

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2022_033

Brentuksimabvedotin til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-celle lymfom som har mottatt minst en tidligere systemisk behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

15.03.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Hurtig metodevurdering i henhold til bestilling ID2022_033: Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som har mottatt minst en tidligere systemisk behandling. Takeda ble bedt om å sende inn data som belyser effekt og sikkerhet basert på et lavere antall behandlingssykluser enn det som ble benyttet i studien som lå til grunn ved forrige metodevurdering (ID2021_075).

Legemiddelverket har på bakgrunn av innsendt dokumentasjon fra Takeda *oppsummert* effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av brentuksimabvedotin (Adcetris) hos pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom (1, 2).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen er en revurdering av ID2017_075 hvor brentuksimabvedotin (heretter omtalt som BV) ble vurdert til behandling av CD30+ kutant T-celle lymfom som har mottatt minst en tidligere behandling (3). Denne metoden ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum i 2018.

Et forslag om revurdering ble for første gang meldt inn fra Norsk Lymfomgruppe i 2019 (ID2019_081) med bakgrunn i at det er svært få aktuelle pasienter for denne indikasjonen og det var flere forhold ved tidligere metodevurdering som ikke er relevante for aktuell pasientgruppe. Bestillingen ble da spesifisert til å kun gjelde behandling av subgruppene Mycosis fungoides (MF) og primær kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL), da dette er de to vanligste formene for kutant T-cellelymfom (CTCL). Det var og disse subgruppene som ble undersøkt i fase III studien ALCANZA som lå til grunn for markedsføringstillatelse (MT) og forrige metodevurdering av BV (4, 5). På dette tidspunktet i 2019 konkluderte Bestillerforum med at det er lite trolig at metoden er kostnadseffektiv og det ble ikke anbefalt å gå videre før et nytt pristilbud kom fra Takeda. I desember 2021 leverte Takeda et nytt pristilbud og det kom i februar 2022 innspill fra Norsk Lymfomgruppe om at det burde tas hensyn til et redusert antall behandlingssykluser med BV for bedre samsvar med norsk klinisk praksis. Takeda ble derfor bedt om å sende inn data som belyser effekt og sikkerhet basert på et lavere antall behandlingssykluser enn det som ble benyttet i ALCANZA studien som lå til grunn for forrige metodevurdering.

Det foreligger nå også oppdaterte fem års-data for fase III studien ALCANZA.

Om sykdom/tilstand

Lymfom (lymfekreft) er den vanligste kreftformen i blod- og lymfesystemet. Kutant T-celle lymfom (CTCL) er en sjelden form for non-Hodgkins lymfom, hvor det skjer en ukontrollert vekst av T-lymfocytter hovedsakelig i huden. Sykdommen klassifiseres som et ondartet lymfom. CTCL opptrer primært i huden og det er flere undergrupper av sykdommen, hvor Mycosis fungoides (MF) er den mest vanlige (50-60 %). Dette er en langsomt voksende form for CTCL som presenterer seg som flate, tynne flekker eller svulster. CD30+ celler varierer mye ved MF, og litteraturen beskriver mellom 0-80 %, men at den vanligvis er lav (5, 6).

Den vanligste undergruppen etter MF er primær kutant CD30+ lymfoproliferative tilstander (25-30 %), som inkluderer primær kutant T-celle lymfom (pcALCL). Denne sykdommen er som oftest lokalisert til en lesjon i huden og har god prognose med lokal behandling.

Dersom det fremkommer atypiske T-celler også i andre organer enn hud (som i lymfeknuter, benmarg og blod), og når det er diffus hudaffeksjon (erythrodermi) omtales det som Sèzary syndrom (SS). MF kan utvikle seg til SS, men SS kan også oppstå uten forutgående sykdom. SS er en veldig sjelden diagnose, og prognosen er dårlig (7).

Pasientgrunnlag

Takeda har estimert at ca 25 nye pasienter blir diagnostisert med CTCL hvert år. Dette stemmer godt med Kreftregisterets årsrapport for 2021 (8). Sykdommen oppstår som regel hos personer mellom 40-60 år, og rammer dobbelt så mange menn som kvinner (9).

Denne metodevurderingen omfatter pasienter med CD30+ CTCL subgruppene MF og pcALCL som tidligere har fått minst en systemisk behandling. De fleste pasienter med CTCL har ikke behov for systemisk behandling. Legemiddelverket har tidligere anslått at det vil være 6 pasienter med behov for systemisk behandling med BV hvert år (3).

Behandling av CD30+ kutant T-celle lymfom i norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utgitt nasjonale behandlingsretningslinjer for maligne lymfomer (10). Behandling av CTCL avhenger av stadium og undergruppe, og pasienter bør vurderes av tverrfaglige team bestående av hudlege, onkolog og patolog. Målet for behandlingen er generelt å få sykdomskontroll og senere livsforlengende palliasjon.

Tidlig MF behandles med steroidsalver, PUVA (peroralt inntak av psoralener og UV-lys), strålebehandling eller annen lokal behandling. Ved utbredt MF sykdom kan pasienten behandles med helhud elektronbestråling. Ved mer alvorlige tilfeller anbefales systemisk behandling, som interferon $\alpha 2a$, beksaroten, klorambucil, metotreksat, gemcitabin, kombinasjonskemoterapi, vorinostat, alemtuzumab. Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos noen pasienter.

Lokalisert pcALCL sykdom behandles med kirurgi evt etterfulgt av stråleterapi lokalt. Ved disseminert sykdom gis systemisk behandling med cytostatika, CHOP (Cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon) (10).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. For pasienter med CTCL er prognosen veldig varierende ut ifra sykdomsstadium. Et forløp på 10-20 år fra sykdomsdebut til død er ikke uvanlig for en pasient med MF. Noen pasienter dør derfor med sykdommen, og ikke av den (11). Prognosen er dårligere dersom sykdommen utvikler seg til å bli en mer aggressiv kreftform med svulster. Da er gjennomsnittlig levetid 2,5 år.

Effekt

Effektresultater i opprinnelig innsending:

Dokumentasjonen som inngikk i den tidligere metodevurderingen var basert på den pivotale fase III studien ALCANZA (4). Dette var en randomisert åpen studie hvor BV (n=66) ble sammenlignet med legens valg av metotreksat eller beksaroten (n=65). Det primære utfallsmålet i studien var andel pasienter med objektiv responsrate (CR eller PR) som varte minst 4 måneder (ORR4). Et viktig sekundært utfallsmål var progresjonsfri overlevelse (PFS). Pasientene ble behandlet med median 12 sykluser av BV.

Ved datakutt var median oppfølgingstid for ORR4 22,9 måneder (95 % KI: 18,4-26,1). ORR4 for BV-arm var 56,3% sammenlignet med komparatorarm som var 12,5%. Median PFS i BV armen var 16,7 måneder sammenliknet med 3,5 måneder i komparatorarmen (Hasard ratio (HR) 0,270; 95 % KI 0,169-0,430, $p < 0,0001$).

Ved forrige metodevurdering (ID 2017_075) ble det vurdert flere begrensninger ved innsendt dokumentasjon:

- Pasientpopulasjonen fra ALCANZA studien ble vurdert som ikke overførbar til norsk pasientpopulasjon, ettersom studien inkluderte pasienter i stadium IA-IIA. Disse pasientene ble ansett som friskere enn de pasientene som ville få tilbud i norsk klinisk praksis.
- Komparator fra ALCANZA studien (metotreksat/beksaroten) ble vurdert som ikke relevant i forhold til norsk klinisk praksis.
- Den helseøkonomiske modellen anvendte endepunktene PFS og OS fra ALCANZA studien for å estimere tid i de ulike helstetilstandene progresjonsfri, progresjon og død. OS ble av Legemiddelverket ikke ansett som et meningsfullt eller klinisk relevant endepunkt for denne gruppen pasienter pga lang forventet levetid og studien hadde for kort oppfølging til å vurdere OS.

Det ble derfor besluttet å ikke gå videre med den helseøkonomiske analysen ettersom det ble vurdert at ALCANZA studien og anvendelsen av datagrunnlaget i modellen ikke var hensiktsmessig for å belyse nyttegevinster for pasienter eller ressursbruk. Kostnadseffektiviteten ble derfor ikke beregnet.

Effektresultater i oppdatert innsending:

Takeda har levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet av BV ved redusert antall median behandlingssykluser sammenlignet med forrige metodevurdering, i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum (1). Redusert antall behandlingssykluser benyttes i norsk klinisk praksis.

