

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende cemiplimab til behandling af basalcellekarcinom

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. cemiplimab, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. cemiplimab
3. Medicinrådets vurdering vedr. cemiplimab til behandling af basalcellekarcinom, version 1.0
4. Ansøgers endelige ansøgning
5. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
6. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af basalcellekarcinom, version 1.0

# Medicinerådetets sundheds- økonomiske afrapportering

## Cemiplimab

*Lokalt fremskreden basalcellekarcinom*



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

## Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. 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.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter *Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalsektoren*.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. marts 2022
Dokumentnummer	135662
Versionsnummer	1.0

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2022



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
3.1	Patientpopulation .....	4
3.1.1	Komparator .....	5
<b>4.</b>	<b>Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>5</b>
4.1	Antagelser og forudsætninger for modellen .....	5
4.1.1	Modelbeskrivelse .....	5
4.1.2	Modelantagelser og -beskrivelse .....	6
4.1.3	Analyseperspektiv .....	7
4.2	Omkostninger .....	7
4.2.1	Lægemiddelomkostninger .....	7
4.2.2	Hospitalsomkostninger .....	8
4.2.3	Patientomkostninger .....	12
4.3	Følsomhedsanalyser .....	13
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	14
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>14</b>
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	14
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	15
<b>6.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>15</b>
6.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	15
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse.....	16
<b>7.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>17</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>18</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>19</b>
<b>10.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>20</b>
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	20
10.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	20



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AIP</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>DKK</b>	Danske kroner
<b>DRG</b>	Diagnose Relaterede Grupper
<b>i.v.</b>	Intravenøst
<b>SAIP</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris



## 2. Konklusion

### **Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser**

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for cemiplimab ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med ingen behandling. Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 678.000 DKK pr. patient, som drives af lægemiddelomkostningerne.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af cemiplimab som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 10 mio. DKK i det femte år.

## 3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af cemiplimab som mulig standardbehandling på danske hospitaler til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellecarcinom.

Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi på vegne af Regeneron. Medicinrådet modtog ansøgningen den 14. januar 2022.

### 3.1 Patientpopulation

Basalcellecarcinom er den hyppigste kræftform i Danmark med ca. 15.000 registrerede tilfælde årligt [1].

Et fåtal af patienter med basalcellecarcinom udvikler fremskreden sygdom, såkaldt lokalt fremskreden basalcellecarcinom. Det er estimeret, at omkring 0,8 % af det totale antal basalcellecarcinomtilfælde er lokalt fremskredne [2]. Metastatisk basalcellecarcinom er ekstremt sjældent og er estimeret at optræde i 0,0028-0,55 % af alle tilfælde af basalcellecarcinom [3], svarende til < 5 nye patienter pr. år i Danmark. Jf. disse estimater er der i Danmark årligt ca. 120 patienter, der diagnosticeres med lokalt fremskreden basalcellecarcinom. Patienter, som ikke kan behandles med kirurgi eller strålebehandling, kan behandles med en hedgehog-hæmmer i form af vismodegib. Fagudvalget estimerer, at der årligt behandles ca. 15-20 patienter med vismodegib ud af de ca. 120 patienter, som diagnosticeres med lokalt fremskreden basalcellecarcinom. Fra første- til andenlinjebehandling vil der være et mindre frafald af patienter, og fagudvalget vurderer på den baggrund, at ca. 13-18 patienter med lokalt fremskreden basalcellecarcinom årligt vil være kandidater til cemiplimab.



Der findes ikke en etableret andenlinje-standardbehandling for lokalt fremskreden basalcellekarcinom i dansk klinisk praksis. Patienterne har dermed i dag ikke flere behandlingsmuligheder efter progression eller manglende tolerance over for behandling med vismodegib ud over understøttende og palliativ behandling som f.eks. sårbehandling.

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

### **3.1.1 Komparator**

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af cemiplimab på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

*Hvilken værdi har cemiplimab sammenlignet med ingen behandling for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom?*

## **4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse**

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for cemiplimab sammenlignet med ingen behandling. Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

### **4.1 Antagelser og forudsætninger for modellen**

#### **4.1.1 Modelbeskrivelse**

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med cemiplimab fra studiet EMPOWER BCC-1 [4], som er et multicenterbaseret, ublindt, ikke-randomiseret fase II-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af cemiplimab hos patienter med lokalt fremskreden basalcellekarcinom eller metastatisk basalcellekarcinom. Modellen er baseret på forløbsdata for behandlingslængden forbundet med cemiplimab fra EMPOWER BCC-studiet. Ansøger har ikke foretaget nogen sammenlignende analyse, fordi det er et enkelt armet studie, der kun vurderer effekten af cemiplimab.. Modellen benytter en kohorte-model med ugentlige intervaller, der anvender det gennemsnitlige behandlingsforløb for patienter behandlet med cemiplimab til estimering af omkostningerne forbundet med behandlingen med cemiplimab.





Modellen har en cykluslængde på 1 uge, hvilket ansøger vurderer er passende, da cemiplimab administreres én gang hver tredje uge.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers model**

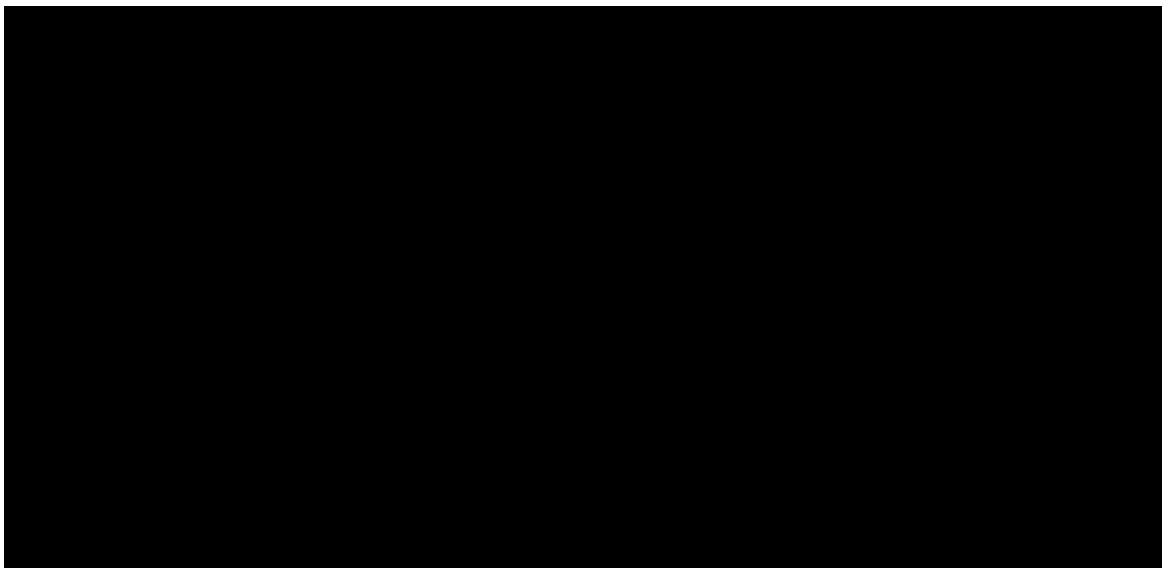
*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. ansøgers model.*

#### **4.1.2 Modelantagelser og -beskrivelse**

Ansøger inkluderer ikke data for PFS og OS og argumenterer for, at det ikke er relevant, fordi OS i patientpopulationen er den samme som i baggrundsbefolkningen.

Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for cemiplimab på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra EMPOWER BCC-1-studiet. Data er opsamlet for 91 ud af 93 uger, som var den maksimale behandlinglængde i studiet. Ansøger antager, at andelen af patienter i behandling i de sidste to uger (uge 92 og 93), er den samme som sidst rapporteret data punkt ved uge 91. Ansøger estimerer den gennemsnitlige behandlingsvarighed for cemiplimab til at være ca. 1,0 år.

Nedenfor gives en grafisk illustration af den gennemsnitlige behandlingsvarigheden for EMPOWER BCC-1.



**Figur 1. Gennemsnitlig behandlingsvarighed for cemiplimab fra EMPOWER BCC**

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers modelantagelser**

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser, men behæfter sig ved at behandlingsvarigheden for cemiplimab bygger på et restricted med, hvilket betyder, at ansøger har fundet den gennemsnitlige behandlingsvarighed for de patienter, som var i behandling med cemiplimab i EMPOWER BCC-1-studiet inden data-cut. Fagudvalget vurderer at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er realistisk ift. dansk klinisk praksis.

