

# Medicinrådets vurdering vedrørende chlormethin-gel til topikal behandling af kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	28. september 2022
-------------------------	--------------------

<b>Dokumentnummer</b>	151705
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>7</b>
3.1	Mycosis fungoides (MF) .....	7
3.1.1	Hudsymptomer ved MF .....	8
3.1.2	Patientantal.....	9
3.2	Chlormethin-gel .....	9
3.3	Nuværende behandling .....	10
3.3.1	Behandling af patches og plaques i huden .....	10
3.3.2	Efterfølgende behandling .....	11
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>12</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	12
5.1.1	Litteratur .....	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	14
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	16
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	16
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	19
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	20
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>21</b>
6.1	Behandlingsvarighed og dosering.....	21
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>21</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>22</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>24</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>26</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>27</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	27



# 1. Medicinrådets konklusion

## Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af chlormethin-gel til topikal behandling af voksne patienter med kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides i tidlige stadier (I-IIA), som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling, ikke kan kategoriseres. Dette gælder både i sammenligning med PUVA, UVB og kortikosteroider.

Baseret på en naiv sammenstilling af data og fagudvalgets kliniske erfaring vurderer Medicinrådet, at effekten af PUVA og chlormethin formentlig er ligeværdig i forhold til at inducere et respons, mens det forventeligt vil være muligt at opretholde et respons over længere tid med chlormethin, end hvad fagudvalget vurderer er muligt med PUVA. Dette skyldes primært, at chlormethinbehandling kan fortsættes som vedligeholdelsesbehandling eller gives som gentagne behandlinger uden øvre grænse, hvis der er god effekt.

Medicinrådet vurderer, at chlormethin-gel har en bedre sikkerhedsprofil end PUVA, hvad angår langtidsbivirkninger. Chlormethin kan medføre lokale hudreaktioner, mens PUVA har en velkendt carcinogen effekt, og behandlingen har derfor begrænsninger.

Der er ikke fremsendt data for en sammenligning med UVB og kortikosteroider.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af chlormethin-gel specifikt til topikal behandling til voksne patienter med kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides i stadie IIB-IV eller voksne patienter (uafhængigt af stadie) med patches eller plaques i hoved-/hals regionen eller på kønsdelene, som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling, ikke kan kategoriseres. Dette gælder både i sammenligning med PUVA, UVB og kortikosteroider.

Medicinrådet vurderer, ud fra fagudvalgets kliniske erfaring, at effekten af chlormethin-gel til populationen i klinisk spørgsmål 1 med rimelighed kan forventes også at gælde til populationen i klinisk spørgsmål 2. Dette begrundes med, at behandling med chlormethin vil blive målrettet samme type af patches og plaques i alle sygdomsstadier og på alle lokalisationer, hvorfor effekten kan forventes at være ens.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.



© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 29. september 2022



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>CAILS:</b>	<i>Composite Assessment of Index Lesion Severity</i>
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CR:</b>	Komplet respons
<b>CT:</b>	Computertomografi
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>KTCL:</b>	Kutant T-cellelymfom
<b>MF:</b>	Mycosis fungoides
<b>mSWAT:</b>	<i>Modificeret Severity Weighted Assessment Tool</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PD:</b>	Progressiv sygdom
<b>PD-1:</b>	<i>Programmed cell death protein 1</i>
<b>PET:</b>	Positron emissions tomografi
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TNMB-system:</b>	<i>Tumor-, node-, metastasis-, blood-system</i>
<b>UV-A:</b>	Ultraviolet lys, type A
<b>UV-B:</b>	Ultraviolet lys, type B



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af chlormethin til kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides (MF) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Recordati Rare Diseases og Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. Medicinrådet modtog ansøgningen den 12. maj 2021.

De kliniske spørgsmål er:

*Klinisk spørgsmål 1: Hvilken værdi har chlormethin sammenlignet med topikale kortikosteroider, smalspektret UVB og PUVA for voksne patienter med tidlige stadier af MF (I-IIA), som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling?*

*Klinisk spørgsmål 2: Hvilken værdi har chlormethin sammenlignet med topikale kortikosteroider, smalspektret UVB og PUVA for voksne MF-patienter (stadie IIB-IV) eller voksne MF-patienter (uafhængigt af stadie) med patches eller plaques i hoved-/halsregionen eller på kønsdelene, som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling?*

### 3.1 Mycosis fungoides (MF)

MF er den hyppigste form af alle kutane T-cellelymfomer (KTCL). KTCL er en heterogen gruppe af sjældne non-Hodgkin-lymfomer, hvor MF udgør omkring 50-60 %. Medianalder ved diagnose er typisk 55-60 år med overvægt af mænd. MF viser sig oftest i form af erythematøse patches, plaques i huden og, sjældnere, tumorer i huden og er almindeligvis langsomt progredierende [1].

MF inddeles efter et tumor-, node-, metastases-, blod-(TNMB) system i stadier fra I-IV efter *International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer's* reviderede kriterier [2]. Stadiendelingen omfatter normalt blodprøver, en PET-/CT-skanning og en knoglemarvsundersøgelse. Stadierne er forklaret i Tabel 1. I de tidlige stadier er sygdommen kun lokaliseret til huden, men kan over tid progrediere til lymfeknuder og evt. andre organer.

Kun omtrent 25 % af patienterne med stadie IA eller IB, hvor der kun er hudinvolvering, oplever med tiden progression til mere avancerede sygdomsstadier.

Prognosen for MF er stadiaafhængig. Stadie IA og IB har en god prognose. Hos velbehandlede patienter er der rapporteret medianoverlevelse på 35,5 år, 21,5 år og 15,8 år for henholdsvis stadie IA, IB og IIA [3]. Stadie IIB og III har en medianoverlevelse på 4-6 år, mens stadie IV har en medianoverlevelse på mindre end 4 år. Sygdommen har således et meget varierende forløb med meget forskellig restlevetid. Topikal behandling kan være relevant i alle sygdomsstadier, men påvirker ikke sygdomsprogressionen.