Takeda har også sendt inn endelig analyse fra ALCANZA, med lengre oppfølgingstid (45,9 måneder) enn det som var tilgjengelig ved forrige metodevurdering.

Den oppdaterte dokumentasjonen innsendt fra Takeda baserer seg på en subgruppe fra ALCANZA studien (n=30) og en retrospektiv studie basert på en Real world kohort (EORTC) (n=72). Pasientene ble behandlet med median 6 sykluser av BV. Pasientene i ALCANZA subgruppe ble selektert retrospektivt på bakgrunn av behandlingssykluser.

Det primære endepunktet for begge disse posthoc analysene var ORR4. Resultatene var nokså like mellom de to studiene: ORR4 var 40 % for ALCANZA subgruppen og 41,7 % for EORTC. Median PFS for ALCANZA subgruppe var 9,6 måneder (95 % KI: 6,9 – 17,6) og 7 måneder (IQR 2-12) for EORTC.

Sikkerhet

Sikkerhetsresultater i den opprinnelige innsending:

Den hyppigste bivirkningen fra ALCANZA studien (basert på median 12 behandlingssykluser med BV) var perifer neuropati (45 %). 17/66 pasienter i BV-armen og 5/65 pasienter i komparatorarmen avsluttet behandlingen tidligere enn planlagt på grunn av bivirkninger. Bivirkninger ble ikke videre vurdert ved forrige metodevurdering da det ikke ble vurdert som relevant å utrede den helseøkonomiske modellen.

Sikkerhetsresultater i den oppdaterte innsending:

I ALCANZA subgruppen (basert på median 6 behandlingssykluser med BV) var det færre pasienter som opplevde alvorlige bivirkninger sammenlignet med ALCANZA ITT (19 % sammenlignet med 27 %).

EORTC studien undersøkte hovedsakelig perifer neuropati (PN), da dette var den vanligste bivirkningen (44 % av pasientene utviklet PN). Pasienter som utviklet PN hadde mottatt et høyere antall BV infusjoner ($10,19 \pm 5,7$ versus $6,52 \pm 5,3$) og hadde mottatt en høyere kumulativ dose (median/IQR: 1256,4 (725,5-1653) mg versus 561 (304,5-1072) mg) i forhold til pasienter som ikke utviklet PN.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av BV (Adcetris) til aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Legemiddelverkets vurdering

Resultater fra ALCANZA subgruppe og EORTC-studien viser at om lag 40 % av pasientene i ALCANZA subgruppen og i EORTC studien oppnådde ORR4. Median tid til respons var 3,6 måneder i ALCANZA subgruppen og 8 uker i EORTC studien

Det er flere usikkerhetsmomenter ved innsendt dokumentasjon. ORR4 anses blant annet ikke å være et godt endepunkt for å differensiere effekten av kortere vs. lengre behandlingsvarighet, da kun en andel av pasientene i respons vil ha seponert behandlingen ved dette målepunktet. Det er og problematisk at det ikke fremgår fra innsendt dokumentasjon hvordan pasienter ble selektert til subgruppene, og resultatene blir vanskelig å tolke siden pasientene i studiene ikke ble randomisert på forhånd til kort- vs. lang behandlingsvarighet. De to analysene gir imidlertid hverken grunnlag for å sammenlikne effekt og sikkerhet av lang (inntil 16 sykluser) vs. kort (6-8 sykluser) BV behandlingsvarighet, eller for å vurdere effektstørrelse og varighet ved tidlig seponering av BV hos pasienter i **respons**.

Data fra Real World studien EORTC indikerer at pasientpopulasjonen i klinisk praksis kan være mindre selektert enn ALCANZA studiepopulasjonen, med resulterende større andel ikke-respondere/pasienter som ikke tolererer behandlingen. Dersom det samme vil være tilfelle i norsk klinisk praksis kan dette støtte opp om at behandlingsvarigheten vil være lavere enn det som ble vist i ALCANZA studien.

Utviklingen av perifer neuropati synes å være knyttet til antall behandlingssykluser og kumulativ dose av legemiddelet.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	7
LOGG.....	8
ORDLISTE	10
1 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
1.1 Pasientpopulasjon.....	13
1.2 Resultater fra relevante kliniske studier.....	16
1.2.1 Effekt	16
1.2.2 Bivirkninger.....	18
2 ØKONOMISK ANALYSE	21
3 OPPSUMMERING.....	23
REFERANSER	25

Logg

Bestilling:	<i>IDnr: ID2022_033: Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som har mottatt minst en systemisk tidligere behandling. Revurdering.</i>
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en tidligere systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. <i>Firma bes om å sende inn data som belyser effekt og sikkerhet basert på et lavere antall behandlingssykluser enn det som ble benyttet i studien som lå til grunn for forrige metodevurdering (ID2017_075).</i>
Forslagstiller:	Sykehusinnkjøp HF
Legemiddelfirma:	Takeda AS
Preparat:	Adcetris
Virkestoff:	Brentuksimabvedotin
Indikasjon:	Adcetris er indisert til behandling av voksne pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling
ATC-nr:	L01FX05
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet / indikasjonsutvidelsen	25-10-2012 / 15-11-2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-02-2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-07-2022
Klinikere kontaktet for første gang	04-10-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	15-09-2022

Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	9 dager
Rapport ferdigstilt:	15-03-2023
Saksbehandlingstid:	246 dager. Dette innebærer 65 dager i påvente av tildeling til saksutredere og i tillegg ytterligere 9 dager i påvente av fullstendige opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 172 dager.
Saksutredere:	Monica Hallem Akerholdt Helga Haugom Olsen
Kliniske eksperter:	Alexander Fosså, overlege Oslo Universitetssykehus. Medisinsk fagekspert har også bidratt i dokumentasjonspakken fra Takeda AS og gitt innspill for Norsk Lymfomgruppe. Øystein Fluge, overlege, Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

AE	Adverse effect/Bivirkning
AUP	Apotekenes utsalgspris
BV	Brentuksimabvedotin
CTCL	Kutant T-cellelymfom
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EMA	European Medicines Agency
IQR	Interkvartil range
IRF	Independent review facility/ uavhengig kontrollkomite
ITT	Intention to treat
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MF	Mycosis fungoides
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
ORR4	Objektiv responsrate som varer minst 4 måneder
pcALCL	Primært kutant anaplastisk storceller T-cellelymfom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PN	Perifer nøytropeni
RWE	Real World Evidence

1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var fase III studien ALCANZA (4) som ble vurdert av EMA ved innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon. I denne studien ble pasientene behandlet med median 12 behandlingssykluser. ALCANZA-studien er ytterligere beskrevet i metodevurderingen ID2017_075 (3).

Til denne metodevurderingen har Takeda levert dokumentasjon på effekt og sikkerhet av BV hos pasienter med MF og pcALCL som har blitt behandlet med median 6 behandlingssykluser. Denne oppdaterte dokumentasjonen baserer seg på en subgruppe fra ALCANZA studien og en retrospektiv multisenter EORTC-studie (12) som var basert på en real-world kohort fra 8 europeiske land. De er begge posthoc analyser, hvor pasientene i ALCANZA subgruppe ble selektert retrospektivt. Fra EORTC studien ble kun median antall behandlingssykluser rapportert, og ALCANZA subgruppe valgte derfor pasienter på bakgrunn av samme antall median behandlingssykluser som EORTC. Gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra ALCANZA subgruppe var 7,13. Takeda har også sendt inn oppdaterte femårs-data for ALCANZA (13) (omtalt som ALCANZA ITT) som ikke var tilgjengelig ved forrige metodevurdering.