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser*



### 4.1.3 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorizont på 5 år, hvilket ansøger argumenterer for er rimeligt, fordi behandling med cemiplimab hverken har direkte eller afledte kliniske og økonomiske effekter ud over 5 år. Derfor vil en tidshorizont på 5 år opfange alle økonomiske forskelle mellem cemiplimab og ingen behandling.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Medicinrådet accepterer ansøgers valgte tidshorizont.

*Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv.*

## 4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af cemiplimab sammenlignet med ingen behandling. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

Omkostningerne er cyklusbestemt, hvilket betyder, at omkostningerne påregnes for hver cyklus, patienten befinder sig i stadiet.

### 4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren*, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er).

Den anbefalede dosis af cemiplimab er 350 mg, der gives som intravenøs (i.v.) infusion hver 3. uge til sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger eller op til 93 uger. Ansøger anvender en relativ dosisintensitet (RDI) på 94 % for cemiplimab fra EMPOWER BCC-1-studiet svarende til en gennemsnitlig dosis på 329 mg.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Fagudvalget vurderer, at der ikke foreligger evidens for dosisreduktion med immunterapi indenfor sygdomsområdet, hvorfor Medicinrådet anvender den fulde dosis i hovedanalysen. Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 1.

**Tabel 1. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (februar 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Cemiplimab	350 mg	1 stk.	██████	Amgros



*Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger.*

#### 4.2.2 Hospitalsomkostninger

##### Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger forbundet med cemiplimab, der administreres intravenøst. Som enhedsomkostning for administration af i.v.-behandling anvender ansøger DRG-taksten 09MA98 (MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2021), svarende til 1.732 kr.

##### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger, men opdaterer ansøgers anvendte DRG 2021-takster til DRG 2022-takster. Anvendte enhedsomkostninger kan ses i Tabel 2.

**Tabel 2. Omkostninger til lægemiddeladministration**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	2.041	09MA98 - DRG-2022

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger.*

##### Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger for cemiplimab i form af 2021 DRG-takster, enhedsomkostninger for den gennemsnitlige timeomkostning for en overlæge og sygeplejersketid samt omkostninger til sårbehandling og parakliniske prøver fra Rigshospitalets Labportal.

Ansøger estimerer monitoreringsomkostningerne på baggrund af de forventede antal besøg på ambulatoriet relateret til monitorering, hvor ansøger skelner mellem aktiv og inaktiv behandling. For patienter i aktiv behandling vil de 4 dage før cemiplimab-administration komme ind til blodprøvetagning hos en sygeplejerske. 2 dage før cemiplimab-administration kommer patienten ind til en samtale med en læge og sygeplejerske. Blodprøvetagning forekommer én gang hver 3. uge og har til formål at teste og kontrollere lever, nyrer, skjoldbruskkirtel og bugspytkirtel. Patienter i aktiv behandling vil ydermere modtage én CT-scanning hver 12. uge. Ansøger antager, at patienter, der modtager cemiplimab, har behov for mindre sårbehandling end patienter, der ingen behandling får. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Når

patienter ophører behandling med cemiplimab, antager ansøger, at patienterne vil have det samme monitoreringsforløb som patienter på inaktiv behandling.



Patienter i inaktiv behandling vil besøge ambulatoriet én gang hver 12. uge til samtale med en læge og sygeplejerske. Herudover vil de modtage sårbehandling ca. 1,5 gange ugentligt og blive tilset af en sygeplejerske 3 gange ugentligt i ambulatoriet.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger**

Medicinrådet ændrer ansøgers valg af enhedsomkostning for lægesamtaler, sygeplejersketid og sårbehandling til DRG-takster. Medicinrådet anvender i stedet DRG-taksten 09MA98 (MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2022), svarende til 2.041 kr. Fagudvalget accepterer ansøgers valg af parakliniske prøver, se Tabel 4.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers antagelser vedr. monitorering virker rimelige, se Tabel 3, men hæfter sig ved usikkerheden forbundet med omkostninger til inaktiv behandling, da inaktiv behandling er forbundet med understøttende behandling, hvilket inkluderer sårbehandling. Fagudvalget fremhæver, at der kan være væsentlige omkostninger forbundet med sårbehandling, men har svært ved at bedømme det præcise omfang, fordi behandlingen hovedsageligt varetages i det kommunale regi. Hvis sårbehandlingen bliver for omfattende for det kommunale regi, vil patienten komme ind ambulantly, men omfanget heraf er ukendt. Derfor er det ikke muligt for Medicinrådet at estimere omkostningen forbundet med sårbehandling. Fagudvalget vurderer, at behandling med cemiplimab vil nedsætte behovet for sårbehandling, hvis patienterne opnår effekt af behandlingen i form af mindskning af tumor.

**Tabel 3. Ressourceforbrug for monitorering ved aktiv behandling (cemiplimab) og inaktiv behandling, pr. uge**

Ressource	Aktiv behandling [uge]	Inaktiv behandling [uge]
Ambulant besøg	0,33	0,08
Sygeplejerskebesøg	2,65	3,08
Sårbehandling	0,99	1,5
Parakliniske prøver	0,33	-
CT-scanning	0,08	-

**Tabel 4. Ressourceforbrug for parakliniske test ved aktiv behandling**

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Nyretest	79	Rigshospitalets labportal
ASAT	24	Rigshospitalets labportal
ALAT	24	Rigshospitalets labportal
BILI	24	Rigshospitalets labportal
SOMAT	172	Rigshospitalets labportal



Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Kortisoltest	91	Rigshospitalets labportal
Blodsukkertest	24	Rigshospitalets labportal

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger, men ændrer enhedsomkostningen for lægesamtaler og sygeplejersketid til DRG-takster.*

#### Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandlingsstart med cemiplimab og begrundet det med, at bivirkninger forekommer oftere ved behandlingsstart med cemiplimab end senere i behandlingsforløbet. Ansøgers model benytter frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 som mål for bivirkningerne. For cemiplimab har ansøger benyttet de rapporterede bivirkningsrater fra EMPOWER BCC-1. Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på DRG 2021-takster.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Medicinrådet opdaterer ansøgers anvendte DRG 2021-takster til DRG 2022-takster. Bivirkningsfrekvenser og anvendte takster kan ses i Tabel 5. Fagudvalget vurderer dog, at frekvensen af de anførte bivirkninger i EMPOWER BCC-1-studiet, på grund af den relativt lille studiepopulation, er behæftet med en ikke ubetydelig statistisk usikkerhed. Fagudvalget har derfor som supplement inddraget en metaanalyse af behandlingsrelaterede bivirkninger af PD-1/PD-L1-hæmmere, som repræsenterer et statistisk set mere solidt grundlag for de hyppigste bivirkninger ved immunterapi [5]. Derfor vælger Medicinrådet at præsentere en følsomhedsanalyse på behandlingsrelaterede bivirkninger af PD-1/PD-L1-hæmmere fra metaanalysen, som fagudvalget vurderer repræsenterer dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer bivirkningerne fra Tabel A fra metaanalysen [5] hvor træthed, hepatitis (AST increased, ALT increased og GGT increased), pneumonitis, diarré og colitis bør inddrages i analysen. Ydermere vurderer fagudvalget, at thyroiditis, diabetes og hypofysitis bør inddrages, fordi bivirkningerne fylder meget i hverdagen for patienterne og har store økonomiske omkostninger for regionen. Desværre rapporterer metaanalysen ikke incidenstallet for bivirkningerne, hvorfor det ikke kan inddrages i den sundhedsøkonomiske analyse. Fagudvalget vurderer, at de resterende bivirkninger, der ikke er inkluderet fra metaanalysen, ses meget sjældent i dansk klinisk praksis, hvorfor de ekskluderes. Det er fagudvalgets vurdering, at patienter, der indlægges som følge af bivirkninger, i gennemsnit vil være indlagt i ca. 6 dage. Se Tabel 6 for bivirkningsfrekvenser og anvendte takster fra metaanalysen. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.