**Table 1. Stadietinddeling for MF**

Stadie	Beskrivelse af stadiet	Udbredelse
IA	Stadie 1A betyder, at mindre end 10 % af huden er involveret.	Lymfomet er begrænset til huden (patches eller plaque).
IB	Stadie 1B betyder, at 10 % eller mere af huden er involveret.	
IIA	Stadie 2A betyder, at der er patches eller plaque på huden, og lymfeknuderne er forstørrede, men de indeholder ikke unormale lymfocytter.	
IIB	Stadie 2B betyder, at der er en eller flere forhøjede tumorer i huden. Lymfeknuderne kan være forstørrede, men indeholder ikke lymfocytter.	
IIIA	Stadie 3A betyder, at der er få eller ingen lymfocytter i blodbanen (erythrodermisk mycosis fungoides).	80 % eller mere af huden er involveret med erythrodermi (diffus rødme, fortykkelse og eventuelt sprækker i huden), hævelse, kløe og undertiden smerte. Lymfeknuderne kan være forstørrede, men indeholder ikke lymfocytter.
IIIB	Stadie 3B betyder, at et moderat antal lymfocytter findes i blodbanen.	
IVA	Stadie 4A betyder, at der er talrige unormale lymfocytter i blodbanen (Sézarys syndrom), eller lymfeknuderne indeholder lymfocytter. Der er lymfom i huden i form af patches, plaques og/eller erythrodermi.	
IVB	Stadie 4B betyder, at lymfomet er spredt til andre organer.	

### 3.1.1 Hudsymptomer ved MF

Patienterne er særligt plagede af deres hudsymptomer, som i de tidlige stadier er i form af tørt, rødt, skællende og kløende udslæt. Forandringerne kan i starten være diskrete og ligne eksem eller psoriasis, men bliver over tid mere udtalte og fortykkede (patches og/eller plaques). Hudforandringer har stor indflydelse på patienternes livskvalitet. Hudforandringerne kan være afgrænsede til mindre dele af kroppen, men kan også være udbredt over store dele af kroppen. Hudforandringerne er ikke spontant remitterende, men kan bedres med behandling. Hos nogle patienter optræder der behandlingsresistente patches eller plaques og/eller patches eller plaques i hoved-/halsregionen eller kønsdelene, som kan være særligt generende.



### 3.1.2 Patientantal

I Danmark lever ca. 250-300 patienter med behandlingskrævende MF-KTCL (lokal såvel som systemisk behandling). Fagudvalget vurderer, at ca. 10-15 % af disse patienter vil blive behandlet med chlormethin-gel, og at antallet af patienter vil være konstant over tid.

## 3.2 Chlormethin-gel

Chlormethin er et celledræbende (alkylerende) middel, der hæmmer hurtigt delende celler og påbegynder en proces, hvor celler ødelægges sig selv – også kaldet programmeret celledød (apoptose). Chlormethin-gel er indiceret til topikal behandling af KTCL af typen MF og kan dermed anvendes som topikal behandling på tværs af sygdomsstadier. Det blev godkendt af EMA den 3. marts 2017 og har status som et lægemiddel til sjældne sygdomme (*orphan medicinal product*).

Ligesom andre topikale behandlinger er chlormethin-gel ikke en kurativ behandling for MF og behandlingen påvirker ikke overlevelsen og heller ikke spredning af sygdommen til andre dele af kroppen (progression i sygdomsstadier). Chlormethin-gel forventes anvendt med det formål at holde hudsymptomerne under kontrol. Dette er vigtigt, da lindring af hudsymptomer kan forbedre patienternes livskvalitet. Hvis hudsymptomerne ikke kan kontrolleres, tilbydes patienterne systemisk terapi, selvom sygdommen ikke har spredt sig systemisk. At holde hudsygdommen under kontrol er derfor vigtigt for at udskyde tiden til den systemiske behandling.

Chlormethin kendes også under navnene mechlorethamin og kvælstof-sennepsgas. EMA har accepteret, at chlormethin har status af "well-established therapy", bl.a. fordi det står anført i tekstbøger og i diverse internationale behandlingsvejledninger, som en mulig behandling. EMA har derfor også accepteret, at ansøger sammenligner to formuleringer af den aktive substans (chlormethin) i et non-inferiority design. Der er anvendt forkortet ansøgning hos EMA iht. Article 10(3) of Directive 2001/83/EC, som gælder for hybride lægemidler, altså hvor man ikke kan nøjes med de farmakokinetiske undersøgelser, som bruges til vurdering af generika.

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

Ved alvorlige behandlingsrelaterede hudreaktioner på det behandlede område afbrydes behandlingsforløbet. Behandling genoptages ved bedring af symptomer med en lavere administrationsfrekvens f.eks. hver 3. dag.



Behandlingsvarigheden vil være individuel, og behandlingen fortsættes, så længe der er et tilfredsstillende respons, og behandlingen er veltolereret. Behandlingen bør pauseres ved komplet respons og ingen hudsymptomer. Fagudvalgets erfaring med chlormethin-gel er, at patienterne bruger maks. 6 tuber om året, svarende til en hudaffektion på maks. 30%. Behandlingen kan fortsættes sammen med anden systemisk behandling, hvis der fortsat er hudområder, som kunne have gavn af topikal behandling. Fagudvalget beskriver, at ved mere en 30 % hudaffektion vil det oftest være bedre for patienter med helkropsbehandlinger eller systemisk behandling fremfor chlormethin-gel.

### 3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af kutant T-cellelymfom i Danmark varetages af de dermatologiske afdelinger i samarbejde med hæmatologiske og onkologiske afdelinger. Behandlingen følger internationale guidelines fra *European Society for Medical Oncology* og *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [4,5]. Der er ingen defineret standardbehandling, da behandlingen individualiseres ud fra det kutane lymfoms karakteristika, sygdommens sværhedsgrad, patientens performancestatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger, patientens præferencer mv.