Tabell 1: Oversikt over innsendte studier. Kilde: Innsendt dokumentasjon

	ALCANZA subgruppe	EORTC	ALCANZA ITT
Design	Retrospektivt selektert fra ALCANZA. n=30	Retrospektiv, multisenter studie fra 8 land basert på en real world kohort. n=72.	Åpen, randomisert, multisenter fase III studie. Pasientene ble randomisert 1:1. n=128
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med CD30+ MF eller pcALCL med minst en tidligere systemisk behandling. Median oppfølgingstid: 45,9 måneder (95 % KI: 41,0-49,4)	Voksne pasienter med MF/SS som stod på BV-behandling frem til juli 2019, og som ikke var med i ALCANZA studien. Median oppfølgingstid (IQR): 20,5 måneder (934,75)	Voksne pasienter med CD30+ MF eller pcALCL med minst en tidligere systemisk behandling. Median oppfølgingstid: 45,9 måneder (95 % KI: 41,0-49,4)
Intervensjon	Brentuksimabvedotin 1,8 mg/kg i 3-ukers intervaller. Median antall sykluser: 6 (3-12)	Brentuksimabvedotin 1,8 mg/kg i 3-ukers intervaller. Median antall sykluser: 6 (4-12)	Brentuksimabvedotin 1,8 mg/kg i 3-ukers intervaller. Median antall sykluser: 12 (5-16)
Komparator	Legens valg av metotreksat eller beksaroten	N/A	Legens valg av metotreksat eller beksaroten
Primære utfallsmål	ORR4 (Objektiv responsrate som varte minst 4 måneder) CR (komplett respons)	ORR4 (Objektiv responsrate som varte minst 4 måneder) ORR (Objektiv responsrate) (CR + PR) TTR (Tid til respons) RD (Varighet av respons) PFS (Progresjonsfri overlevelse, uavhengig komitèvurdert) TNT (Tid til neste behandling)	ORR4 (Objektiv responsrate som varte minst 4 måneder) CR (komplett respons)
Sekundære utfallsmål	ORR (objektiv responsrate) PFS (progresjonsfri overlevelse, uavhengig komitèvurdert) TTR (tid til respons) DOR (varighet av respons) Bivirkninger	Bivirkninger	ORR (objektiv responsrate) PFS (progresjonsfri overlevelse, uavhengig komitèvurdert) TTR (tid til respons) DOR (varighet av respons) Bivirkninger

1.1 Pasientpopulasjon

Tabell 2 gir en oppsummering av pasientkarakteristika fra ALCANZA (subgruppe og ITT) og EORTC.

Tabell 2: Pasientkarakteristika fra ALCANZA subgruppe, ALCANZA ITT (kun pasienter behandlet med BV) og EORTC. Kilde: Innsendt dokumentasjon.

	ALCANZA subgruppe (n=30)	EORTC (n=72)		ALCANZA BV-arm (n=64)
Alder, median	64 (22-83)			62 (22-83)
Alder, gjennomsnitt SD	60,3 (14,25)	61,3 (12,4)		59,5 (13,99)
Kjønn (andel menn)	17 (57)	43 (59,7)		33 (52)
Sykdomsvarighet, median måneder	42,17			42,17
ECOG n (%)				
0	20 (67)			43 (67)
1	9 (30)			18 (28)
2	1 (3)			3 (5)
CTCL type n (%)				
MF	25 (83)	57 (79,1)		48 (75)
pcALCL	5 (16,6)			16 (25)
SS		15 (20,8)		
Sykdomsstadium (MF) n (%)				
IA-IIA	8 (27)			15 (23)
IIB-IV	16(53)			32 (50)
Ukjent	1 (4)			1 (2)
Ingen sykdomsstadium (pcALCL) n (%)	5 (17)			16 (25)
Sykdomsstadium ved diagnose n (%)				
IIIA		1 (1,4)		
IB-IIIB		37 (51,2)		
IVA-IVB		34 (40,3)		
CD 30 uttrykk n (%)				
< 5	2 (6,7)	14 (19,4)		3 (4,7)
5-10	6 (20)	14 (19,4)		11 (17,2)
>10	22 (73,3)	44 (61,2)		50 (78,1)
Tidligere systemiske behandlinger, n (%)		<3	46 (65,9%)	2
		>=3	26 (36,1)	
Median antall sykluser med BV	6 (3-12)	6 (4-12)		12 (5-16)

Fordelingen mellom kjønn og gjennomsnittlig alder var nokså likt i studiene. Det var flere pasienter i stadium IA-IIA i ALCANZA subgruppe og ITT enn i EORTC. Det var flere med et høyere CD30-uttrykk i ALCANZA subgruppe og ITT sammenlignet med EORTC. ALCANZA subgruppe og ITT bestod av CTCL subgruppene MF og pcALCL, mens EORTC bestod av subgruppene MF og SS.

Den ene medisinske fageksperten som legemiddelverket har vært i kontakt med har vurdert overførbarheten av pasientpopulasjonene fra ALCANZA subgruppe og ITT, i tillegg til EORTC-studien, til norsk klinisk praksis.

Fageksperten forteller at pasientpopulasjonen for denne sykdommen aldri har vært kartlagt i Norge, men at pasientpopulasjonen fra studiene er overførbart til norsk klinisk praksis. Det er en noe større andel pasienter i stadium IA-IIA i ALCANZA studien enn norsk klinisk praksis, og fagekspert forteller at de treffer få pasienter i stadium I-IIA, da det er sjeldent de starter med systemisk behandling ved så begrenset sykdom. Disse pasientene i tidligere sykdomsstadier kan likevel være aktuelle for BV dersom de er har mer utbredt sykdom og annen lokalbehandling svikter. Fagekspert beskriver og at det ikke testes systematisk for CD30-ekspressjon for denne pasientgruppen, slik at overførbarheten til norsk klinisk praksis er usikker. Dersom BV vil bli tatt i bruk, så vil CD30-testing gjøres rutinemessig. Det beskrives at BV trolig vil brukes som 2. eller 3. linje av systemisk behandling dersom det innføres.

Det er kun EORTC-studien som inneholder pasienter med SS. Fagekspert forteller at denne studien viser noe flere SS-pasienter i studiepopulasjonen enn det som er forventet å se klinisk praksis i Norge, men påpeker at det er så små tall i Norge slik at alle forskjeller må sees på som tilfeldige. Pasienter med SS inngår ikke i aktuell bestilling og denne subgruppen ble ekskludert fra ALCANZA studien. Denne subgruppen blir derfor ikke omtalt videre i rapporten.

Behandlingsvarighet med BV

Preparatomtale for BV beskriver at pasienter med CTCL bør gjennomgå *opptil* 16 behandlingssykluser (2). Medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har kontaktet har erfaring med behandling med BV for andre indikasjoner enn CTCL, blant annet for Hodgkins lymfom. I disse tilfellene beskriver fagekspert at det er sjeldent de behandler med 16 sykluser, hovedsakelig på grunn av intoleranse, progrediering av sykdom og kostnadsvurderinger. Pasientene som responderer får ofte 6-8 sykluser, og pasientene som ikke responderer på behandlingen får enda færre sykluser. Pasientene som går videre til allogen stamcelletransplantasjon får også et lavere antall sykluser. Uansett respons, så stopper de som regel ved 8 sykluser. Fagekspert antar derfor at det er median 6 sykluser som er mest hensiktsmessig i norsk klinisk praksis.

Takeda har i innsendt dokumentasjon presentert en oversikt over andre RWE-studier av BV til behandling av CTCL hvor pasienter er behandlet med et lavere antall behandlingssykluser (Tabell 3).

Legemiddelverket har ikke vurdert disse studiene ytterligere, men tabellen beskriver at pasienter har oppnådd respons (ORR/ORR4) med et lavere antall behandlingssykluser.

Tabell 3: Oversikt over andre RWE-studier med et lavere antall behandlingssykluser med BV. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Trial	Population	Sample size (n)	Median number of cycles	Geography	ORR (CR)	Most common reported AEs*
Stranzenbach R, Stadler R. 2021 ¹	MF, SS, pc CD30+ LyP, pcPTCL, pcPTCL-NOS	26	6	Germany	84.6% (30.8%)	Peripheral sensory polyneuropathy (38.5%), IRR (11.5%)
Henderson Berg M-H, et al. ²	MF, SS, pc CD30+ LyP, ENKTL	17	6.5 (IQR:3.75-8)	Canada	ORR4: 52.9% (CR in skin: 35.3%)	PN (47%)
Karadag FK, et al. 2020 ³	MF, SS, pc CD30+ LyP	10	NR	Turkey	pcALCL patients (n=3) 100% (100%)	PN (40%), GI disturbances (10%)
Lamarque M, et al. 2016 ⁴	MF, SS, pc CD30+ LyP	56 Primary CTCL: n=18**	6 (range: 1,16)	France	Primary CTCL (n=18) 72%	Overall population PN (53%), anemia (51%), neutropenia (42%), thrombocytopenia (37%), infections (29%)
Engelina S, et al. 2020 ⁵	MF, pcPTCL	12	8.5 (range:4,16)	UK	75% (50%)	PN (41.7%), GI disturbance (16.7%), dyspnea (16.7%)
Mehra T, et al. 2015 ⁶	MF, SS	4		Switzerland	50% (25%)	Erosive erythroderma (25%)
Papadavid E, et al. 2021 ⁷	MF, SS	72	6	Europe	68.6% (26.9%)	PN (44.4%)
O'Donnell M, et al. 2021 ⁸	MF	171 MF-LCT: n=23	NR	US	In lymph nodes (n=4) ORR: n=2; CR: n=2	Not reported
Lewis DJ, et al. 2021 ⁹	SS	13	6 (range: 2,13)	US	38% (8%)	Diarrhea (31%), fatigue (31%), PN (31%), constipation (15%)

Aktuelle behandlingsalternativer

Ved forrige metodevurdering ble Takeda sitt valg av beksaroten og metotreksat som komparator vurdert som ikke relevant av Legemiddelverket.