**Tabel 5. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra EMPOWER BCC-1 ved behandling med cemiplimab samt enhedsomkostninger for bivirkningerne**

	Cemiplimab, frekvens [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hypertension	4,5	1.318	05MA98 - DRG 2022
Forhøjet blodtryk uden verificeret hypertension	2,3	1.901	05MA08 - DRG 2022
Træthed	2,3	4.460	23MA03 - DRG 2022
Urinvejsinfektion	2,3	2.038	11MA98 - DRG 2022
Colitis	3,0	6.756	06MA11 - DRG 2022
Hypokaliæmi	2,3	1.954	10MA98 - DRG 2022
Synsnedsættelse	2,3	1.095	02MA01 - DRG 2022

**Tabel 6. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra metaanalysen Wang et al., 2019, ved behandling med af PD-1/PD-L1-hæmmere samt enhedsomkostninger for bivirkningerne**

	Cemiplimab, frekvens? [%]		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde: DRG 2022
Træthed	0,89	Ambulant	4.460	23MA03
Hepatitis	0,75	Ambulant	2.910	07MA98
		Indlæggelse	34.753	07MA06
Pneumonitis	0,67	Ambulant	2.180	04MA98
Diarré/colitis	0,59	Ambulant	6.756	06MA11
		Langliggertakst	+ 8.620 pr dag.	

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger, men præsenterer en følsomhedsanalyse med incidenstal fra en metaanalyse.*



### 4.2.3 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og for transportomkostninger på 98,56 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger baserer tidsforbruget forbundet med i.v.-administration på cemiplimabs produktresumé, hvilket svarer til 30 minutter. Ansøger antager, at tidsforbruget forbundet med både lægesamtale og blodprøver er 30 minutter. Ansøger antager, at tidsforbruget forbundet med en CT-scanning er 60 minutter og 30 minutter med sårbehandling.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers estimerede patienttid, men ændrer tidsforbruget forbundet med CT-scanning, fordi fagudvalget vurderer, at ansøgers estimat er overestimeret, hvorfor Medicinrådet ændrer det til 20 minutter, se Tabel 7. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.

**Tabel 7. Estimat af effektiv patienttid**

	Patienttid [minutter]
Lægemedieladministration	30
Lægebesøg/sygeplejerskebesøg	30
Sårbehandling	30
CT-scanning	20
Blodprøver	30

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger. I Tabel 8 er estimater for patienternes ressourceforbrug vist.

**Tabel 8. Estimerede patientomkostninger pr. uge**

	Cemiplimab	Ingen behandling
Antal besøg	2,73	0,08
Patienttid, besøg [timer]	2,25	1
Patienttid, transport [antal gange]	2,73	0,08



Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger, men ændrer varigheden på en CT-scanning.

### 4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

**Tabel 9. Følsomhedsanalyser og beskrivelse**

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Parametrisk funktion	Ændrer valget fra tidligere datapunkter til en eksponentiel funktion
	Ændrer valget fra tidligere datapunkter til en Weibull-funktion
	Ændrer valget fra tidligere datapunkter til en log-normal funktion
	Ændrer valget fra tidligere datapunkter til en gamma-funktion
	Ændrer valget fra tidligere datapunkter til en generalized gamma-funktion
Behandlingsstop	Ændrer behandlingslængden fra 93 uger, svarende til 1,8 år til 2 år
Tidshorisont	Ændrer tidshorisonten fra 5 år til 2 år
	Ændrer tidshorisonten fra 5 år til 10 år

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinrådet vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser vedr. parametriske funktion, behandlingsstop og tidshorisont, da de ikke anses for at være relevante i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vælger at udarbejde en følsomhedsanalyse på bivirkningsomkostninger, hvor der i stedet for data fra EMPOWER BCC-1-studiet anvendes data fra en metaanalyse, fordi Fagudvalget vurderer, at frekvensen af de anførte bivirkninger i EMPOWER BCC-1-studiet, på grund af den relativt lille studiepopulation, er behæftet med en ikke ubetydelig statistisk usikkerhed.





Medicinrådet vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser, men præsenterer i stedet egen følsomhedsanalyse vedr. bivirkningsomkostninger.

## 4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 10 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.

**Tabel 10. Basisantagelser for ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse**

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Tidshorisont	5 år	5 år
Diskonteringsrate	3,5 %	3,5 %
Inkluderede omkostninger	Lægemeddelomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger	Lægemeddelomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger
Behandlingslinje	Andenlinjebehandling	Andenlinjebehandling
Behandlingslængder		
Intervention:	93 uger	93 uger
Modellering af behandlingsvarighed		
Intervention:	Senest opsamlet datapunkt som referencepunkt	Senest opsamlet datapunkt som referencepunkt
Inkludering af spild	Ja	Nej

## 5. Resultater

### 5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de væsentligste ændringer, der fremgår af Tabel 10.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse. De inkrementelle omkostninger drives af lægemiddelomkostningerne, mens de totale omkostninger i høj grad er drevet af omkostningerne forbundet med monitorering ifm. sårbehandling.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 678.000 DKK.



Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 11.

**Tabel 11. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med ingen behandling, DKK, diskonterede tal**

	Cemiplimab	Ingen behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	█	████████
Hospitalsomkostninger	2.304.908	2.324.020	-19.111
Patientomkostninger	85.958	69.338	16.620
<b>Totale omkostninger</b>	████████	████████	████████

### 5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 12.

**Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	████████
Anvendt bivirkningsfrekvens fra metaanalyse	████████

## 6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at cemiplimab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Cemiplimab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Cemiplimab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

### 6.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 18 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med cemiplimab, og hvis cemiplimab bliver anbefalet som



mulig standardbehandling, vil det have et 100 %'s markedsoptag, fordi der ikke eksisterer andre behandlingsalternativer på nuværende tidspunkt.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget er blevet konsulteret i forhold til patientantal, hvis cemiplimab anbefales som mulig standardbehandling, og hvis ikke cemiplimab anbefales. Fagudvalget estimerer, at ca. 15 patienter om året forventes at være kandidater til behandling med cemiplimab til den pågældende indikation, se Tabel 13.

**Tabel 13. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Cemiplimab	15	15	15	15	15
Ingen behandling	0	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Cemiplimab	0	0	0	0	0
Ingen behandling	15	15	15	15	15

Medicinerådet har udført sin egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet er ændret til 15 patienter pr. år.

## 6.2 Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- 15 patienter pr. år.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af cemiplimab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling. Resultatet er præsenteret i Tabel 14.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 10 mio. DKK i år 5.

**Tabel 14. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Anbefales	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■



## 7. Diskussion

Behandling med cemiplimab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med ingen behandling. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cemiplimab.

Fagudvalget vurderede, at frekvensen af de anførte bivirkninger i EMPOWER BCC-1-studiet er behæftet med en betydelig statistisk usikkerhed, på grund af den relativt lille studiepopulation, hvorfor Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse herpå. Anvendes der i stedet bivirkningsfrekvenser fra en metaanalyse med immunterapier, bliver de inkrementelle omkostninger reduceret minimalt.

Ansøger har adresseret omkostningerne forbundet med sårbehandling, men da fagudvalget har svært ved at verificere ansøgers estimer, skal monitoreringsomkostningerne tolkes med forsigtighed. Fagudvalget er bevidst om, at der er høje omkostninger forbundet med sårbehandling, men kan ikke verificere ansøgers antagelser.



## 8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 19122019. 2019;84.
2. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118(2019):10–34.
3. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018;64:1–10.
4. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):848–57.
5. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–19.



## 9. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. marts 2022	Godkendt af Medicinrådet.



## 10. Bilag

### 10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 5 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15.

**Tabel 15. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal**

	Cemiplimab	Ingen behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	579.896	546.784	33.113
Patientomkostninger	86.574	69.338	17.236
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 10.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden patientomkostninger.

Med ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af cemiplimab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 16.

**Tabel 16. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark  
T +45 88713000  
F +45 88713008  
Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

## Forhandlingsnotat

---

Dato for behandling i Medicinrådet	23.03.2022
Leverandør	Sanofi-Aventis
Lægemiddel	Cemiplimab (Libtayo)
EMA-indikation	Behandling af basalcellekarcinom

Amgros har følgende pris på cemiplimab:

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Nuværende SAIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabat ift. AIP
Cemiplimab	350 mg. konc. til infusion	1 stk.	38.801,60	████████	████████	██





## Årlige lægemiddelpriser

Følgende tabel viser de lægemiddelpriserne for et års behandling med cemiplimab.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddelpriser

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	SAIP (DKK) pr. behandling	Antal behandlinger	51 ugers behandling SAIP (DKK)
Cemiplimab	350 mg IV infusion	Hver 3. uge	[REDACTED]	17	[REDACTED]

### Status i andre lande:

**Norge:** Under vurdering<sup>1</sup>

**UK:** Cemiplimab er anbefalet i England gennem Cancer Drugs Fund til behandling af patienter hvor operation eller strålebehandling ikke er muligt<sup>2</sup>.

