För patienter som inte tolererar pulverbehandling så som Tobi Podhaler ansågs Tobi vara relevant jämförelsealternativ.

Inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget har TLV tidigare utvärderat Poteligeo (dnr 990/2020). Poteligeo är avsett för behandling av vuxna patienter med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som har fått minst en tidigare systemisk behandling.

I den hälsoekonomiska analysen utgick TLV från att hälften av patienterna erhöll bexaroten och hälften metotrexat. Ytterligare scenarioanalyser genomfördes även för att undersöka hur uppskattad kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår påverkades av olika fördelning av metotrexat, bexaroten och interferon- $\alpha$ . Jämförelsealternativet inkluderade därmed produkter som ansågs kostnadseffektiva även då det finns mindre kostsamma behandlingar i samma linje.

## 6 Sammanvägning

Kutant T-cellslymfom (CTCL) är en sällsynt och heterogen sjukdomsgrupp med ursprung i huden. Mycosis fungoides (MF) utgör den vanligaste typen av CTCL. MF är ofta en mycket symtomgivande sjukdom med hudpåverkan som kan orsaka klåda, sprickbildning och fjällning. Följaktligen kan sjukdomen ha omfattande inverkan på livskvalitet. Livslängden påverkas framför allt vid mer avancerade stadier av MF som innefattar tumörceller i blod och metastaser. Senare stadier av sjukdomen är också förenade med nedsatt immunförsvar och ökad risk för infektioner. Tidigt sjukdomsstadium, då symptom främst består av eksem- eller psoriasisliknande hudutslag (patches och/eller plack), leder i allmänhet inte till en förkortad livslängd.

Tillståndet bedöms kunna variera i svårighetsgrad. Vid bedömning av sjukdomen som helhet där tidiga och sena sjukdomsstadier ingår bedöms svårighetsgraden vara hög. Det baseras på

att sjukdomen är kronisk och att det finns risk för sjukdomsprogress till ett avancerat sjukdomsstadium där det saknas bra behandlingsalternativ och mortalitetsrisken är högre.

Behandling delas vanligen in i Skin Directed Therapy (SDT) och systemisk behandling och val av behandling grundas framför allt på sjukdomsstadium. Ordningsföljden mellan behandlingar varierar och anpassas efter den enskilda patienten. Behandlingsalternativen kan också återkomma i senare behandlingslinjer. MF betraktas i de flesta fall som en kronisk sjukdom där det saknas bot. Mål med behandling är främst sjukdomskontroll, lindring av symtom och att förbättra livskvalitet.

Ledaga (klormetin) är en gel avsedd för topikal behandling av MF-CTCL hos vuxna patienter, oavsett sjukdomsstadium. Ledaga är ett hybridläkemedel då gelen innehåller samma aktiva substans som referensläkemedlet Caryolysine.

Företaget har ansökt om begränsad subvention för Ledaga avseende behandling av MF-CTCL hos vuxna patienter som tidigare erhållit behandling med mjukgörande kräm, topikala kortikosteroider eller ljusbehandling. I Sverige är traditionen att ge ljusbehandling stark och mjukgörande kräm och steroidkrämer är en grundbehandling. TLV:s kliniska expert uttrycker att det vid MF finns ett stort behov av nya behandlingar och Ledaga uppfattas som ett värdefullt möjligt andrahandsalternativ efter ljusbehandling. För att förtydliga att Ledaga kommer in som behandling i andra linjen, då systemisk behandling som bexaroten utgör relevant jämförelsealternativ, anser TLV att Ledaga ska begränsas till användning efter ljusbehandling.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Ledaga, som andra linjens behandling av MF-CTCL hos vuxna patienter, är Targretin (bexaroten).

Fas II-studien 201, vars studiepopulation utgörs av vuxna med MF-CTCL i tidiga stadium, visar att klormetin gel är minst lika effektiv som aktiv kontroll, en salva innehållande klormetin. Effekt uppmättes som fullständig eller delvis tillbakagång av hudförändringar. Studiedata för patienter med avancerad sjukdom finns inte tillgängligt. Subgruppsanalyser indikerar inte att effekten för Ledaga skulle vara sämre hos patienter som tidigare erhållit ljusbehandling.

I avsaknad av både direkt och indirekt jämförande studier mellan klormetin gel och bexaroten har företaget valt att använda sig av en naiv indirekt jämförelse. Denna typ av jämförelse är i regel förenat med stora osäkerheter, inte minst på grund av patientgruppens heterogenitet och att antal inkluderade patienter i studierna är få. Andel patienter, i de inkluderade studierna, som uppnådde ett koplett eller partiellt behandlingsvar visar på jämförbara nivåer. Utifrån denna naiva indirekta jämförelse, kan TLV därmed inte konstatera någon skillnad i behandlingseffekt mellan klormetin gel och bexaroten. Det är dock inte möjligt att dra slutsatser om hur länge Ledagas effekt varar i förhållande till jämförelsealternativet.

Daglig förbrukning av klormetin gel kan variera. I studie 201 estimerades den genomsnittliga dagliga förbrukningen till 2,21 gram för hela studiepopulationen (genomsnittlig daglig dos vid stadium IA uppskattades till 1,31 gram och vid stadium IB/IIA 3,46 gram). Vid den estimerade genomsnittliga dagliga förbrukningen av Ledaga från studie 201 uppgår läkemedelskostnaden till 17 800 kr per månad. Läkemedelskostnaden för Targretin vid rekommenderad dos är 27 400 kr per månad. Kostnaden för Ledaga är därmed lägre än den för Targretin.