Helsedirektoratet sitt handlingsprogram for lymfekreft beskriver at pcALCL som oftest er lokalisert til en lesjon og har utmerket prognose med lokal behandling og/eller strålebehandling. Kun de disseminerte former av sykdommen skal ha systemisk behandling, da med cytostatikabehandling, CHOP (10). Beksaroten har godkjent indikasjon for voksne pasienter med CTCL i fremskreden tilstand, som er resistente mot minst en systemisk behandling (14). Denne indikasjonen inkluderer da både MF og pcALCL. Beksaroten er det eneste legemiddelet, i tillegg til BV, som har godkjent indikasjon for CTCL i Norge.

Ved innspill til revurdering i 2018 kom medisinsk fagekspert med beskrivelse av dagens behandling for aktuelle pasienter. Fagekspert beskrev da at pasienter som primært eller over tid utvikler mer utbredt MF sykdom, og som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av lokalbehandling, vil være aktuell for systemisk behandling. På dette stadiet har pasienten ofte en kortere forventet levetid, kanskje kun 3-5 år. I disse tilfellene behandles pasientene i norsk klinisk praksis i dag med interferon, beksaroten, gemcitabin, metotreksat, alemtuzumab eller klorambucil. Ved manglende respons eller raskt tilbakefall av sykdom vil behandlingen i andrelinje bestå av de samme behandlingene som i førstelinje dersom de ikke er prøvd tidligere. Fagekspert beskriver at valg av behandling avhenger av skjønnsmessige vurderinger og preferanser fra onkolog.

Ved kontakt med fagekspert ved denne metodevurderingen beskrives det at det kan brukes flere linjer med kjemoterapi når interferon og beksaroten svikter i behandling av MF, blant annet metotreksat, trofosamid, klorambucil og kombinasjonsregimer. Det antas fra kliniker at BV kan tas i bruk før eller mellom en av disse behandlingene.

Det er som beskrevet over flere behandlinger som kan være relevante til behandling av MF og pcALCL. Legemiddelverket har ikke tatt videre stilling til valg av komparator i denne metodevurderingen.

1.2 Resultater fra relevante kliniske studier

1.2.1 Effekt

Tabell 4: Effekresultater fra endelig analyse fra ALCANZA subgruppe, ALCANZA ITT (kun BV-arm) og EORTC. Kilde: Innsendt dokumentasjon (12, 13).

	ALCANZA subgruppe n=30 (%)	EORTC n=67* (%)	ALCANZA ITT Brentuksimabvedotin n=64 (%)	Utprøvers valg av methotrexat eller bexaroten n=64 (%)
Objective response lasting at least 4 months (ORR4 per IRF)	12 (40,0)	28 (41,7)	35 (54,7)	8 (12,5)
Complete response (CR)	4 (13,3)	18 (26,9)	11 (17,2)	1 (1,6)
Partial response (PR)	13 (43,3)	27 (40,3)	31 (48,4)	12 (18,8)
Overall response (ORR (CR +PR))	17 (56,7)	45 (68,6)	42 (65,6)	13 (20,3)
Stable disease (SD)	11 (36,7)	9 (13,4)	10 (15,6)	18 (28,1)
Progression of disease (PD)	2 (6,7)	13 (19,4)	35 (7,8)	22 (34,4)
Median PFS per IRF, months (95 % CI)	9,6 (6,9-17,6)	7 (IQR 2-12)	16,7 (15,4-21,6)	3,5 (2,4-4,6)

*Kun 67/72 pasienter var aktuelle for vurdering av effekt da 5/72 fortsatt var under BV-behandling.

Tabell 5: Tid til respons på behandling med BV vurdert av IRF og varighet av respons for endelig analyse av ALCANZA subgruppe, ALCANZA ITT og EORTC. Kilde: innsendt dokumentasjon.

	ALCANZA subgruppe (n=18)	EORTC (n=45)	ALCANZA ITT (n=42)
Median Time to response (TTR)	3,6 måneder (2,1 – 4,4)	8 uker (IQR 5,5 – 14)	2,3 måneder (2,1 – 4,4)
Median Duration of response (DOR)	11,5 måneder (4,2-20,6)	9 måneder (IQR 3,4-14)	15,1 måneder (9,8-25,5)

Andel pasienter som oppnådde ORR4 med BV-behandling med median 6 behandlingssykluser var nokså like i ALCANZA subgruppe og EORTC (40 % vs 41,7 %). Til sammenligning var ORR4 i ITT populasjonen 54,7 %. ORR var noe lavere i ALCANZA subgruppe sammenlignet med EORTC (56,7 % vs 68,8 %). Det var flere pasienter i EORTC som opplevde komplett respons (26,9 %) sammenlignet med ALCANZA subgruppe (13,3 %). Median PFS var sammenlignbart mellom ALCANZA subgruppe og EORTC (9,6 måneder vs 7 måneder). Det var flere pasienter i ALCANZA subgruppe som var i responskategorien stabil sykdom sammenlignet med EORTC (36,7 % vs 13,4 %), og det var færre som progredierte (6,7 % vs 19,4 %).

Tid til respons av behandling (TTR) ble undersøkt hos et mindre utvalg pasienter (n=18 i ALCANZA subgruppe og n=45 i EORTC), hvor ALCANZA subgruppe viste noe lengre TTR sammenlignet med EORTC (3,6 måneder sammenlignet med 8 uker). Median varighet av respons (DOR) var kortere for ALCANZA subgruppe (11,5 måneder) og EORTC (9 måneder) sammenlignet med ITT-populasjon (15,1 måneder). Se Tabell 5.

I EORTC studien var det 24 pasienter som fullførte BV-behandlingen og 8 pasienter var fremdeles under behandling ved studieslutt. 34 pasienter avsluttet behandlingen før studieslutt, hvor 21 av disse avsluttet på grunn av sykdomsprogresjon.

Ved siste oppfølging (median oppfølgingstid 20,5 måneder) var 10/45 (22,2 %) av pasientene døde. 13/45 (28,8 %) hadde sykdomsprogresjon og endret behandling. 2/45 (4,4 %) var fortsatt på BV-behandling og 3/45 (6,6%) hadde fortsatt komplett respons uten noe behandling. 10/45 (22,2%) mottok videre allogen stamcelletransplantasjon, hvor halvparten av disse oppnådde komplett respons.

1.2.2 Bivirkninger

Bivirkninger fra ALCANZA studien ble undersøkt hos 66 av pasientene i ITT-populasjonen, og hos 31 pasienter fra subgruppen. EORTC studien inkluderte alle pasientene i sin sikkerhetspopulasjon, men det ble kun undersøkt hvor mange av pasientene som utvikler perifer neuropati (PN) og hvor mange pasienter som avsluttet studien på grunn av bivirkninger. Se Tabell 6.

Tabell 6: Bivirkninger fra endelig analyse fra ALCANZA subgruppe, ALCANZA ITT og EORTC. Kilde: Innsendt dokumentasjon.