### Konklusion

[REDACTED]

<sup>1</sup> <https://nyemetoder.no/metoder/cemiplimab-libtayo-indikasjon-ii>

<sup>2</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592/chapter/1-Recommendations>

# Medicinrådets vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af basalcellekarcinom



## 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>	23. februar 2022
-------------------------	------------------

<b>Dokumentnummer</b>	132017
-----------------------	--------

<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>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom.....	6
3.2	Cemiplimab .....	8
3.3	Nuværende behandling .....	8
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>9</b>
5.1	Klinisk spørgsmål.....	9
5.1.1	Litteratur .....	9
5.1.2	Gennemgang af inkluderede studier .....	10
5.1.3	Databehandling og analyse.....	14
5.1.4	Evidensens kvalitet .....	15
5.1.5	Effektestimater og kategorier.....	15
5.1.6	Fagudvalgets konklusion.....	21
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>22</b>
6.1	Information om varigheden af respons som tillæg til andel af patienter, der opnår et respons.....	22
6.2	Waterfall plot som tillæg til andel af patienter, som opnår stabilisering af deres sygdom for at kvalificere informationen om varigheden af respons.....	23
6.3	Opgørelse over antallet af patienter, der bliver dosisreduceret grundet bivirkninger .....	24
6.4	Yderligere tilføjelser fra fagudvalget.....	24
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>24</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>25</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>27</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>29</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>30</b>



# 1. Medicinrådets konklusion

Datagrundlaget er ikke tilstrækkeligt til at kategorisere den samlede værdi af cemiplimab sammenlignet med ingen behandling (understøttende behandling) til andenlinjebehandling af patienter med avanceret basalcellekarcinom efter Medicinrådets metoder.

Medicinrådet finder det dog sandsynligt, at cemiplimab kan være et bedre behandlingsalternativ end understøttende behandling. I vurderingen lægger Medicinrådet vægt på, at der på trods af et spinkelt datagrundlag er observeret, at 29 % af patienterne opnåede respons ved behandlingen, og yderligere 46 % fik stabil sygdom. Medicinrådet bemærker, at næsten alle patienter, der udelukkende modtager understøttende behandling efter behandling med en hedgehog-hæmmer, vurderes at ville opleve sygdomsprogression.

Bivirkningsprofilen er velkendt for anti-PD1-behandling, og patientpopulationen vurderes at være villig til at acceptere bivirkninger til gengæld for en potentiel effektiv behandling, da cemiplimab vil repræsentere et behandlingstilbud til en gruppe af patienter, som for nuværende ikke har et behandlingsalternativ.

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 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 (f.eks. 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>aBCC:</b>	<i>Advanced basal cell carcinoma</i> (avanceret basalcellekarcinom)
<b>BCC:</b>	<i>Basal cell carcinoma</i> (basalcellekarcinom)
<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>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>IV:</b>	Intravenøst
<b>LaBCC:</b>	<i>Locally advanced basal cell carcinoma</i> (lokalt fremskreden basalcellekarcinom)
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>CTCAE:</b>	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>OR:</b>	Objektiv respons
<b>ORR:</b>	Objektiv responsrate
<b>PD-1:</b>	<i>Programmed cell death protein</i>
<b>PD-L1:</b>	<i>Programmed death-ligand 1</i>
<b>PRO:</b>	<i>Patient reported outcomes</i>
<b>TNM:</b>	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
<b>TSH:</b>	Thyroideastimulerende hormon



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af cemiplimab til basalcellekarcinom er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi på vegne af Regeneron. Medicinrådet modtog ansøgningen den 14. januar 2022.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har cemiplimab sammenlignet med ingen behandling for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom?*

### 3.1 Lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom

#### Basalcellekarcinom

Basalcellekarcinom er den hyppigste kræftform i Danmark med ca. 15.000 registrerede tilfælde årligt [1]. Fagudvalget anslår dog, at antallet af patienter er underestimeret, da en del patienter udvikler flere primære karcinomer, men kun registreres med det første tilfælde. Fagudvalget anslår derfor, at det faktiske antal af tilfælde med basalcellekarcinom nærmer sig 20-25.000 årligt. Risikoen for at udvikle basalcellekarcinom er bl.a. afhængig af eksponering for sollys og brug af solarie og stiger i takt med alderen [2].

Basalcellekarcinom er en hudkræft, der udgår fra overhudens dybeste cellelag – basalcellelaget. Langt de fleste tilfælde forekommer i hoved- og halsområdet (ca. 90 %). Sygdommen er karakteriseret ved varige forandringer i huden, som kan variere fra eksem-lignende områder til sårlignende tumorer. Tumorerne inddeles i hhv. høj- og lav-risikotumorer baseret på tumorkarakteristika såsom størrelse, histologisk subtype og lokalisation[3,4]. Større tumorer eller tumorer, som opstår ved legemsåbninger som læbe, øjenlåg eller næse, karakteriseres som højrisikotumorer, idet de kan optræde aggressivt og/eller være sværere at behandle [2]. Ligeledes er histologisk subtype vigtig, da visse subtyper af basalcellekarcinom (f.eks. infiltrerende, morpheaform, mikronodulær, basosquamøs basalcellekarcinom og basalcellekarcinom med sarcomatoid differentiering) har højere risiko for recidiv [5]. Fagudvalget gør opmærksom på, at et europæisk, tværfagligt ekspertpanel i stedet for opdelingen i høj- og lav-risikotumorer foreslår at opdele basalcellekarcinom i grupper af tumorer, der er hhv. "lette at behandle" (easy-to-treat) og "svære at behandle" (difficult-to-treat) [5]. Denne opdeling reflekterer også i højere grad dansk klinisk praksis. Basalcellekarcinom kan endvidere stadieinddeles og klassificeres ved *Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-stadieinddelingen, omend dette har mindre indflydelse på behandlingsmulighederne i dansk klinisk praksis [3].

Jf. europæiske guidelines bør der altid foretages en histologisk undersøgelse for at bekræfte diagnosen og identificere, hvilken subtype af basalcellekarcinom der er tale om [5].





Basalcellekarcinom er en langsomt voksende kræfttype, der er forbundet med lav dødelighed, fordi den kun meget sjældent udvikler fjernmetastasering. Minimum 95 % af patienter med basalcellekarcinom kan kureres med primær behandling såsom kirurgi og/eller strålebehandling og evt. kryoterapi (kuldeterapi), fotodynamisk terapi, curettage (væv fjernes ved en skrabeteknik) eller el-kaustik (punkt-brænding) [2,6]. Tilbagefald af sygdom efter kurativ behandling er sjældent, og risikoen herfor er størst de første 5 år efter primær behandling [3].

#### **Avanceret basalcellekarcinom**

Et fåtal af patienter med basalcellekarcinom udvikler fremskreden sygdom ("difficult-to-treat"), såkaldt avanceret basalcellekarcinom, som kan underopdeles i hhv. lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom (herefter samlet set refereret til som avanceret basalcellekarcinom).

Fagudvalget vurderer, at følgende definition af lokalt fremskreden basalcellekarcinom er internationalt anerkendt: store, aggressivt voksende, eventuelt recidiverende tumorer, der vokser infiltrativt og dybt ned i underliggende hud og destruerer omgivende strukturer (knogler, sener og bindevæv). Kurativ behandling med operation og/eller strålebehandling er ikke altid muligt eller vil medføre betydende morbiditet, tab af funktion eller uacceptable kosmetiske konsekvenser pga. tumorernes typiske lokalisation i "difficult-to-treat"-områder. Fagudvalget bemærker, at da behovet for at definere lokalt fremskreden basalcellekarcinom er relativt nyt, kan der være mindre forskelle internationalt i definition og i valg af behandlingsregime. Metastatisk sygdom defineres ved, at der ses spredning til lymfeknuder eller organmetastaser. Avanceret basalcellekarcinom er summen af lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom.

Det er estimeret, at omkring 0,8 % af det totale antal tilfælde af basalcellekarcinom er lokalt fremskredne [5]. Metastatisk basalcellekarcinom er ekstremt sjældent og er estimeret at optræde i 0,0028-0,55 % af alle tilfælde af basalcellekarcinom [7], svarende til < 5 nye patienter pr. år i Danmark. Jf. disse estimater er der i Danmark årligt ca. 120 patienter, der diagnosticeres med avanceret basalcellekarcinom.