Målet med behandlingen er sygdomskontrol, forbedring af livskvalitet og symptomlindring, idet behandlingen, fraset allogen stamcelletransplantation, ikke er kurativ. Først forsøges tumorbyrden nedbragt, hvorefter sygdommen kontrolleres og følges. Behandlingsstrategien går således ud på at lindre symptomer, inducere remissioner, udskyde progression og undgå betydelig behandlingsrelateret toksicitet. Behandlingsforløbene er oftest af længere varighed (år).

#### 3.3.1 Behandling af patches og plaques i huden

I tidlige stadier af MF (IA-IIA), når sygdommens udbredelse er begrænset til huden, anvendes topikal behandling i form af f.eks. kortikosteroider i kombination med ultraviolet lysbehandling (smalspektret UVB eller 8-methoxypsoralen + UV-A (PUVA)) eller penslinger med kvælstof-sennepsgas. Målet med de topikale behandlinger er at reducere udbredelsen af patches/plaques og dermed forbedre patientens livskvalitet. Herudover kan effektiv topikal behandling udskyde tiden til, at patienten må overgå til systemisk behandling, som er forbundet med flere bivirkninger.

Patienterne cirkulerer mellem de forskellige topikale behandlinger. Rækkefølgen kan variere fra patient til patient, fælles gælder dog, at kortikosteroider i 80-90 % af tilfældene forsøges som den initiale topikale behandling. Gentagne behandlinger med samme lægemiddel er ikke usædvanligt (dette forventes også at gælde chlormethin), og i praksis vil lysbehandling kunne følges af chlormethin eller omvendt.

Fagudvalget vurderer, at responsraterne ved topikale behandlinger er ca. 60 %. Selvom responsraterne ofte er gode ved de nuværende topikale behandlinger, har de også visse begrænsninger og gentagne behandlingssekvenser vil ofte være nødvendige. Fagudvalget vurderer, at tiden til tilbagefald efter endt PUVA-behandling er omkring 10 måneder.



Ved lysterapi udsættes hele kroppen for UV-stråling og antallet af behandlinger, især for PUVA, er begrænset af den kumulative UV-dosis (PUVA: ca. 200 behandlinger pr. livstid) grundet den øgede risiko for udvikling af kræft. Af denne årsag vil man ofte fravælge lysterapi ved begrænset hudaffektion (~10 % af huden afficeret). Ved kortikosteroidbehandling kan behandlingseffekten være aftagende over tid, og længerevarende behandling kan føre til hudatrofi (udtynding af huden), og ved behandling af større hudoverfladeareal er der risiko for systemisk påvirkning. Derfor er der også et behov for alternative topikale behandlingsmuligheder til især patienter med en begrænset hudaffektion.

Normalt fortsætter brugen af forskellige topikale behandlinger, indtil der ikke længere opleves en tilstrækkelig bedring af patientens hudsymptomer, eller de ikke længere tolereres. Topikal behandling anvendes derfor også på de afficerede hudområder i kombination med systemisk medicinsk behandling.

I Danmark har Aarhus Universitetshospital og Bispebjerg Hospital højt specialiseret funktion indenfor behandling af kutane lymfomer. Penslinger med kvælstof-sennepsgas tilbydes kun på Aarhus Universitetshospital, mens man på Sjælland har tradition for hyppigere at bruge PUVA, sammenlignet med Aarhus. Derfor kan det også forekomme, at patienter modtager behandling i en anden region, hvis dette vurderes at være den bedste løsning for patienten. I store dele af landet er der praktiske udfordringer ved at tilbyde PUVA-behandling, som skal gives 3 gange om ugen i 10 uger, da patienterne har lang transporttid til nærmeste behandlingssted. PUVA-behandling er generelt nemmere at imødekomme i hovedstadsområdet, da afstandene er mindre. Penslinger med kvælstof-sennepsgas vil ophøre inden årsskiftet, da det ikke længere kan produceres. Derfor betragtes det ikke som standardbehandling. Penslinger med sennepsgas har været brugt i årtier på Aarhus Universitetshospital, fordi en professor med interesse indenfor behandlingen satte det op. Behandlingen er besværlig at håndtere og kræver rum med undertryk og særligt sikkerhedsudstyr for personalet. I en dansk retrospektiv opgørelse over 116 MF patienter, behandlet med mustargen penslinger fra 1991 til 2009, sås en responsrate på 91,4 % og komplet respons hos 53,4 % [6]. Respons var ikke evalueret ved standardiserede målemetoder, men ved klinisk vurdering.

### 3.3.2 Efterfølgende behandling

De efterfølgende behandlinger beskrives, fordi fagudvalget forventer, at en effektiv topikal behandling hos nogle patienter vil kunne udskyde tiden til, at patienten har behov for systemisk terapi til behandling af hudsymptomer. Dette har betydning for patienternes livskvalitet, men kan også påvirke de samlede omkostninger for patienternes sygdomsforløb.

I senere, mere fremskredne stadier (IIB-IV) af MF, eller hvis de ovenfor beskrevne topikale behandlinger ikke længere er effektive, anvendes lavdosis elektronvolts-helkropsbestråling, lokal strålebehandling mod tumor eller systemisk medicinsk behandling i form af interferon- $\alpha$ , retinoider (f.eks. acitretin og bexaroten) eller lavdosis-methotrexat. De forskellige former for systemisk behandling kombineres ofte, og anvendes også ofte i kombination med topikale behandlinger og/eller ultraviolet lysbehandling. Behandlingen, der følger efter de første systemiske behandlinger



(interferon- $\alpha$ , retinoider, lavdosis-methotrexat), planlægges ved multidisciplinær konference med hæmatologisk afdeling, og der anvendes targeterede behandlinger, pathway-hæmmere eller kemoterapi (f.eks. højdosis-methotrexat, gemcitabin eller doxorubicin).