	<i>BV fra ALCANZA subgruppe N=31* n (%)</i>	<i>BV fra ALCANZA ITT N=66 n (%)</i>	<i>BV fra EORTC n=72 N (%)</i>	<i>Utprøvers valg av methotrexat eller bexaroten n=62 N (%)</i>
Any AE	29 (94)	63 (95)	N/R	56 (90)
Grade 3 or higher AE	14 (45)	27 (41)	N/R	29 (47)
Drug-related AE	27 (87)	57 (86)	N/R	44 (71)
Drug-related grade 3 or higher AE	11 (35)	19 (29)	N/R	18 (29)
Serious AE	6 (19)	18 (27)	N/R	18 (29)
Drug-related serious AE	4 (13)	8 (12)	N/R	3 (5)
AE resulting in study drug discontinuation	13 (42)	17 (26)	6 (8)	5 (8)
On-treatment deaths	1 (3)	4 (6)	N/R	0
Peripheral neuropathy	N/R	44 (67)	32 (44,4)	4 (6)

N/R: Not reported. *: Dette utvalget inneholder en pasient mer enn utvalget for effekt da en pasient døde innen 30 dager etter siste dose gitt i studien.

ALCANZA

Bivirkningsprofilen var for det meste lik mellom subgruppen og ITT-populasjonen. Det var færre pasienter som opplevde alvorlige bivirkninger i subgruppen i forhold til ITT-populasjonen. Det var en høyere andel pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger i subgruppen sammenlignet med ITT (42 % vs 26 %). Dette forklarer Takeda med at det trolig var mer skjøre pasienter i denne subgruppen, ettersom pasientene hadde fått færre behandlingssykluser. Tilfeller av PN ble ikke undersøkt i subgruppen.

EORTC:

21 pasienter avsluttet studien på grunn av bivirkninger. PN var det vanligste bivirkningen (44 %). PN var reversibel hos de fleste pasientene (87,5 %), dosejustering var nødvendig hos 9 av disse pasientene, og 4 av disse avsluttet behandlingen på grunn av PN. Det var ingen signifikant sammenheng mellom PN og undergruppe av CTCL ($p=0,53$), sykdomsstadium ($p=0,51$), CD30+ uttrykk ($p=0,91$) eller ORR ($p=0,07$). Det var derimot en sammenheng mellom utvikling av PN og antall behandlingsinfusjoner av BV ($p=0,017$) og kumulativ dose BV ($p=0,001$).

Pasienter som utviklet PN hadde mottatt et høyere antall BV infusjoner ($10,19 \pm 5,7$ versus $6,52 \pm 5,3$) og hadde mottatt en høyere kumulativ dose (median/IQR: 1256,4 (725,5-1653) mg versus 561 (304,5-1072) mg) i forhold til pasienter som ikke utviklet PN.

Innspill fra medisinsk fagekspert beskriver at BV allerede er brukt ved andre lymfomtyper og at legemiddelet har en velkjent risikoprofil. Det er fra fageksperten sitt ståsted ansett som et tolerabelt legemiddel hvor fagmiljøet har erfaring med å håndtere de vanlige (perifer neuropati) og mer sjeldne bivirkninger.

Legemiddelverkets vurdering

Takeda har levert en subgruppeanalyse fra den pivotale ALCANZA studien samt en multisenter RWE-studie fra 8 europeiske land (EORTC). EORTC rapporterte median antall BV behandlingssykluser på 6. Det samme antallet (median 6) ble derfor brukt for å definere subgruppen fra ALCANZA studien. Det framgår imidlertid ikke av innsendt dokumentasjon hvordan de individuelle pasientene til subgruppen ble selektert. Begge de innsendte analysene er retrospektive, post-hoc analyser. Den største svakheten ved dokumentasjonen er imidlertid at ingen av studiene randomiserte pasientene til kort- vs. lang behandlingsvarighet og at kort behandlingsvarighet ble definert basert på median antall sykluser. For å kunne etablere effekt ved ulike behandlinglengder hadde det vært sterkt foretrukket om Takeda hadde dokumentert dette ved en RCT, istedenfor de aktuelle retrospektive post-hoc analysene.

Legemiddelverket har likevel forståelse for at det kan være utfordrende å gjennomføre dette for så små pasientpopulasjoner som er aktuelle for denne metoden.

I ALCANZA studien ble BV gitt til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Sammenliknet med ALCANZA ITT populasjonen er dermed ALCANZA subgruppen beriket med pasienter som ikke responderte på- eller ikke tolererte behandlingen. Pasienter i respons som tolererte behandlingen fikk BV i opptil 16 sykluser iht. studieprotokollen. Det antas at det samme vil være tilfelle for EORTC studien. Ettersom pasientene ikke ble randomisert til ulike behandlinglengder på forhånd, så kan det antas at pasienter som seponerte behandlingen tidlig var de som opplevde uakseptabel toksisitet, manglende respons eller manglende varighet av respons. På samme måte kan det antas at pasientene som opplevde vedvarende respons fikk lengre behandling. De to post-hoc analysene gir dermed hverken grunnlag for å sammenlikne effekten og sikkerheten av kort- vs. lang BV behandlingsvarighet, eller for å vurdere effektstørrelse og varighet ved tidlig seponering av BV hos pasienter i respons.

Rapporterte baselinekarakteristika fra ALCANZA ITT populasjonen, ALCANZA subgruppen og EORTC ser ut til å være stort sett sammenlignbare, selv om det i EORTC studien var en noe lavere andel pasienter med CD30 uttrykk >10 . Dette tilsier at det vil være vanskelig å forutse hvilke pasienter som vil svare på og tolerere behandling. Overførbarheten av pasientpopulasjonen til norsk klinisk praksis er bekreftet fra medisinsk fagekspert.

Om lag 40% av pasientene i ALCANZA subgruppen og i EORTC studien oppnådde ORR4. Median tid til respons var 3,6 måneder i ALCANZA subgruppen og 8 uker i EORTC studien. ORR4 anses ikke være et godt endepunkt for å differensiere effekten av kortere vs. lengre behandlingsdurasjon, da kun en andel av pasientene i respons vil ha seponert behandlingen ved dette målepunktet.

Tid-til-hendelse endepunktene (DOR, PFS) kunne ha gitt et mer relevant bilde av effektforskjeller ved ulik behandlingsdurasjon, men som beskrevet over reflekterer resultatene fra disse endepunktene effektstørrelsen i en populasjon med færre respondere/økt grad av bivirkninger, heller enn langtidseffekten ved tidlig seponering.

Basert på innsendt dokumentasjon er det dermed ikke mulig å konkludere noe om effekten av BV ved kort (6-8) sammenlignet med lang (inntil 16 sykluser slik anbefalt i godkjent SPC) behandlingsvarighet hos responderende pasienter. Beskrivelsen fra preparatomtalen om at pasienter skal behandles med *opptil* 16 sykluser er basert på ALCANZA studien samt de pivotale studiene for r/r Hodkins lymfom (HL) og systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). Det finnes per i dag ingen randomiserte studier som sammenlikner ulik behandlingsvarighet av BV, og optimal behandlingstid med BV er dermed ikke etablert. Legemiddelverket ønsker derfor å påpeke at selv om de innsendte data fra Takeda ikke tillater oss å konkludere vedrørende en effektstørrelse for kort vs lang behandlingsvarighet, så finnes det samtidig begrenset dokumentasjon som støtter at den godkjente behandlingsvarigheten (inntil 16 sykluser) er den optimale.

Utviklingen av perifer neuropati synes å være knyttet til antall behandlingssykluser og kumulativ dose av legemiddelet.

EORCT studien indikerer at pasientpopulasjonen i klinisk praksis kan være mindre selektert enn ALCANZA studiepopulasjonen, med resulterende større andel ikke-respondere/pasienter som ikke tolererer behandlingen. Dersom det samme vil være tilfelle i norsk klinisk praksis kan dette totalt sett lede til et lavere antall median behandlingssykluser. For pasienter med respons foreligger det ikke tilstrekkelig data for å anbefale tidligere behandlingsstopp.

2 Økonomisk analyse

Takeda sine antagelser om antall pasienter som er forventet å bli behandlet med BV i de første fem årene er presentert i Tabell 7. Antall aktuelle pasienter dersom BV ikke innføres er anslått i Tabell 8.

Tabell 7: Takeda sine antakelser over antall pasienter dersom Adcetris blir innført

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris	3	5	6	6	6
Targretin (Beksaroten)	2	1	0	0	0
Metotreksat	1	0	0	0	0

Tabell 8: Takeda sine antakelser over antall pasienter dersom Adcetris IKKE blir innført.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris	0	0	0	0	0
Targretin (Beksaroten)	5	5	5	5	5
Metotreksat	1	1	1	1	1

Legemiddelverket har valgt å presentere en forenklet oversikt over legemiddelkostnadene for Adcetris (BV) og komparatorerne methotrexat og Targretin (beksaroten), se Tabell 9 og Tabell 10. Ettersom Adcetris er en infusjonsbehandling, så vil det kreves behandling i spesialisthelsetjenesten, i motsetning til komparatorerne hvor behandlingen gis som tablett. Legemiddelverket har ikke tatt hensyn til administrasjonskostnadene knyttet til infusjonsbehandling på sykehus.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av BV (Adcetris) til aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Tabell 9: Kostnader for aktuelle legemiddelpakninger (maksimal AUP inkludert mva.).