Gennemsnitsalderen for en patient med lokalt fremskreden basalcellekarcinom er i litteraturen opgjort til omkring 62-78 år [8-10], mens patienter med metastatisk basalcellekarcinom er lidt yngre med en gennemsnitsalder på omkring 60 år [5]. Prognosen for patienter med lokalt fremskreden basalcellekarcinom er ikke velbeskrevet. Et retrospektivt studie, der undersøgte prognosen for patienter med lokalt fremskreden basalcellekarcinom (før behandling med hedgehog-hæmmere blev godkendt), viste, at median OS var ca. 6,5 år (78 måneder) [10]. I den seneste opgørelse fra studiet af hedgehog-hæmmeren vismodegib (førstelinjebehandling, se afsnit 2.3) var median overlevelse ikke nået. 2-års overlevelsesraten for patienter, som modtog vismodegib, var 85,5 % (76,1-94,8) [11]. Det anslås, at patienter med basalcellekarcinom overordnet set har en overlevelse, der er sammenlignelig med overlevelsen i baggrundsbefolkningen [5], hvilket fagudvalget vurderer også gælder for patienter med lokalt fremskreden basalcellekarcinom. For patienter med metastatisk sygdom er overlevelsen dårligere med en estimeret median overlevelse på ca. 4,5 år (24-72)[12].



Avanceret basalcellekarinom medfører typisk udtalte gener og smerter for patienterne, da sygdommen præsenterer sig som synlige sår, som er svære at behandle og lindre, og som ofte væsker og medfører lugtgener. En hyppig lokalisation af kræftsårene er i ansigt/på hals, hvilket påvirker patienternes sociale liv med markant forringelse af deres livskvalitet som følge. Behandlingsmålet for denne patientgruppe er dermed at lette de invaliderende gener og smerter, sygdommen medfører.

## 3.2 Cemiplimab

Cemiplimabs (Libtayo®) EMA-indikation er:

*”Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarinom, som er progredieret på eller er intolerante over for en hedgehog-hæmmer” (se afsnit 3.3).*

Cemiplimab er et humant antistof, der binder til PD-1 og dermed blokerer bindingen mellem PD-1 og PD-L1/PD-L2. Cemiplimab gives som intravenøs infusion, 350 mg hver 3. uge til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Cemiplimab har også EMA-indikation til behandling af metastatisk eller lokalt fremskreden kutant planocellulært karcinom. Medicinrådet har anbefalet cemiplimab som standardbehandling til denne patientgruppe. Derudover har cemiplimab EMA-indikation til ikke-småcellet lungekræft, hvilket også er anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling til denne patientgruppe.

### Hæmning af PD-1

Tumorceller kan undgå at blive angrebet af immunsystemet på flere måder. Blandt andet kan tumorceller udtrykke proteinet PD-L1 (programmed death-ligand 1) på celleoverfladen. Dette protein binder sig til receptorer kaldet programmed cell death protein (PD-1) på cytotoxiske T-cellers overflade, og derved kan kræftcellerne undgå angreb fra de cytotoxiske T-celler [13]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Denne behandlingsmulighed kaldes overordnet for immunterapi eller ”checkpoint-hæmning” (*checkpoint inhibition*).

## 3.3 Nuværende behandling

For danske patienter med avanceret basalcellekarinom anslår fagudvalget, at 90 % behandles med kirurgi og/eller stråleterapi med kurativt sigte. For de patienter, som ikke vurderes at kunne behandles med kirurgi og/eller stråleterapi, kan nedenstående medicinske behandlingsmuligheder overvejes.

### Farmakologisk førstelinjebehandling af avanceret basalcellekarinom

Patienter, som diagnosticeres med avanceret basalcellekarinom, og som ikke kan behandles med kirurgi eller strålebehandling, kan behandles med en hedgehog-hæmmer. På nuværende tidspunkt har EMA godkendt to hedgehog-hæmmere til behandling af avanceret basalcellekarinom – vismodegib og sonidegib. Sonidegib har ikke været markedsført i Danmark. Vismodegib benyttes i dansk klinisk praksis til de



patienter, som ikke findes egnede til kirurgi eller strålebehandling. Fagudvalget estimerer, at der årligt behandles ca. 15-20 patienter med vismodegib ud af de ca. 120 patienter, som diagnosticeres med avanceret basalcellekarcinom. Fra første- til andenlinjebehandling vil der være et mindre frafald af patienter, og fagudvalget vurderer på den baggrund, at maks. 15 patienter med avanceret basalcellekarcinom årligt vil være kandidater til cemiplimab.

#### **Andenlinjebehandling af avanceret basalcellekarcinom**

Der findes ikke en etableret andenlinje-standardbehandling for avanceret basalcellekarcinom i dansk klinisk praksis. Patienterne har dermed i dag ikke flere behandlingsmuligheder efter progression eller uacceptable bivirkninger ved behandling med vismodegib ud over understøttende og palliativ behandling som f.eks. sårbehandling. Patienter med avanceret basalcellekarcinom har i reglen sårdannelse, som volder smerter og kan være meget skæmmende og lugte, hvilket indebærer behov for hjemmesygepleje til sårpleje og forbinding. Der kan tillige være behov for sårrevision i sygehusregi – typisk på et sårcenter eller plastikkirurgisk afdeling.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af basalcellekarcinom 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

#### 5.1.1 Litteratur

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

Der foreligger ikke et direkte sammenlignende studie til besvarelse af det kliniske spørgsmål. I protokollen var der indsat en søgestreng til at identificere og udvælge studier til en indirekte sammenligning.

Ansøger har anvendt søgestrengen i protokollen og har ikke fundet studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning. Sekretariatet har ligeledes søgt efter studier med en relevant komparator, men heller ikke identificeret et. Ansøger har inkluderet en fuldttekstsartikel baseret på et enkeltarmsstudie af cemiplimab. Derudover er der inkluderet informationer fra det europæiske lægemiddelagenturs (European Medicines



Agency, EMA) European Public Assessment Reports (EPAR) for cemiplimab og produktresuméet for cemiplimab.

### 5.1.2 Gennemgang af inkluderede studier

Data fra det inkluderede studie fremgår af Tabel 1 og beskrives efterfølgende.

**Tabel 1. Oversigt over inkluderede studier**

Publikationer	Lægemiddel	Klinisk forsøg og NCT-nummer	Population	Studiets startdato og forventede slutdato
Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, singlearm, phase 2 trial. Stratigos et al, Lancet Oncol. 2021	Cemiplimab	EMPOWER BCC-1 NCT03132636	Voksne patienter med lokalt fremskreden basalcellekarcinom, som er progredieret på eller er intolerante over for en hedgehog-hæmmer	29. juni 2017 - 9. maj 2022*
European Public Assessment for Libtayo (cemiplimab) for the treatment of adult patients with locally advanced basal cell carcinoma	Cemiplimab		Voksne patienter med lokalt fremskreden og/eller metastatisk basalcellekarcinom, som er progredieret på eller er intolerante over for en hedgehog-hæmmer	29. juni 2017 - 9. maj 2022*
Clinical study report for Study 1620 (EMPOWER BCC-1)	Cemiplimab			

\*Dato for data cut-off anvendt i denne vurdering er den 17. februar 2020. Der var ikke resultater fra et senere data cut-off til rådighed for den samlede population af patienter med avanceret basalcellekarcinom (metastatisk basalcellekarcinom + lokalt fremskreden basalcellekarcinom).



### EMPOWER BCC-1

EMPOWER BCC-1 er et multicenterbaseret, ublindet, ikke-randomiseret fase II-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af cemiplimab hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarinom, som ikke er kandidater til fortsat behandling med en hedgehog-hæmmer pga. enten sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger, eller hvis det bedste respons efter 9 måneders behandling med en hedgehog-hæmmer er stabil sygdom.

Studiet inkluderer 48 patienter med metastatisk basalcellekarinom (gruppe 1) og 84 patienter med lokalt fremskreden basalcellekarinom (gruppe 2). Den publicerede artikel [14] inkluderer kun resultater for gruppen med lokalt fremskreden basalcellekarinom, da inklusionen af patienter med metastatisk sygdom på tidspunktet for publikation endnu ikke var komplet, og opfølgningen for de inkluderede patienter med metastatisk basalcellekarinom var for kort. Den fulde population med avanceret basalcellekarinom i EMPOWER BCC-1 er beskrevet i EPAR [15], hvor resultaterne for den samlede gruppe også indgår. Medicinrådets vurdering er baseret på den samlede gruppe og data fra EPAR.