De targeterede behandlinger omfatter brentuximab vedotin (anti-CD30) og alemtuzumab (anti-CD52) samt pembrolizumab (PD-1-hæmmer) og mogamulizumab. Pathway-hæmmere omfatter romidepsin (histon-deacetylase-hæmmer).. Behandlingsvalget er individualiseret og guides af patientens markørudtryk. Ingen af de targeterede behandlinger/pathway-hæmmere kan betragtes som standardbehandlinger i Danmark, og romidepsin, pembrolizumab og alemtuzumab er uden for godkendt indikation (off-label). Behandlingen med disse alternativer er derfor afhængig af individuelle ansøgninger til lægemiddelkomitéerne. I dermatologien anvendes off-label-behandling i ganske stort omfang pga. manglende evidens for behandling til givne hudsygdomme.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af chlormethin til topikal behandling af kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. I alt 542 publikationer blev screenet baseret på titel og abstract, og 45 publikationer blev screenet baseret på fuldtekstsartikler. Ansøger har udvalgt 2 fuldtekstartikler, som indeholder data fra 2 studier. Herudover har ansøger inkluderet et multicenter, prospektivt observationsstudie fra USA. Tabel 2 indeholder en oversigt over de inkluderede studier.



**Tabel 2. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Topical Chemotherapy in Cutaneous T-cell lymphoma. Positive results of a Randomised, Controlled, Multicenter Trial Testing the Efficacy and Safety of a Novel Mechlorethamine, 0.02 % Gel in Mycosis Fungoides (2013) [7]	Study 201	NCT00168064	Voksne med mycosis fungoides. Tidlig stadie (I/IIa). Tidligere topikal behandling (f.eks. topikale steroider, PUVA eller UVB).
Efficacy of Doxycycline in the Treatment of Early Stages of Mycosis Fungoides, a Randomized Controlled Trial (2019) [8]	El Sayed et al.	NCT03454945	Voksne med mycosis fungoides. Tidlig stadie (I/IIa).
Efficacy and quality of life (QoL) in patients treated with mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma (MF-CTCL) treated with chlormethine gel and other therapies: results from the PROVE study (Abstract, 2019 og 2020) [9,10]	PROVe	NCT02296164	Voksne med mycosis fungoides. Primært tidlig stadie (I/II) og behandlingserfarne patienter (93 % har modtaget tidl. behandling (topikal eller systemisk).

Ingen af de identificerede studier sammenligner chlormethin med de definerede komparatorer (topikale kortikosteroider, smalspektret UVB eller PUVA) i *head-to-head*-studier. Der er heller ikke identificeret studier, som muliggør en indirekte statistisk sammenligning. Ansøger har derfor anvendt en narrativ tilgang til de sammenlignende analyser.

Medicinrådets vurdering:

Medicinrådet har vurderet ansøgers litteratursøgning og udvælgelse. Litteratursøgning og udvælgelse er udført passende jf. population, intervention og komparator specificeret i protokollen, og Medicinrådet accepterer denne.

Medicinrådet har konkret diskuteret eksklusionen af en metaanalyse af Phan et al. 2019, som undersøger effekt af PUVA-behandling. Ansøger har ikke inkluderet meta-analysen, og heller ikke de studier den indeholdt i deres gennemgang, bl.a. fordi studierne ikke brugte validerede målemetoder for respons. Fagudvalget er enig i denne betragtning. Fagudvalget vurderer, at anvendelse af ikke-validerede målemetoder giver anledning til for stor usikkerhed, og at responsraterne er overestimerede ud fra deres kliniske erfaring. Studierne bør derfor ikke indgå. Fagudvalget drøftede også andre årsager til eksklusion, nemlig at der i en del studier ikke skulle have været afprøvet mindst én forudgående behandling, som var specificeret i protokollen. Fagudvalget er enig i ansøgers eksklusioner og vurderer, at det udvalgte studie svarer overens med deres kliniske erfaring med PUVA, herunder især responsraten og evt. bivirkninger. Fagudvalget ønsker derfor ikke at inddrage anden litteratur.



Fagudvalget er enig i, at en narrativ gennemgang er mest passende, da der er betydende forskelle i studierne.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Der er ikke identificeret studier på de relevante patientpopulationer og relevante effektmål med de to komparatorer: topikale kortikosteroider og UVB. Derfor indeholder ansøgningen kun en narrativ sammenligning mellem chlormethin og PUVA.

#### Gennemgang af studier

**Study 201** er et enkelt-blindet fase II, multicenter, randomiseret, *non-inferiority*-studie, der sammenligner chlormethin 0,02 % gel med chlormethin 0,02 % salve. Chlormethin blev påført en gang dagligt. Patienter med sygdomsstadie IA påførte gel på alle læsioner, mens patienter i stadie IB og IIA påførte gel på hele kroppen (dog med undtagelse af området omkring øjnene og slimhinderne). Der blev inkluderet 260 patienter randomiseret 1:1 til enten gel eller salve. Behandlingsvarigheden var 12 måneder, medmindre patienterne oplevede sygdomsprogression, toksicitet eller andre forhold, som gjorde, at behandlingen måtte ophøre. Det primære effektmål var respons vurderet ved *Composite Assessment of Index Lesion Severity* (CAILS), mens de øvrige effektmål inkluderede respons baseret på *Severity Weighted Assessment Tool* (SWAT) og uønskede hændelser.

**El Sayed et al.** er et enkelt-center, randomiseret, kontrolleret fase III-studie. I studiet blev 36 patienter randomiseret 1:1 til enten doxycyklin 100 mg oralt to gange dagligt eller PUVA (8-methoxypsoralen 0,5 mg/kg, startdosis: 1-3 J/cm<sup>2</sup> i henhold til Fitzpatrick's hudtype), stigende hver anden session med 0,5 J/cm<sup>2</sup> i henhold til graden af erytem baseret på lokale retningslinjer på forsøgscetret. Studiet inkluderede patienter med tidlig fase MF (IA-IIA). Behandlingsvarigheden var 3 måneder. Det primære effektmål var mSWAT, og de sekundære effektmål var bl.a. CAILS og uønskede hændelser.