Preparat	Styrke	Pakning	Maksimal AUP inkludert mva.
Adcetris infusjon	50 mg	Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	37 760,20
Methotrexat tabletter	2,5 mg	100 tabletter	186,50
Targretin (Beksaroten) tabletter	75 mg	100 kapsler	13 824,30

Tabell 10: Kostnader per pasient (maksimal AUP inkl mva) for Adcetris, methotrexat og Targretin (beksaroten)

Preparat	Antall sykluser	Enheter per dag	Kostnad per syklus (maksimal AUP inkludert mva.)	Totale kostnader
Adcetris	6	3*	113 280,6	679 683,6
	8	3*	113 280,6	906 244,8
	16	3*	113 280,6	1 812 489,6
Methotrexat		10**	18,65	273,41
Targretin (Beksaroten)		8***		110 594,4

* Anbefalt dosering er 1,8 mg/kg hver tredje uke. Antar pasient på 75 kg

**I følge Takeda var gjennomsnittlig dose av methotrexat i ALCANZA var 23,44 mg per uke fordelt på gjennomsnittlig 14,66 sykluser

***I følge Takeda ble beksaroten i ALCANZA gitt i doser på 300 mg/m² per dag for en gjennomsnittlig behandlingsperiode på 162,56 dager

3 Oppsummering

I 2018 ble det gjennomført en metodevurdering av BV til behandling av CD30+ kutant T-celle lymfom som har mottatt minst en tidligere behandling (ID2017_075). Denne metoden ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum. Den aktuelle metodevurderingen er en revurdering av BV, ved redusert antall behandlingssykluser, for bruk i subgruppene Mycosis fungoides (MF) og primær kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL); de to vanligste formene for CTCL.

Revurderingen ble bestilt basert på et nytt pristilbud fra Takeda i kombinasjon med innspill fra medisinsk fagekspert om at det burde tas hensyn til et lavere antall behandlingssykluser for bedre samsvar med norsk klinisk praksis.

Preparatomtalen for BV beskriver at pasienter med CTCL bør gjennomgå *opptil* 16 sykluser. Ingen dosefinnende studier ble gjennomført i forbindelse med indikasjonsutvidelsen. Anbefalt behandlingsregime baserer seg derfor på data fra residiverende og refraktært HL og sALCL, der behandlingen skal gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, inntil maksimalt 16 sykluser. I norsk klinisk praksis gis det imidlertid et redusert antall behandlingssykluser sammenliknet med maksimalt godkjent behandlingsslengde. Ifølge en medisinsk fagekspert Legemiddelverket har konsultert får pasienter som responderer på behandlingen ofte 6-8 sykluser, mens ikke respondere og pasienter som går videre til allogen stamcelle transplantasjon får enda kortere behandling.

I den pivotale studien for CTCL indikasjonen (ALCANZA) ble pasientene behandlet med median 12 sykluser og hadde median oppfølgingstid på 45,9 måneder. Denne behandlingsvarigheten ble lagt til grunn i den opprinnelige metodevurderingen. I henhold til den bestilte revurderingen har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved redusert antall behandlingssykluser for brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som har mottatt minst en tidligere systemisk behandling. Takeda har for denne metodevurderingen levert data på effekt og sikkerhet fra ALCANZA studien for subgruppen som er behandlet med median 6 behandlingssykluser. I tillegg har de levert data fra en multisenter RWE-studie fra 8 europeiske land (EORTC), som rapporterte median antall BV behandlingssykluser på 6. Begge analysene er retrospektive, post-hoc analyser.

I ALCANZA studien ble BV gitt til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Sammenliknet med ALCANZA ITT populasjonen er dermed ALCANZA subgruppen beriket med pasienter som ikke responderte på- eller ikke tolererte behandlingen. Pasienter i respons (og som tolererte behandlingen) fikk BV i opptil 16 sykluser iht. studieprotokollen. Det antas at det samme vil være tilfelle for EORTC studien. Primært reflekterer de innsendte resultatene dermed effektstørrelsen i en populasjon med større andel ikke-respondere/pasienter som ikke tolererer behandling. Som forventet ser median responsvarighet og progresjonsfri overlevelse ut til å være noe lavere i denne populasjonen, selv om resultatene må tolkes med forsiktighet.

De to analysene gir imidlertid hverken grunnlag for å sammenlikne effekt og sikkerhet av lang (inntil 16 sykluser) vs. kort (6-8 sykluser) BV behandlingsvarighet, eller for å vurdere effektstørrelse og varighet ved tidlig seponering av BV hos pasienter i respons. Det foreligger per i dag ingen data fra randomiserte sammenlikninger av lang vs. kort behandlingsvarighet, og optimal behandlingstid med BV er dermed ikke

etablert. Legemiddelverket ønsker å påpeke at selv om de innsendte data fra Takeda ikke tillater oss å konkludere vedrørende en effektstørrelse for kort vs lang behandlingsvarighet, så finnes det samtidig ingen annen dokumentasjon som støtter at den godkjente behandlingsvarigheten (inntil 16 uker) er den optimale.

Utviklingen av perifer neuropati synes å være knyttet til antall behandlingssykluser og kumulativ dose av legemiddelet.

EORCT studien indikerer at pasientpopulasjonen i klinisk praksis kan være mindre selektert enn ALCANZA studiepopulasjonen, med resulterende større andel ikke-respondere/pasienter som ikke tolererer behandlingen. Dersom det samme vil være tilfelle i norsk klinisk praksis kan dette totalt sett lede til et lavere antall median behandlingssykluser. For pasienter med respons foreligger det ikke tilstrekkelig data for å anbefale tidligere behandlingsstopp.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av BV (Adcetris) til aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk, 15-03-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Monica Hallem Akerholdt
Helga Haugom Olsen

Referanser

1. Nye Metoder. ID2022_033: Brentuksimabvedotin (Adcetris) - Indikasjon III - Revurdering 2022 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/brentuksimabvedotin-adcetris-indikasjon-iii-revurdering>].
2. Statens Legemiddelverk. Adcetris, preparatomtale 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_no.pdf].
3. Statens Legemiddelverk. ID2017_075 Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste: Brentuksimabvedotin til behandling av pasienter med CD30+ kutan T-celle lymfom 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Brentuximabvedotin_Adcetris%20\(ID2017_075\)_hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Brentuximabvedotin_Adcetris%20(ID2017_075)_hurtig%20metodevurdering.pdf)].
4. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555-66.
5. European Medicines Agency. Adcetris, Assessment report 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
6. Helseinformatikk N. Hydlymfom (Mycosis fungoides) 2022 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hud/skjellende-utslett-ekskl-eksem-og-psoriasis/hudlymfom-mycosis-fungoides/>].
7. Farstad IN. Sézarys syndrom: Store Norske Leksikon, ; 2020 [Available from: https://sml.snl.no/S%C3%A9zarys_syndrom].
8. Krefregisteret. Årsrapport - Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2021 [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/%C3%85rsrapport%202021%20Nasjonalt%20kvalitetsregister%20for%20lymfoide%20maligniteter.pdf>].
9. European Medicines Agency. Brentuksimabvedotin: EU/3/11/939: Orphan designation for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma 2017 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu311939>].
10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer fordiagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer 2021 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/f6bd4849-1599-4b14-ad65-e1b0e2fa4ba9:8ae612c47bf7d34502ccf32d8b1eef1ef64f10ab/Maligne%20lymfomer%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf].
11. Langeland T. Mycosis fungoides: Store Norske Leksikon; 2019 [Available from: https://sml.snl.no/mycosis_fungoides].

12. Papadavid E, Kapniari E, Pappa V, Nikolaou V, Iliakis T, Dalamaga M, et al. Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy of brentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 positivity. *Br J Dermatol.* 2021;185(5):1035-44.
13. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, Whittaker S, Duvic M, Kim YH, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. *Blood Adv.* 2021;5(23):5098-106.