Sammantaget bedömer TLV att Ledaga uppfyller villkoren i 15 § förmånslagen till det ansökta priset och med begränsning enligt följande: subventioneras endast för topikal behandling av kutant T-cellslymfom av mycosis fungoides-typ (CTCL av MF-typ) hos vuxna patienter för vilka ljusbehandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

## 7 Referenser

---

- [1] 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.
- [2] RCC i samverkan, "Nationellt vårdprogram, Hudlymfom", version 2,2, Feb 2022.
- [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] 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.
- [5] K. Molloy, C. Jonak, A. J. F. Woei, E. Guenova, A. M. Busschots, A. Bervoets, *et al.*, "Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sezary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIFI) study," *Br J Dermatol*, vol. 182, pp. 770-779, Mar 2020.
- [6] K. Fujii, "New Therapies and Immunological Findings in Cutaneous T-Cell Lymphoma," *Front Oncol*, vol. 8, p. 198, 2018.
- [7] F. Trautinger, J. Eder, C. Assaf, M. Bagot, A. Cozzio, R. Dummer, *et al.*, "European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017," *Eur J Cancer*, vol. 77, pp. 57-74, May 2017.
- [8] 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.
- [9] FASS. (Feb 11). Ledaga. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20150530000019>
- [10] EMA, "Ledaga: EPAR - Product Information " 2017.
- [11] EMA, "Ledaga: European Public Assessment Report (EPAR) ", EMA/CHMP/13156/2017, 2017. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ledaga-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ledaga-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [12] EMA, "Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Ledaga (chlormethine) for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma," Available: [www.ema.europa.eu2017](http://www.ema.europa.eu2017).
- [13] EMA, "EU/3/12/963: Public summary of opinion on orphan designation Chlormethine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma," [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) EMA/COMP/60984/2012 Rev. 2, 2012.
- [14] FASS. Ledaga, Indikation. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20150530000019#indication>
- [15] K. Liner, C. Brown, and L. Y. McGirt, "Clinical potential of mechlorethamine gel for the topical treatment of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma: a review on current efficacy and safety data," *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, pp. 241-254, 2018.
- [16] FASS. Ledaga, Dosering. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20150530000019#dosage>
- [17] 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.
- [18] R. Willemze, M. Dreyling, and E. G. W. Group, "Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, vol. 21 Suppl 5, pp. v177-80, May 2010.

- [19] D. Gilson, S. J. Whittaker, F. J. Child, J. J. Scarisbrick, T. M. Illidge, E. J. Parry, *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, pp. 496-526, Mar 2019.
- [20] D. Denis, N. Beneton, K. Laribi, and H. Maillard, "Management of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma (MF-CTCL): focus on chlormethine gel," *Cancer Manag Res*, vol. 11, pp. 2241-2251, 2019.
- [21] J. J. Scarisbrick, E. Hodak, M. Bagot, R. Stranzenbach, R. Stadler, P. L. Ortiz-Romero, *et al.*, "Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force," *Eur J Cancer*, vol. 93, pp. 47-56, Apr 2018.
- [22] 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.
- [23] Lessin, S. *et al.* "Topical Chemotherapy in Cutaneous T-cell Lymphoma: Positive Results of a Randomized, Controlled, Multi-center Trial Testing the Efficacy and Safety of a Novel 0.02% Mechlorethamine Gel in Mycosis Fungoides." *JAMA Dermatol*, vol. 149, pp. 25-32, Jan 2013.
- [24] E. A. Olsen, S. Whittaker, Y. H. Kim, M. Duvic, H. M. Prince, S. R. Lessin, *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," *J Clin Oncol*, vol. 29, pp. 2598-607, Jun 20 2011.
- [25] M. D. Youn H. Kim , Joan Guitart , Stuart Lessin, "Efficacy and safety of mechlorethamine (MCH) 0.04% gel in mycosis fungoides (MF) after treatment with topical MCH 0.02%." presented at the Journal of Clinical Oncology, 2014.
- [26] B.-B. M. Bagot M, Grange F, *et al*, "Use of chlormethine (CL) gel in tretament of mycosis fungoides (MF) from the French Early Access Program " presented at the EADV, 2019.
- [27] E. J. Kim, L. Geskin, J. Guitart, C. Querfeld, M. Girardi, A. Musiek, *et al.*, "Real-world experience with mechlorethamine gel in patients with mycosis fungoides-cutaneous lymphoma: Preliminary findings from a prospective observational study," *J Am Acad Dermatol*, vol. 83, pp. 928-930, Sep 2020.
- [28] A.-L. I. Prag Naveh H, Zidan O, Hodak E, "Y-01 Real-life experience with chlormethine gel: moving beyond clinical trial data," presented at the 4TH world congress of cutaneous lymphomas, Barcelona, 2020.
- [29] Wehkamp, U. *et al.* "Management of chlormethine gel treatment in two German skin lymphoma centers." *J Ger Soc Dermatol*. May 4 2021, doi: 10.1111/ddg.14462.
- [30] M. Duvic *et al.* "Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma", *Arch Dermatol*, vol. 137, pp. 581-93, May 2001.
- [31] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "Chlormethine gel for treating mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma", Published: Aug 2021, Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA720/chapter/1-Recommendations>
- [32] The Scottish Medicines Consortium (SMC), "Chlormethine hydrochloride 160 micrograms/g gel (Ledaga®), Published: Apr 2021, Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5936/chlormethine-hydrochloride-ledaga-final-april-2021docx-for-website.pdf>
- [33] The Canadian Journal of Health Technologies (CADTH) Reimbursement Recommendation, "Chlormethine Gel (Ledaga), vol. 1, issue 12, Dec 2021.
- [34] Statens legemiddelverk, Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten, "Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter", Mar 2021 , Available: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/M>

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.