**PROVe** er et multicenter, prospektivt observationsstudie fra USA. Det inkluderer 301 patienter med MF. De fleste patienter med tidlig fase MF (IA-IIA) men også en mindre andel med senere stadier. Det er rapporteret livskvalitetsdata på 298 patienter samt erfaringer med alternative doseringsfrekvenser.

Baselinekarakteristika fra de inkluderede studier fremgår af Tabel 3.

**Tabel 3. Baselinekarakteristika**

	Intervention (Chlormethin-gel-arm fra Study 201)	PROVe (Chlormethin obs. Studie)	Komparator (PUVA-arm fra El Sayed et al.)
<b>N</b>	130	298	18
<b>Alder</b>	18-64 år: 71,5 % (93) 65-74 år: 22,3 % (29) ≥ 75 år: 6,2 % (8)	Median: 62 år (21-90)	Mean: 43,3 år (SD: 10,2)
<b>Køn (% M/K)</b>	59,2 % / 40,8 %	60,1 % / 39,9 %	27,8 % / 72,2 %
<b>Sygdomsvarighed (median/range)</b>	Højest 1 år	2,9 år (0-48)	9,5 år (2-25)
<b>MF-stadie</b>			
<b>IA</b>	58,5 % (76)	41,9 % (125)	11,1 % (2)
<b>IB</b>	40 % (52)	26,2 % (78)	77,8 % (14)
<b>IIA</b>	1,5 % (2)	3,0 % (9)	11,1 % (2)
<b>IIB - IV</b>	-	10,1 % (30)	-
<b>Ikke oplyst</b>	-	18,8 % (56)	-
<b>CAILS score (mean ± SD)</b>	37,3 (17,5)	Ikke målt	56,5 ± 17,2
<b>mSWAT score (median/range)</b>	9,0 (1-104)	Ikke målt	46,0 (7-78)
<b>Antal tidligere behandlinger (median/range)</b>	2 (1-12)	Ikke angivet	Ikke angivet

Der er flere forskelle mellem chlormethin-gel-armen fra *study 201* og PUVA-armen fra El Sayed et al. Der indgår f.eks. en større andel af kvinder i studiet med PUVA. Dette underer fagudvalget, da MF sædvanligvis forekommer hyppigere hos mænd. Derfor er det også tvivlsomt, om populationen i studiet er repræsentativ i forhold til en dansk population.

Hvad angår sygdomssværhedsgrad bemærker fagudvalget, at patienterne i El Sayed et al. studiet har mere fremskreden sygdom, end tilfældet er i chlormethin-armen i *Study 201*. Dette er bl.a. afspejlet i fordelingen på tværs af sygdomsstadier, hvor ca. 59 % af patienterne i *Study 201* har MF stadie IA mod ca. 11 % i El Sayed et al. Tilsvarende er andelen af patienter i stadie IB højere i El Sayed et al. sammenlignet med *Study 201* (ca. 78 % vs. 40 %). Forskellen i fordeling på tværs af sygdomsstadier er også afspejlet i CAILS





og mSWAT-scorene mellem studierne. Sygdomsvarigheden vurderes også at være betydeligt længere i El Sayed et al. studiet sammenlignet med *Study 201*. Disse forskelle udfordrer studiernes sammenlignelighed, idet det vurderes at være til fordel for chlormethin, da det generelt må forventes at være nemmere at inducere et respons tidligt i patienternes sygdomsforløb.

Fagudvalget vil dog fremhæve, at forskellen mellem studiepopulationerne afspejler den kliniske praksis i forhold til behandlingsvalget, da der typisk vælges kortikosteroider (og forventeligt også chlormethin) i de tidligste stadier (stadie IA/IB), hvor lysbehandling oftest først finder anvendelse fra stadie IB.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Da denne vurdering af chlormethin er baseret på en narrativ sammenligning, kan GRADE ikke anvendes til at vurdere kvaliteten af evidensen. Kvaliteten af evidensen, som danner baggrund for vurderingen, er derfor meget lav, når det er naive sammenligninger af studiearme fra forskellige studier.

Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Medicinrådet har vurderet *Study 201*, som er det primære studie med chlormethin samt det randomiserede studie af El Sayed et al., der udgør datagrundlaget for PUVA. Da PROVe ikke er randomiseret, er risk of bias ikke vurderet for dette studie.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

Til denne vurdering har Medicinrådet ikke foretaget en formel kategorisering af chlormethins værdi, idet en narrativ sammenligning ikke kan danne grundlag for en kategorisering, jf. Medicinrådets metoder. Effektestimaterne fra de forskellige studier er præsenteret for hvert effektmål.

#### Reduktion af hudsymptomer

Som beskrevet i protokollen er effektmålet reduktion af hudsymptomer kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. I de tidlige stadier af sygdommen er udbredelse primært lokaliseret til hudorganet, hvor behandlingsmålet er at opnå sygdomskontrol og dermed forbedre patienternes livskvalitet. Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaringer på tværs af behandlinger i dansk klinisk praksis vurderede fagudvalget, at responsraten i gennemsnit ligger på ca. 60 %. Derfor fastsatte fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 15 %-point. Et komplet respons (CR) kræver totalt fravær af hudlæsioner (100 % reduktion). Partiel respons (PR) kræver  $\geq 50$  % reduktion i mSWAT-score uden nyopståede tumorer sammenlignet med baseline. CR/PR bekræftes ved gentagen vurdering efter  $\geq 4$  uger.

I *Study 201*'s ITT-analyse ( $n = 130$ ) blev respons hen over 12 måneder på mSWAT (enten CR eller PR) opnået af 61 patienter i chlormethin-gel-armen, svarende til en responsrate på 46,9 % (95% CI: 38,3; 55,5). Heraf ni patienter med komplet respons (CR), svarende til 6,9 % (2,6; 11,3) og 40,0 % (31,6; 48,4) med partiel respons (PR).