Kommentar til:

Forenklet metodevurdering, rapport fra SLV til klinikere

ID2022_033: Brentuksimab vedotin til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-celle lymfom som har mottatt minst en tidligere systemisk behandling.

Bergen, 12.02.2023

Kommentar fra kliniker

Overlege, prof. Øystein Fluge
Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus

Det vises til Metodevurdering av bestilling **ID2017_075, datert 05.10.2018:** Brentuximab vedotin (Adcetris) til behandling av pasienter med CD30+ kutant T-celle lymfom,

for indikasjon: Adcetris er indisert til behandling av voksne pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling.

SLV har nå utarbeidet en **forenklet metodevurdering for ID2022_033:** Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som har mottatt minst en tidligere systemisk behandling.

Metodevurderingen er en **revurdering av ID2017_075**, utført på bakgrunn av innsendt dokumentasjon fra Takeda, for oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av brentuksimabvedotin (Adcetris) hos pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom.

Forslag om revurdering var meldt inn fra Norsk lymfomgruppe ved **ID2019_081**, med spesifikasjon om at bestillingen skulle avgrenses til Mycosis Fungoides (MF) og primært kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL), da disse gruppene var undersøkt i Alcanza studien.

Etter nytt pristilbud fra Takeda, og etter nytt innspill fra fagekspert (overlege Alexander Fosså, Radiumhospitalet, OUS) i februar 2022 er det nå utført ny forenklet metodevurdering. I innspillet ble det presisert at antall behandlingssykluser i praksis var redusert med et estimert gjennomsnitt 6 cykler Adcetris, etter publiserte data (EORTC, CTCL RWE studien), erfaringer for bruk av Adcetris i andre etablerte indikasjoner (Hodgkin lymfom og storcellet anaplastisk T-celle lymfom), samt etter egen erfaring.

Blant CTCL anslås MF å representere cirka 50% og pcALCL (sammen med lymfomatoid papulose) cirka 25%.

I metodevurderingen fra 2018 er det anslått insidens 24 (16 menn og 8 kvinner) og prevalens 273 pasienter i 2016, som stemmer godt overens med Kreftregisterets rapport fra 2021.

Fordi de fleste pasienter med MF og pcALCL ikke vil trenge systemisk behandling, har Takeda i 2018 anslått at 4-8 pasienter med CTCL i Norge hvert år vil trenge Adcetris.

Ved en forenklet metodevurdering har legemiddelverket ikke utarbeidet en beregning av alvorlighetsgrad. Fra klinisk praksis er det imidlertid klart at MF i avansert stadium er en svært plagsom sykdom som gir betydelig redusert livskvalitet, og forventet levealder reduseres med økende stadium. Behandlingen vil være avhengig av stadium, og generelt vurderes pasientene tverrfaglig av hudlege, onkolog og patolog fra og med stadium IIB (med tumorøse lesjoner i hud).

Dokumentasjonen for tidligere metodevurdering fra 2018 var basert på Alcanza studien, en randomisert studie der BV (n=66) var sammenliknet med legens valg (n=65) med enten metotreksat eller beksaroten, der pasientene fikk median 12 cykler BV. Studien ble evaluert med ORR (CR eller PR) ved 4 mnd (ORR4) som utfallsmål, og med PFS som sekundært endepunkt. Etter median 22,9 mnd oppfølging var ORR4 for BV-armen 56,3% mot 12,5% for komparator, og median PFS 16,7 mnd i BV armen mot 3,5 mnd for komparator.

Ved metodevurderingen i 2018 ble det fra SLV anført begrensninger for tolkning idet pasientpopulasjonen i Alcanza ikke var direkte overførbar til norsk pasientpopulasjon, fordi pasienter med stadium IA og IIA (makler og plaque, uten tumorøse lesjoner) var inkludert. Dessuten at valg av komparator (metotreksat eller beksaroten) ikke ville være relevant for norsk praksis. Stadie IA og IIA behandles vesentlig av hudleger i Norge.

Det er publisert en oppfølging av pasienter inkludert i Alcanza studien (Horwitz et al, Blood Advances 2021). Dokumentasjonen har også støttet seg til en retrospektiv analyse av real-world data fra 72 pasienter fra 8 EORTC sentre (Papadavid et al, Br J Dermatol, 2021).

Takeda har oppdatert dokumentasjon for effekt og sikkerhet ved BV til MF of pcALCL for behandling med median 6 behandlingscykler BV, basert på en subgruppe fra Alcanza. I denne subgruppen var 30 pasienter med MF (83%) eller pcALCL (17%) inkludert, med median oppfølging 45,9 mnd, og med median cykler BV 6 (3-12). 16 (64%) av pasientene var i stadium IIB – IVB. CD30 uttrykk (% av tumorceller) var 5-10 hos 20% og >10 hos 73%, mens det hos 7% av pasientene var < 5%.

For den retrospektive EORTC studien var 72 pasienter med MF eller Sezary syndrom (SS) inkludert, med median oppfølging 20,5 mnd, og med median cykler BV 6 (4-12). 71 pasienter (91,5%) var i stadium IB - IVB. CD30 uttrykk var 5-10 hos 19% og >10% hos 61%, mens det hos 19% av pasientene var CD30 uttrykk < 5%.

For effekt var det 30 evaluerbare pasienter i Alcanza subgruppe, og 67 pasienter i EORTC. Andelen pasienter som oppnådde ORR4 etter median 6 cykler BV var 40% i Alcanza subgruppe, og 41,7% i EORTC. Komplette responsrater var henholdsvis 13,3% og 26,9%, og partielle responsrater (PR) henholdsvis 43% og 40%. Overall responsrate (PR + CR) var 57% i Alcanza subgruppe og 69% i EORTC. Median PFS var 9,6 mnd i Alcanza subgruppe og 7 mnd i EORTC. Varighet av respons var 11,5 mnd i Alcanza subgruppe og 9 mnd i EORTC.

I EORTC studien, ved avsluttet oppfølging (for 45 pasienter) og median observasjonstid 20,5 mnd, var 10/45 (22%) døde, 13/45 (29%) med progress og endret behandling, 2/45 (4,4%) fortsatt på BV, 3/45 (6,6%) i komplett remisjon uten behandling, og 10/45 (22%) til allogen stamcelletransplantasjon.

For norsk praksis vil oftest pasienter i stadium IA - IIA bli håndtert av hudspesialister. Onkologer i Norge vil oftest få befatning med pasienter i tidlige stadier dersom det er indisert med lokal strålebehandling mot lesjonene i hud.

Som anført av medisinsk fagekspert i den forenklede metodevurderingen er det mest sannsynlig at BV vil være mest aktuelt ved mer avansert sykdom (i stadium IIB og over) som et andrelinje eller tredjelinjes alternativ for systemisk behandling.

Fra praksis for andre lymfom typer der BV er godkjent (Hodgkin og ALCL) vil behandling oftest være begrenset til 6-8 cykler, og median 6 cykler vil være et realistisk anslag.

Antallet BV cykler i klinisk praksis er også støttet av flere retrospektive real-world studier om bruk av BV ved CTCL fra ulike land. Det er i Tabell 3 i den forenklede metodevurderingen anført til sammen 8 studier (utenom EORTC) der 7 av disse har inkludert MF. I disse retrospektive studiene har pasientene fått median BV-cyklus henholdsvis 6 - 6,5 - 6 - 8,5 - 6. Grovt anslått er det rapportert ORR4 i området 50% - 75%, og med CR rate 25% - 50%.

I **Legemiddelverkets vurdering** er det problematisert flere forhold ved den innsendte dokumentasjonen:

1. Det er stilt spørsmål om hvordan pasientene til Alcanza subgruppen (n=30) ble selektert.

Kommentar: Takeda kan presisere nærmere hvordan den aktuelle subgruppen fra Alcanza (n=30) ble selektert. Fra omtalen virker det som om et kriterie er at gruppen skal reflektere pasienter med median BV cyklus 6, og i den aktuelle gruppen var minimum antall cyklus 3 og maksimum 12. Hvorvidt det var andre seleksjonskriterier kan presiseres av Takeda.

2. Det er anført forenklet metodevurdering at analysene i foreliggende dokumentasjon er retrospektive og post-hoc.

3. Det er påpekt som svakhet at ingen av de omtalte studiene (Alcanza subgruppe eller EORTC) har randomisert kort mot lang BV behandlingsvarighet mht median antall BV cykler.