Cemiplimab blev administreret som intravenøs behandling med en dosis på 350 mg cemiplimab hver 3. uge frem til progression eller uacceptabel toksicitet og med en maksimal behandlingstid på 93 uger. Infusionstiden for cemiplimab er omkring 30 minutter (+/- 10 minutter). Pausering af behandling var tilladt. Dosisreduktion var tilladt, men ikke anbefalet (se note om dette i afsnit 6, spørgsmål 3).

EMPOWER BCC-1 inkluderer patienter indrulleret fra den 29. juni 2017 og forventes afsluttet den 9. maj 2022. Det anvendte data-cut i denne rapport er fra den 17. februar 2020, hvor den mediane opfølgningstid for den samlede population var 13,3 måneder (0,5-27,2) (median opfølgningstid: lokalt fremskreden basalcellekarinom: 15,1 mdr. (0,5-25,1) ; metastatisk basalcellekarinom: 9,5 mdr. (1,5-27,2)).

Inklusionskriterierne omfattede patienter med en bekræftet diagnose af lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarinom, som var progredieret ved eller intolerant over for behandling med en hedgehog-hæmmer. Patienterne med lokalt fremskreden basalcellekarinom måtte ikke være kandidater til behandling med hverken kirurgi eller strålebehandling. Derudover skulle patienterne have mindst én målbar læsion, være  $\geq 18$  år ved inklusionstidspunktet, have lever-, nyre- og knoglemarvsfunktion som defineret inden for normalområdet og en forventet levetid på  $> 12$  uger.

Eksklusionskriterierne var tilstedeværende eller nylig autoimmun sygdom, tidligere behandling med PD-1/PD-L1-hæmmere, behandling med immunmodulerende lægemidler inden for 28 dage op til behandling med cemiplimab, ubehandlede hjernemetastaser, der muligvis kunne betragtes som aktive, immunhæmmende corticosteroid ( $> 10$  mg prednisolon) inden for 28 dage inden behandling med cemiplimab, aktive behandlingskrævende infektioner (HIV, hepatitis eller lungebetændelse inden for de seneste 5 år), anden kræftbehandling ud over stråleterapi (inkl. eksperimentel behandling eller *standard of care*) inden for 30 dage forud for



behandling med cemiplimab, dokumenterede allergiske reaktioner til antistofbehandling, anden samtidig sygdom ud over basalcellekarcinom, akutte eller kroniske mentale problemer eller tidligere organtransplantation.

Studiets primære endepunkt var objektiv responsrate (ORR) vurderet af en central komité for alle patienter, som modtog mindst én dosis af cemiplimab (mediant antal doser = 15 (8-24)).

Sekundære endepunkter var varighed af respons (tid fra første observerede respons (CR eller PR) til sygdomsprogression eller død af enhver årsag), komplet responsrate (fra første behandling til *end of follow-up*), progressionsfri overlevelse (PFS) (tid fra første behandling til progression eller død), total overlevelse (OS) (tid fra første behandling til død), livskvalitet målt ved forskel i score fra baseline målt på EORTC-QLQ-C30-spørgeskemaet (målt fra første behandling til dato for progression eller død), incidens af behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TEAE's) (målt fra første behandling til dato for progression eller død).

#### Studie- og patientkarakteristika

Ved data-cut den 17. februar 2020 var patientkarakteristika til rådighed for 132 patienter i *safety populationen* (Tabel 2) og for 112 patienter i ITT-populationen (se Tabel A i bilag). Patienternes medianalder for *safety populationen* med 132 patienter var 68,0 år (38-90), og over halvdelen (58,3 %) var over 65 år. Der var en større andel af mænd (67,4 %) end kvinder i studiet. Det mediane antal af tidligere kræftrelaterede kirurgiske behandlinger var tre (1-43), og over halvdelen af patienterne (53,8 %) var behandlet med stråleterapi. Alle patienter var tidligere behandlet med en hedgehog-hæmmer – heraf 15,9 % med sonidegib, 94,7 % med vismodegib, og 10,6 % af patienterne havde modtaget behandling med begge hedgehog-hæmmere sekventielt.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika EMPOWER-BCC 1 for *safety analyses populationen* (n=132) – anvendt til at måle "uønskede hændelser"**

	Metastatisk basalcellekarcinom (n=48)	Lokalt fremskreden basalcellekarcinom (n=84)	Avanceret basalcellekarcinom (n=132)
<b>Køn</b>			
Mænd n (%)	33 (68,8)	56 (66,7)	89 (67,4)
<b>Alder, år</b>			
Median (interval)	63,5 (38-90)	70 (42-89)	68,0 (38-90)
≥ 65 n (%)	24 (50)	53 (63,1)	77 (58,3)
<b>Etnicitet n (%)</b>			
Sydamerikansk eller latinamerikansk	1 (2,1)	1 (1,2)	2 (1,5)
Anden oprindelse	41 (85,4)	56 (66,7)	97 (73,5)
Missing	6 (12,5)	27 (32,1)	33 (25,0)
<b>ECOG-performancestatus</b>			



	Metastatisk basalcellekarcinom (n=48)	Lokalt fremskreden basalcellekarcinom (n=84)	Avanceret basalcellekarcinom (n=132)
0	31 (64,6)	51 (60,7)	82 (62,1)
1	17 (35,4)	33 (39,3)	50 (37,9)
<b>Tidligere behandling</b>			
Tidligere kirurgiske behandlinger, median (interval)	3 (1-8)	3 (1-43)	3 (1-43)
Tidligere stråleterapi n (%)	29 (60,4)	42 (50)	71 (53,8)
Tidligere hedgehog-hæmmer behandling* n (%)	48 (100)	84 (100)	132 (100)
Sonidegib	7 (14,6)	14 (16,7)	21 (15,9)
Vismodegib	46 (95,8)	79 (94)	125 (94,7)
Sonidegib + vismodegib (sekventielt)	5 (10,4)	9 (10,7)	14 (10,6)
<b>Årsager til behandlingsophør</b>			
Progression af sygdom ved behandling med en hedgehog- hæmmer	39 (81,3)	60 (71,4)	99 (75)
Bedste respons efter 9 måneders behandling med en hedgehog-hæmmer er stabil sygdom	6 (12,5)	7 (8,3)	13 (9,8)
Intolerant over for behandling med en hedgehog-hæmmer	14 (29,2)	32 (38,1)	46 (34,8)
<b>Udbredelse af sygdom n (%)</b>			
Fjernmetastaser	18 (37,5)	0 (0)	18 (13,6)†
Fjern- og lymfeknudemetastaser	25 (52,1)	0 (0)	25 (18,9) †
Lymfeknudemetastaser	5 (10,4)	0 (0)†	5 (3,8)†
<b>Primær lokalisering af basalcellekarcinom (%)</b>			
Hoved og hals	20 (41,7)	75 (89,3)†	95 (72)†
Torso	23 (47,9)	7 (8,3)†	30 (22,7)†
Ekstremiteter	4 (8,3)	2 (2,4)†	6 (4,5)†
Anogenital	1 (2,1)	0 (0)	1 (0,8)†

\*Ud over behandling med en hedgehog-hæmmer var den hyppigste tidligere systemiske behandling i hver gruppe platinbaseret kemoterapi (8,3 % [4/48] i metastatisk basalcellekarcinom og 4,8 % [4/84] i lokalt fremskreden basalcellekarcinom). En patient (0,8 % modtog tidligere mAb-behandling (cetuximab).

†Investigatorerne måtte gerne vælge mere end én grund til at stoppe behandlingen med en hedgehog-hæmmer for hver enkelt patient, så summen overstiger 100 %.



### **Studiets sammenlignelighed med den danske patientpopulation**

Fagudvalget bemærker, at der er en større andel af patienter i studiet med metastatisk sygdom, end der vil være i en dansk patientpopulation. I en dansk patientpopulation vil forholdet snarere være 95 % patienter med lokalt fremskreden basalcellekarinom og 5 % med metastatisk basalcellekarinom. Dette er dog ikke bekymrende ift. overførsel af de aktuelle effektestimater til en dansk patientpopulation, da inklusionen af en større andel af patienter med metastatisk basalcellekarinom i studiet vil trække resultaterne mod nul og ikke mod større effekt af lægemidlet. Fagudvalget bemærker, at det er muligt, at størrelsen på effektestimaterne ville være mere betydelige, hvis populationen udelukkende indeholdt patienter med lokalt fremskreden basalcellekarinom. Derudover bemærker fagudvalget, at bivirkningsprofilen forventes at være den samme for patienter med henholdsvis lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarinom.