ITT-analysen anvender en konservativ opgørelse, hvor alle, der udgår af studiet af forskellige årsager, tælles som non-response. I *Study 201* opgøres også response i efficacy-evaluable (EE)-populationen (n = 90). Responsraterne på mSWAT er her 63,3 % med chlormethin-gel. I EE-analysen analyseres udelukkende patienter, som fuldfører 6 måneders behandling. EE-analyse kan føre til et for optimistisk estimat for responsraten, da ca. halvdelen af patienterne, som ophører behandling, enten oplever betydelige bivirkninger eller manglende effekt. Fagudvalget vurderer, at responsraten for chlormethin-gel forventeligt vil ligge et sted mellem estimatet for ITT- og EE-analysen.

I El Sayed et al. opnåede 50 % (9/18) patienter et respons målt med mSWAT i PUVA-armen. Ingen patienter i PUVA-armen opnåede CR, og der var dermed 50 % (27 %; 73 %), der opnåede PR. Det undrer fagudvalget, at ingen af patienterne opnåede CR, da det ifølge den kliniske erfaring er muligt at inducere et komplet respons hos en andel af patienterne.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er data, som kan vise, om det ene behandlingsvalg er mere effektivt end det andet til reduktion af hudsymptomer. Responsraterne ligger op af, hvad fagudvalget forventer ud fra deres kliniske erfaring med penslinger med kvælstof-sennepsgas og PUVA. Fagudvalget vurderer, at effekten af PUVA og chlormethin formentlig er ligeværdig i forhold til at inducere et respons vedr. reduktion af hudsymptomer.

### **Livskvalitet**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Behandlingen er palliativ, og patienternes livskvalitet undervejs i behandlingen er derfor afgørende, særligt når der er tale om patienter, som lever længe med deres sygdom. Patienternes livskvalitet er tæt forbundet med deres hudsymptomer, da hudgenerne medfører betydeligt ubehag for patienterne og samtidig en øget infektionsrisiko.

Der findes ikke data for livskvalitet i hverken *Study 201* eller El Sayed et al. Ansøger har fremsendt data fra et observationelt studie med chlormethin-gel (PROVe). Resultaterne fra PROVe er opgjort hos hhv. respondere vs. non-respondere, og resultaterne viser, at et respons på behandling er forbundet med en bedre livskvalitet.

Da der ikke foreligger data for de valgte komparatorer, er der ikke grundlag for at sammenligne chlormethin med topikale kortikosteroider, smalspektret UVB eller PUVA.

Fagudvalget vurderer, at det er forventeligt, at et respons med reduktion af hudsymptomer vil være forbundet med en bedring i patienternes livskvalitet. Dette er også tilfældet ved behandling med topikale kortikosteroider, PUVA og UVB, hvor bl.a. PROCLIPi-studiet viser, at patienternes livskvalitet bedres hos patienter i CR/PR og patienter med stabil sygdom [11].

### **Varighed af respons**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet varighed af respons vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da responsvarigheden er et udtryk for sygdomskontrol hos patienterne. Varighed af respons er meget varierende og vil dels



afhænge af, hvilken behandling som gives, og om der gives vedligeholdelsesbehandling, efter der er induceret et respons.

Ansøger har ikke identificeret studier med chlormethin-gel eller de valgte komparatorer, hvor opgørelsen af responsvarighed er baseret på mSWAT. I *Study 201* er der rapporteret responsvarighed baseret på CAILS, som i flere internationale retningslinjer, som mSWAT, også er et internationalt anerkendt effektmål til brug i kliniske studier. En stor andel af de patienter, som opnår et respons (baseret på CAILS), opretholder deres respons gennem hele studiets opfølgningstid på 12 måneder. Ved 12 måneder er således ca. 85 % af patienterne, som har opnået respons i chlormethin-gel-armen, fortsat i CR eller PR. Den mediane varighed af respons er ikke opnået i studiet.

Varighed af respons er ikke vurderet i studiet af El Sayed et al. Det er fagudvalgets vurdering, at tiden til relaps i praksis ligger i størrelsesordenen ca. 10 måneder og 4-8 måneder for henholdsvis PUVA og UVB. Vedligeholdelsesbehandling anvendes sjældent efter lysbehandling, da man ønsker at begrænse den kumulerede UV-dosis. Det kan dog forekomme ved behandling med UVB.

Fagudvalget vurderer, at chlormethin har en fordel i forhold til PUVA, hvad angår varighed af respons. Dette skyldes primært, at chlormethinbehandling kan fortsættes som vedligeholdelsesbehandling eller gives som gentagne behandlinger uden øvre grænse, hvis der er god effekt.

#### **Uønskede hændelser**

Uønskede hændelser har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i en behandling over længere tid, derfor er uønskede hændelser et vigtigt effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Jf. protokollen har Medicinrådet ønsket at vurdere uønskede hændelser på forekomsten af grad 3-4 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser. Forekomsten af disse hændelser er generelt meget lav med de valgte komparatorer (ca. 1 %).