Kommentar: MF er en sjelden sykdom, og antall pasienter som er foreslått for indikasjon for BV (stadium IIB og over) svært lavt, både i Norge og internasjonalt. For maligne sykdommer som er sjeldent forekommende, og spesielt for en begrenset subgruppe, vil det være vanskelig å oppnå data med høy grad av evidens fra randomiserte studier. Samtidig presiseres at MF med avansert stadium er en svært plagsom sykdom med betydelig redusert livskvalitet og forkortet levetid.

Det blir da et spørsmål om kriterier for vurdering av grad av evidens bør være like stringent for sjeldne sykdommer som MF, som det man kan forvente ved hyppig forekommende maligne sykdommer. For f.eks brystkreft er det cirka 4000 nye pasienter hvert år i Norge, slik at det for en angitt subgruppe kanskje vil være hundrevis av pasienter for inklusjon i studier kun i Norge. For MF med foreslått subgruppe til indikasjon for BV som andre- eller tredjelinjes systemisk behandling er det anslått 6 pasienter årlig i Norge.

Det synes da urimelig å benytte samme metode for vurdering av evidens. Det er riktig at det ikke foreligger studier som har randomisert kort mot lang BV behandlingsvarighet. Alcanza studien har vist at BV med median 12 cykler er signifikant bedre enn komparator (for de angitte effektmål).

Men på bakgrunn av foreliggende dokumentasjon fra EORTC, og fra flere andre retrospektive studier, som alle trekker i samme retning, er det etter min mening overveiende sannsynlig at medikamentet er virksomt også for median 6 cykler, med rapporterte responsrater som er klart høyere enn komparatorarmen fra Alcanza.

De er 9 studier i ClinicalTrials.gov for søk med «Mycosis Fungoides and Brentuximab». En fase II multisenterstudie i USA (NCT03587844) har undersøkt om lavere doser av brentuximab kan være effektiv behandling for MF og SS, med henholdsvis 0,9 eller 1,2 mg/kg, der det etter kohort 1 er valgt 1,2 mg/kg for videre kohort 2. Jeg kjenner ikke til pågående studier for MF eller pcALCL som randomiserer BV med kort versus lang behandlingsvarighet.

Tatt i betraktning at det derfor vil være mange år til man eventuelt får høy grad av evidens for effekt av BV med kort behandlingstid ved MF eller pcALCL, er det etter min mening nødvendig å vurdere foreliggende evidens med mindre stringente krav til metode.

4. Det er anført at det i Alcanza subgruppen med kort BV behandlingsvarighet kan være overrepresentasjon av pasienter som ikke hadde respons eller som ikke tolererte BV behandling, slik at sammenlikning av kort vs lang BV behandlingsvarighet ikke kan gjennomføres, og slik at effekten av BV ved tidlig seponering hos pasienter i respons ikke kan estimeres.

Kommentar: Takeda kan redegjøre mer i detalj for hvordan Alcanza subgruppen er retrospektivt selektert, annet enn at median BV-cycler er 6 (3-12).

Det er mulig grunnen til redusert antall BV cykler for denne subgruppen er enten toksisitet eller manglende respons. I så tilfelle vil denne Alcanza subgruppen være negativt selektert. Likevel rapporteres klinisk relevante responser for denne Alcanza subgruppen, med objektiv responsrate 40%, ORR 56,7%, og median PFS 9,6 mnd, alle utfallsmål som er klart bedre enn komparatorarmen i Alcanza hovedstudien.

Selv om en ikke kan direkte sammenlikne effektene av kort- versus lang- BV behandlingsvarighet, synes det likevel på bakgrunn av foreliggende dokumentasjon, tross usikkerhetene fra manglende randomisert studie, som om de kliniske effektene med høy grad av sannsynlighet er relevante for aktuelle pasientgruppe.

5. Det er anført at varighet av respons (DOR) og PFS i den selekterte gruppen (med median BV cykler 6) vil reflektere effekt i en populasjon med færre respondere og/eller øket grad av bivirkninger, heller enn effekt over tid i en populasjon ved tidlig seponering.

Kommentar: Se kommentar til punkt 4.

6. Legemiddelverket konkluderer at det på basis av innsendt dokumentasjon ikke er mulig å vurdere effekt av BV ved kort (6-8 BV cykler) sammenholdt med lang (16 BV cykler) behandlingsvarighet, og at det grunnet manglende randomiserte studier ikke kan fastslås hva som er optimal antall behandlingscykler og kumulativ dose av BV.

Kommentar: Det er riktig at en ikke kan fastslå optimalt antall BV cykler ved avansert MF i stadium IIB (eller over). Men tross manglende randomisert studie, foreligger det likevel dokumentasjon for at BV med kort behandlingstid gir klinisk relevante effekter ved aktuelle indikasjon. Tatt i betraktning en svært plagsom sykdom, som omfatter et svært lite antall pasienter, som har et begrenset behandlingstilbud i dag, bør foreliggende dokumentasjon være adekvat for at foreslåtte indikasjon kan vurderes for godkjenning.

Kommentarer til Adcetris CTCL HTA ID2022_033

The current order for the HTA is:

*En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brentuksimab vedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en tidligere behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS (ID2022_033). **Firma bes om å sende inn data som belyser effekt og sikkerhet basert på et lavere antall behandlingssykluser enn det som ble benyttet i studien som lå til grunn for forrige metodevurdering (ID2017_075).***

Takeda has the following comments to NoMA's draft report.

1. The report does not reflect the order from the Ordering Forum.

The order **does not request any comparison to be made of the two dosing regimens** in terms of efficacy or safety, nor any other comparison as this is not the objective of Path D. NoMA confirms this in the beginning of the report by stating "*Legemiddelverket har på bakgrunn av innsendt dokumentasjon fra Takeda oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader*".

The shorter treatment duration (mean/median 6 cycles) was requested by Bestillerforum based on input from clinicians as one better reflecting the expected use of BV in Norway in this patient population, compared to Takeda's original submission based on the ITT population of the ALCANZA trial (<https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Innspill%20til%20sak%20037-022%20Bestillerforum%20fra%20Norsk%20lymfomgruppe..pdf>). Takeda's submission was not designed to address comparative analysis of the two treatment duration regimens.

However, the draft report has 7 instances where such comparison or its limitation are discussed. **Takeda requests that these statements should be removed or rephrased as they are not relevant to the decision problem specified in the order and potentially introduce unjustified criticism of the evidence submitted.**

2. Budget impact

Takeda has offered a confidential discount for Adcetris. The budget impact for introducing Adcetris for CTCL treatment is provided in NoMA's report. It is important to note that the *actual total* budget impact of the proposed discount will be the reduction of costs for Adcetris across all already-implemented indications in Norway – this impact was included in Takeda's submission to NoMA.

3. Clinically relevant endpoint for CTCL

NoMA states that "*ORR4 anses blant annet ikke å være et godt endepunkt for å differensiere effekten av kortere vs. lengre behandlingsvarighet, da kun en andel av pasientene i respons vil ha seponert behandlingen ved dette målepunktet*". According to Norwegian and global clinical experts the goal of treatment of CTCL is disease control and palliative care that prolongs life. These objectives are operationalised in clinical trials through response rates as primary endpoints. The objective response rate lasting for more than 4 months (ORR4) has been confirmed by physicians in Norway and globally d

as an endpoint tailor-made for CTCL, as it combines both the response rate and the length of response (due to the historical short responses in CTCL)¹.

4. Stage IA-IIA

NoMA assumes that *“Det var sykere pasienter i EORTC studien enn ALCANZA subgruppe og ITT med hensyn på fordelingen mellom sykdomsstadier”*. This is **not correct**. As confirmed by Norwegian clinical experts, *“Disse pasientene i tidligere sykdomsstadier kan likevel være aktuelle for BV dersom de har mer utbredt sykdom og annen lokalbehandling svikter”*.

NoMA also describes it later on in the report: *“Sammenliknet med ALCANZA ITT populasjonen er dermed ALCANZA subgruppen beriket med pasienter som ikke responderte på- eller ikke tolererte behandlingen”*.

Despite the earlier stage of disease, patients might have high medical need of the treatment.

5. The severity of disease

Whilst severity of disease was not assessed by NoMA, Takeda estimated the absolute shortfall to be 16.1 QALYs in our original submission (ID0217_075), which represents a severe disease.

¹ Confirmed by Norwegian Lymphoma group.