I studiet er patienterne behandlet med enten vismodegib eller sonidegib i førstelinjebehandling. Sonidegib har ikke været anvendt i Danmark, men fagudvalget bemærker, at de to hedgehog-hæmmere anses som fuldstændig sammenlignelige mht. effekt og sikkerhed, og at denne forskel fra dansk praksis derfor ingen betydning har ift. tolkning af resultater for toksicitet.

I studiet indgår – ud over patienter med progression eller uacceptable bivirkninger ved behandling med en hedgehog-hæmmer – en gruppe af patienter, hvis bedste respons efter 9 måneders behandling med en hedgehog-hæmmer er stabil sygdom. Denne gruppe udgør ca. 10 % af interventionsarmen. Fagudvalget bemærker, at man i klinisk praksis ikke ville skifte en patients behandling, hvis patienten stadig responderede på en hedgehog-hæmmer, herunder havde stabil sygdom. I appendix til det publicerede studie står beskrevet, at patienterne overgik til behandling med cemiplimab, hvis der efter 9 måneders behandling ingen yderligere effekt var af den gældende hedgehog-hæmmer. Fagudvalget vurderer, at dette er et plausibelt grundlag for at skifte behandling til cemiplimab, da effekten af en hedgehog-hæmmer vil vise sig forholdsvis hurtigt, og yderligere effekt efter mere end 6 måneders behandling på en hedgehog-hæmmer er højst usandsynlig. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en mulig efterfølgende effekt af cemiplimab for denne gruppe formentlig ikke ville være opnået ved fortsat behandling med en hedgehog-hæmmer. Fagudvalget vurderer dog, at patienter, der ophører behandling med en hedgehog-hæmmer, og som har stabil sygdom som maksimalt response, først vil være kandidater til cemiplimab, hvis der på ny kommer evidens for aktivitet i patientens kræftsygdom.

### **5.1.3 Databehandling og analyse**

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

Datagrundlaget for vurderingen består af et fase II-studie (EMPOWER BCC-1) uden kontrolarm. Der er ikke identificeret en relevant komparator fra litteraturen, og der indgår derfor ingen komparative analyser i denne vurdering. Det betyder, at ingen af effektmålene kan kategoriseres jf. Medicinrådets metoder, og data gennemgås i stedet kvalitativt for alle inkluderede effektmål.





#### *Livskvalitet*

Livskvalitet blev i protokollen ønsket opgjort som ændring i point på scoringsskalaen i spørgeskemaet EORTC QLQC30 eller i EQ-5D-spørgeskemaet. Ansøger har i ansøgningen rapporteret data for livskvalitet fra en upubliceret rapport om *patient reported outcomes* (PROs) fra EMPOWER-BCC-studiet med data-cut i februar 2020. Målingen af livskvalitet er baseret på spørgeskemaet EORTC QLQC30, og resultaterne er angivet som en gennemsnitlig ændring i point fra baseline på skalaen *global health status* (GHS). Data for livskvalitet er ikke publiceret i EPAR, og i det publicerede studie, der kun inkluderer patienter med lokalt fremskreden basalcellekarcinom, står der, at data for livskvalitet vil blive opgjort, når analyserne er komplette. Derudover har ansøger inkluderet en subgruppeanalyse, hvor GHS-score hos patienter med og uden respons på cemiplimab sammenlignes. Subgruppeanalysen er ikke medtaget i denne vurdering, da fagudvalget vurderer, at kvaliteten af de fremsendte data ikke er tilstrækkelige til at bidrage til yderligere belysning af livskvaliteten hos patienter behandlet med cemiplimab.

#### *Uønskede hændelser*

I den kvalitative gennemgang af uønskede hændelser indgår yderligere 6 patienter (n=138) ift. i karakteristiktabelen i denne rapport (Tabel 2; n=132). De 6 patienter har metastatisk basalcellekarcinom og indgår, da de er blevet indrulleret efter de 48 patienter med metastatisk basalcellekarcinom, der ellers indgår i analyserne i denne rapport. Fagudvalget vurderer, at det ikke har afgørende betydning for den kvalitative gennemgang af uønskede hændelser, at der er flere patienter med metastatisk basalcellekarcinom, da bivirkningsprofilen antages at være den samme hos patienter med henholdsvis metastatisk og lokalt fremskreden basalcellekarcinom.

#### **5.1.4 Evidensens kvalitet**

Der er tale om en kvalitativ vurdering på baggrund af et ikke-randomiseret studie for interventionen. Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for non-komparative studier. Der er derfor hverken udarbejdet en Risk of Bias-profil eller en GRADE-profil. På baggrund af disse forhold er evidensens kvalitet meget lav.

#### **5.1.5 Effektestimater og kategorier**

I Tabel 3 fremgår resultaterne fra EMPOWER BCC-1 studiet, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål.



Tabel 3. Resultater for det kliniske spørgsmål

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Resultater fra EMPOWER BCC-1	Aggregeret værdi for effekt målet
<b>Klinisk effekt</b>				
ORR % (95 %)	Andel patienter, som opnår objektiv respons ( $\geq 20$ %-point)	Kritisk	29 % (95 % CI 20-38)	Kan ikke kategoriseres
Stabil sygdom	Andel patienter, som opnår stabil sygdom ( $\geq 35$ %-point)		46 % (95 % CI 36.3-54.8)	
<b>Livskvalitet</b>	Ændring over tid fra baseline via EORTC QLQ-C30 ( $\geq 5$ point)	Kritisk	-1,52 (95 % CI -5.7-2.7)	Kan ikke kategoriseres
<b>Uønskede hændelser</b>	Andel patienter, som oplever én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 ( $\geq 15$ %-point)	Vigtig	44,7 %*(95 % CI 36.2-53.2)	Kan ikke kategoriseres
<b>Konklusion:</b>				
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>	Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at cemiplimab samlet set har en bedre effekt end ingen behandling. Der er bivirkninger ved lægemidlet, men fagudvalget bemærker, at der er markante gener fra den underliggende sygdom ved ubehandlet status, som bivirkningsprofilen skal holdes op imod.			
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>	Meget lav			

CI = konfidensinterval.

\*I protokollen ønskede Medicinrådet en opgørelse over grad 3-4 uønskede hændelser. I EMPOWER-BCC 1 er uønskede hændelser opgjort som uønskede hændelser  $\geq$  grad 3.



### **Klinisk effekt**

Klinisk effekt måles her som to forskellige enheder: objektiv respons og stabilisering af sygdom. Som beskrevet i protokollen er effektmålet klinisk effekt kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, idet fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring af symptomer, hvilket grundet sygdommens natur bevirker, at patienternes livskvalitet og evne til at indgå i almene aktiviteter øges i takt med responset. Dertil vurderer fagudvalget, at selv en stabilisering af sygdommen er betydningsfuld for patienterne, da det kan medføre forbedret sårheling, hvilket betyder, at sygdommens symptomer lettes væsentligt for patienterne.

Respons vurderes efter forskellige kriterier afhængigt af, om der er tale om lokalt fremskreden basalellecancer, som vurderes efter WHO-kriterier [16], eller metastatisk basalellecancer, hvor man anvender RECIST, vers 1.1 [17]. Respons på behandlingen hos patienter med lokalt fremskreden basalellecancer kan dermed ikke vurderes iht. RECIST.

Komplet respons (CR):

- WHO og RECIST: Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri. Alle tumorlæsioner (defineret som mål-læsioner ved første kontrol) er væk, og ingen nye er fremkommet.

Partielt respons (PR):

- RECIST: Mindst 30 % reduktion af summen af diametre på udvalgte tumorlæsioners størrelse sammenlignet med baseline.
- WHO: Mindst 50 % reduktion i produktet af to vinkelret udmålte diametre på hudlæsioner sammenlignet med baseline.

Stabilisering:

- RECIST: Er defineret som en reduktion af tumorstørrelse, der ikke er tilstrækkelig til at kvalificeres som partielt respons, eller at tumor ikke vokser så meget, at der er tale om sygdomsprogression (defineret som en 20 % forøgelse af tumordiameter).
- WHO: Er defineret som en reduktion af tumorstørrelse, der ikke er tilstrækkelig til at kvalificeres som partielt respons, eller at tumor ikke vokser så meget, at der er tale om sygdomsprogression (defineret som 30 % forøgelse i produktet af to vinkelret udmålte diametre på hudlæsioner).