Hos patienter behandlet med chlormethin-gel i *Study 201* var der i alt 84,4 % (108/128) med mindst en uønsket hændelse, heraf 61,7 % (79/128), der oplevede mindst én uønsket hændelse, som blev vurderet som relateret til behandlingen. Der var ingen systemiske bivirkninger eller toksicitet. De fleste bivirkninger var hudrelaterede og bestod primært af lokal hudirritation, kløe eller erytem (rødme/udslæt) og kontaktallergi. Der var 10,9 % (14/128), som oplevede en alvorlig uønsket hændelse, hvoraf ingen blev vurderet som værende relateret til behandlingen med chlormethin-gel. I alt 20,3 % (26/128) af patienterne i chlormethin-gel-armen stoppede behandling grundet behandlingsrelateret hudirritation. Fagudvalget er ikke bekymret for de hudrelaterede bivirkninger, som fører til behandlingsophør i studiet. De beskriver ud fra deres erfaring med penslinger med kvælstof-senneps gas, at en hudreaktion i forbindelse med chlormethinbehandling kan være et udtryk for, at lægemidlet har en effekt, og at det i klinisk praksis ofte kan klares med dosisjustering, hvor lægemidlet fortsat har gavnlige effekt, og bivirkningerne kan tolereres af patienten. Herudover er bivirkningerne reversible og ikke-alvorlige, og det er derfor muligt at stoppe behandling uden yderligere problemer for de patienter, som fortsat har uacceptable bivirkninger.



Studiet af El Sayed et al. rapporterer ikke uønskede hændelser grad 3-4 eller alvorlige uønskede hændelser men beskriver, at de uønskede hændelser var milde og ikke ledte til behandlingsophør.

Fagudvalget beskriver, at de kortsigtede bivirkninger ved lysterapi er få tilfælde af forbrænding, hvor UV-dosis må nedtitreres. Ved PUVA gives samtidig methoxsalen (tablet), som hos nogle patienter kan give kvalme, hovedpine og svimmelhed. Patienterne skal bære øjenbeskyttelse efter tablet indtag og resten af dagen for at beskytte øjnene. En ulempe ved lysterapi, og særligt PUVA, er risikoen for alvorlige langtidsbivirkninger. Gentagne behandlinger øger risiko for andre kræftformer i huden. Det er velkendt, at særligt PUVA har en carcinogen effekt og derfor anbefales max ~200 behandlinger pr. livstid svarende til 6-7 kure af PUVA á 3 pr. uge i 10 uger. Fagudvalget beskriver, at der for nogle patienter tilstræbes at give færre end 200 behandlinger, da den carcinogene effekt forventes at hænge sammen med antallet af behandlinger. Ved yngre patienter er afvejning vedr. langtidsbivirkninger især vigtigt, da man ikke ønsker at påføre patienten en ekstra alvorlig sygdom i en tidlig alder.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af chlormethin sammenlignet med PUVA, UVB og kortikosteroider til topikal behandling af voksne patienter med kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides i tidlige stadier (I-IIA), som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling, kan ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metode.

Der findes ikke data, som muliggør en sammenligning med UVB og kortikosteroider. Fagudvalget vurderer, at chlormethin samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end PUVA.

Fagudvalget vurderer, at effekten af PUVA og chlormethin formentlig er ligeværdig i forhold til at inducere et respons (responsraten). Data fra chlormethin-studier tyder på, at det vil være muligt at opretholde et respons over længere tid med chlormethin, end hvad fagudvalget vurderer er muligt med PUVA. I *study 201* har ~85 % af patienter, der opnår respons, fortsat respons efter 12 måneder, mens fagudvalget vurderer, at gennemsnitlig responsvarighed med PUVA er 10 måneder. Dette skyldes primært, at chlormethinbehandling kan fortsættes som vedligeholdelsesbehandling eller gives som gentagne behandlinger uden øvre grænse, hvis der er god effekt.

Fagudvalget vurderer, at chlormethin-gel har en bedre sikkerhedsprofil end PUVA, hvad angår langtidsbivirkninger. Chlormethin kan medføre lokale hudreaktioner, mens PUVA har en velkendt carcinogen effekt, og behandlingen har derfor begrænsninger.

Fagudvalget vurderer, at chlormethin-gel først bør anvendes ved utilstrækkelig effekt af topikal kortikosteroid. I en del tilfælde vil det også være relevant at have gjort et forsøg med UVB og/eller PUVA, inden man forsøger med chlormethin. Fagudvalget beskriver, at anvendelsen af chlormethin-gel forventes at være forskellig fra anvendelsen af lysbehandling. Chlormethin-gel vurderes at være særlig anvendelig til behandling af patches og plaques i de tidlige sygdomsstadier og tilsvarende lokaliserede hudsymptomer i de senere sygdomsstadier, hvor ~10-30 % af kroppen er afficeret. I de



tilfælde, hvor større dele af huden er afficeret, vil lysbehandling oftest være at foretrække. Chlormethin-gel vil derfor være et værdifuldt supplement til lysterapi og de øvrige topikale behandlinger. En yderligere fordel ved chlormethin-gel er, at det kan benyttes som hjemmebehandling, hvorimod PUVA kræver fremmøde på udvalgte klinikker, hvortil der i store dele af landet er lang transporttid.

Chlormethin vil hos alle patienter kun blive anvendt til patches og plaques med mindre grad af infiltration, idet chlormethin ikke forventes at have effekt på meget infiltrerede plaques og tumorer.

Fagudvalget har i denne vurdering inddraget det fremsendte data samt deres egen erfaring med PUVA og pensling med kvælstof-sennepsgas, som har samme indholdsstof som chlormethin-gel.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

Der er ikke fremsendt data for disse patienter. Derfor har Medicinrådet ikke mulighed for at foretage en kategorisering af chlormethins værdi.

Den samlede værdi af chlormethin sammenlignet med topikale kortikosteroider, smalspektret UVB og PUVA specifikt til voksne patienter med kutant T-cellelymfom af typen mycosis fungoides i stadie IIB-IV eller voksne patienter (uafhængigt af stadie) med patches eller plaques i hoved-/hals regionen eller på kønsdelene, som har utilstrækkelig effekt af mindst én tidligere optimeret topikal behandling, kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at effekten, som ses ved behandling med chlormethin på patches og plaques i populationen i klinisk spørgsmål 1, med rimelighed kan forventes også at gælde til populationen i klinisk spørgsmål 2.

Dette begrundes med:

- Fagudvalgets erfaring med brugen af kvælstofs-sennepsgas-penslinger, som viser, at effekten er ensartet på tværs af sygdomsstadier og lokalisation af patches og plaques.
- I de mere fremskredne stadier vil behandling med chlormethin blive målrettet samme type af patches og plaques (patches og plaques uden væsentlig fortykkelse) som i de tidligere sygdomsstadier, hvorfor effekten kan forventes at være ens.

Denne vurdering af chlormethins anvendelighed på tværs af sygdomsstadier er i overensstemmelse med EMAs vurdering af indikationen for lægemidlet, som gælder alle lokalisationer og sygdomsstadier.

Fagudvalget beskriver, at patientpopulationen i spørgsmål 2 har et udækket behov for yderligere behandlingsalternativer. I de senere sygdomsstadier har patienterne ofte været igennem flere behandlinger og har derfor begrænsede muligheder tilbage. Herudover er patienterne oftest mere syge af deres grundlæggende sygdom og har derfor yderligere gavn af muligheden for hjemmebehandling til behandling af hudsymptomerne.



## 6. Andre overvejelser

### 6.1 Behandlingsvarighed og dosering

Fagudvalget efterspurgte i protokollen behandlingsvarighed med chlormethin-gel. Ansøger beskriver, at der ikke er nogen specifik behandlingsvarighed for behandling med chlormethin-gel. Behandlingen kan fortsætte, indtil patienten oplever sygdomsprogression, toksicitet, sygdom eller anden årsag, som må lede til behandlingsophør. Herudover er det forventet, at behandlingen seponeres/pauseres ved komplet respons. Ansøger opgør gennemsnitlig behandlingsvarighed ud fra *Study 201*, som har en varighed på 12 måneder. Inden for denne tidsperiode er gennemsnittet 39,3 ugers behandling. 63,3 % af patienterne var fortsat i behandling > 48 uger. Det må derfor forventes, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed over et helt sygdomsforløb er længere. Fagudvalget beskriver, at behandling med penslinger med kvælstof-sennepsgas kan anvendes i perioder henover en lang årrække (> 10 år), hvis patienten har god effekt. Fagudvalget vurderer, at denne erfaring med rimelighed kan overføres på anvendelsen af chlormethin-gel.

Vedr. dosering og opbevaring: Fagudvalget er opmærksom på, at en tube med chlormethin-gel har en holdbarhed på 60 dage, og at minimumsforbruget i en behandlingsperiode derfor er ~0,5 tube om måneden, hvis man skal imødekomme dette. Fagudvalget vurderer, at en patient med < 30 % af huden afficeret maks. vil bruge 0,5 tube pr. måned, patienten modtager behandling.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
2. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. *Blood*. 2007;110(6):1713–22.
3. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4730–9.
4. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4024–35.
5. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv30-iv40.
6. Lindahl LM, Fenger-Gron M, Iversen L. Topical nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides or parapsoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):163–8.
7. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA dermatology*. 2013;149(1):25–32.
8. El Sayed H, Shalaby S, Abdel-Halim MRE, Aboelfadl DM, Samir N. Efficacy of doxycycline in the treatment of early stages of mycosis fungoides: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2019;1–8.
9. Kim EJ, Geskin LJ, Querfeld C, Girardi M, Mink DR, Williams MJ, et al. Efficacy and quality of life (QoL) in patients with mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma (MF-CTCL) treated with chlormethine gel and other therapies: results from the PROVe study. *Eur J Cancer*. 2019;119:S39.
10. Kim EJ, Geskin L, Guitart J, Querfeld C, Girardi M, Musiek A, 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*. 2020;83(3):928–30.
11. Quaglino P, Prince HM, Cowan R, Vermeer M, Papadavid E, Bagot M, et al.



Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPI) study. *Br J Dermatol.* 2021;184(4):722–30.





## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Fagudvalgets sammensætning er listet, som det var gældende på tidspunktet for vurderingsrapportens udarbejdelse.

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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ida Blok Sillesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Adam Christian Vilmar <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Dorte Maegaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Torsten Holm Nielsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rikke Bech <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Lise Lindahl <i>1. reservelæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab



### Sammensætning af fagudvalg

Maria Kamstrup <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Jørn Søllingvrå <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Øvrige medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Jacob Haaber Christensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Michael Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	28. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tabel 4. Vurdering af risiko for bias Lessin, 2013, Study 201, NCT00168064**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Studiepublikation og andet tilgængeligt materiale indeholder ikke tilstrækkelig information om randomiseringsprocessen. EPAR omtaler en fejl i randomiseringen på et af forsøgscentrene, hvor der deltog 18 patienter.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Der er tale om et 'observer'-blindet studie (= patienterne er ikke blindet). Dog er det tilsvarende behandlinger i begge arme, så det har sandsynligvis mindre betydning.
Manglende data for effektmål	Lav	Det er udført ITT-analyser. Der er begrænset og sammenligneligt frafald mellem armene.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Patienterne har kendskab til deres behandling, da blindingen næppe er opretholdt, idet der er tale om gel i den ene arm og salve i den anden arm. Dette kan påvirke bivirkningsregistreringen. Vurdering af respons blev foretaget af blindet personale.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Der findes ikke en offentligt tilgængelig protokol eller statistisk analyseplan.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	



**Table 5. Vurdering af risiko for bias El Sayed, 2019, NCT03454945**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Enkeltcenterstudie, hvor randomiseringen foregår ved brug af blandede kort. Det fremgår ikke, hvordan disse kort er opbevaret, og hvem der har haft adgang til dem.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet er ikke blændet.
Manglende data for effektmål	Lav	Det er udført ITT-analyser. Der er intet frafald.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiet er ikke blændet. Dette kan påvirke bivirkningsregistreringen og livskvalitet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Der findes ikke en offentligt tilgængelig protokol eller statistisk analyseplan. Effektmålene er meget uklart defineret på clinicaltrials.gov, så det er vanskeligt at vurdere, om der har været en prædefineret intention i forhold til dataanalyse.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Forbehold for bias i randomiseringen og blindingen.