### *Objektiv responsrate*

Respons ved behandling med cemiplimab sås hos 29,0 % (32/112; CI 95 % 20-38) af patienterne. 5 % (95 % CI: 0.6-8.3 (5/112; alle med lokalt fremskreden basalellecancer)) opnåede CR og 24 % (95 % CI: 16.2-32.0 (27/112; 21 lokalt fremskreden og 6 metastatisk basalellecancer) PR. Fagudvalget vurderer, at det er rimeligt at antage, at næsten alle patienter, der alene modtager understøttende behandling efter behandling med en hedgehog-hæmmer, vil opleve sygdomsprogression. Ud fra denne betragtning må det formodes, at forskellen i responsrate mellem patienter behandlet med cemiplimab og patienter, der modtager understøttende behandling, er



større end den fastsatte MKRF på 20 %-point. Dog er det ikke muligt at kategorisere effektstørrelsen på denne baggrund, da den forventede forskel bygger på en antagelse og ikke er baseret på observerede hændelser fra et klinisk studie.

#### *Stabilisering*

Ud over de patienter, der opnåede respons (CR+PR), observerede man stabil sygdom hos 46 % af patienterne (51/112; 41 lokalt fremskreden og 10 metastatisk basalcellekarcinom). Af de 51 patienter med stabil sygdom har knap halvdelen (se afsnit 6.2 for vedhæftet waterfall plot) en mindskning af deres tumorbyrde. Fagudvalget vurderer, at det er rimeligt at antage, at næsten alle patienter, der alene modtager understøttende behandling efter behandling med en hedgehog-hæmmer, vil opleve sygdomsprogression. Ud fra denne betragtning må det også her formodes, at andelen af patienter, der opnår stabilisering af deres sygdom, er klinisk relevant, idet den fastsatte MKRF var  $\geq 35$  %-point.

#### *Samlet vurdering af effektmålet klinisk effekt*

Fagudvalget vurderer, at responsraten og andelen af patienter, der opnår stabilisering af deres sygdom i EMPOWER BCC-1-studiet, samlet set indikerer, at der er en positiv effekt ved behandling med cemiplimab.

#### **Livskvalitet**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvalitet er et patientnært effektmål, som har stor betydning for denne patientgruppe. Ligeledes forventes dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne påvirker patienternes livskvalitet. Livskvalitet blev i protokollen ønsket opgjort som ændring i point på scoringsskalaen i spørgeskemaet EORTC QLQC30 eller i EQ-5D-spørgeskemaet.

Ansøger har i ansøgningen rapporteret data for livskvalitet baseret på spørgeskemaet EORTC QLQC30 og angivet en gennemsnitlig ændring i point fra baseline for skalaen *global health status* (GHS). Data for livskvalitet er fra en upubliceret rapport vedrørende *patient reported outcomes* (PROs) fra EMPOWER-BCC-studiet med data-cut i februar 2020 og baseret på 96 patienter med ca. 6 måneders opfølgning (9 cykler af 3 uger). Data for livskvalitet er ikke publiceret i EPAR. I den publicerede artikel, der kun inkluderer patienter med lokalt fremskreden basalcellekarcinom, står der, at data for livskvalitet vil blive opgjort, når analyserne er komplette.

Forskellen for den samlede population med avanceret basalcellekarcinom var i gennemsnit -1,52 (-5.7-2.7) point fra baseline.

#### *Samlet vurdering af effektmålet livskvalitet*

Fagudvalget bemærker, at det ikke er muligt at konkludere noget på baggrund af de tilgængelige data for livskvalitet.

#### **Uønskede hændelser**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Vægtningen af effektmålet som vigtigt skyldes, at patienterne er meget påvirkede af deres sygdom, og fagudvalget forventer derfor, at



patienterne vil acceptere en del bivirkninger til gengæld for at modtage en effektiv behandling. Den mindste klinisk relevante forskel blev fastsat til 15 %-point. Fagudvalget ønskede bivirkninger belyst ved antallet af grad 3-4 uønskede hændelser defineret ved National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) og derudover en kvalitativ vurdering for at vurdere typer af bivirkninger, håndterbarhed og reversibilitet af bivirkningerne. Ansøger har ikke rapporteret data for uønskede hændelser af grad 3-4, men i stedet for uønskede hændelser af grad  $\geq 3$ .

#### *Uønskede hændelser af grad $\geq 3$*

44,7 % (59/132) af patienterne behandlet med cemiplimab oplevede mindst en uønsket hændelse af grad  $\geq 3$ . De hyppigste grad  $\geq 3$  hændelser (som forekom hos  $\geq 2$  % af patienterne) var hypertension (4,5 %), colitis (3,0 %), fatigue, urinvejsinfektion, hypokalemia og synsforstyrrelser (2,3 % for hver af de sidste fire tilstande).

#### *Kvalitativ gennemgang*

Til den kvalitative gennemgang er anvendt produktresumé og EMAs EPAR for cemiplimab.

Ansøger gør opmærksom på, at hvis man rapporterer lægemiddelrelaterede bivirkninger i stedet for uønskede hændelser, er det 18,2 % (24/132) af patienterne, der oplevede mindst én grad  $\geq 3$  bivirkning. Ansøger bemærker, at de fleste uønskede hændelser er relateret til den underliggende sygdom og ikke til bivirkninger ved lægemidlet, hvilket kan være misvisende, når der ikke indgår en kontrolgruppe. Fagudvalget er enige i denne betragtning og vurderer derudover, at det er centralt at gennemgå de immunmedierede bivirkninger ved cemiplimab, hvilket gennemgås i det følgende.

I Tabel 4 er de immunmedierede bivirkninger ved cemiplimab rapporteret for to grupper: 1) Safety-populationen fra EMPOWER-BCC-1-studiet, som nærværende rapport er baseret på (n=132) og 2) En samlet pool af patienter behandlet med cemiplimab monoterapi (n=810). Sidstnævnte gruppe inkluderer patienterne med basalkarcinom fra EMPOWER-BCC-1-studiet og tre andre grupper af patienter behandlet med cemiplimab monoterapi med henholdsvis forskellige solide tumorer, avanceret kutant planocellulært karcinom (CSCC) og avanceret ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [15]. Resultaterne vedrørende immunmedierede *adverse events* (imAE) for de 810 patienter samlet set er medtaget for at give et mere grundigt overblik over bivirkninger ved cemiplimab.

**Tabel 4. Lægemiddelrelaterede, immunmedierede adverse events (imAEs) (safety analysis population n=132) med  $\geq 2$  events i safety pool 1 eller 2 (alle grader)**

Bivirkning	Safety pool 1 Basalkarcinom pool (n=132)		Safety pool 2 Monoterapi pool (n=810)	
	Alle grader	Grad $\geq 3$	Alle grader	Grad $\geq 3$
Totalt antal behandlingsrelaterede imAEs	50	11	253	59



Bivirkning	Safety pool 1 Basalcellekarcinom pool (n=132)		Safety pool 2 Monoterapi pool (n=810)	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
Antal patienter med behandlingsrelateret imAEs	33 (25,0)	11 (8,3)	177 (21,9)	53 (6,5)
Hypothyroidisme	12 (9,1)	0	60 (7,4)	0
Pneumonitis	2 (1,5)	0	26 (3,2)	8 (1,0)
Hyperthyroidisme	5 (3,8)	0	26 (3,2)	0
Hepatitis	3 (2,3)	1 (0,8)	16 (2,0)	13 (1,6)
Colitis	8 (6,1)	5 (3,8)	18 (2,2)	7 (0,9)
Hudlidelser	1 (0,8)	1 (0,8)	13 (1,6)	7 (0,9)
Arthralgia	3 (2,3)	0	9 (1,1)	0
Forhøjet thyroidea-stimulerende hormon (TSH)	2 (1,5)	0	5 (0,6)	0
Nephritis	0	0	5 (0,6)	2 (0,2)
Binyrebark insufficiens	2 (1,5)	2 (1,5)	3 (0,4)	3 (0,4)
Thyroiditis	2 (1,5)	0	5 (0,6)	0
Arthritis	0	0	4 (0,5)	1 (0,1)
Hypophysitis	1 (0,8)	1 (0,8)	3 (0,4)	0 (0,2)
Perifer neuropati	0	0	3 (0,4)	1 (0,1)
Pruritus	1 (0,8)	0	3 (0,4)	1 (0,1)
Stomatitis	0	0	3 (0,4)	0
Myocarditis	0	0	2 (0,2)	1 (0,1)



Bivirkning	Safety pool 1 Basalcellekarcinom pool (n=132)		Safety pool 2 Monoterapi pool (n=810)	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
Pericarditis	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,2)	2 (0,2)

Fagudvalget vurderer, at bivirkningshyppighed og -profil ved behandling med cemiplimab er som forventet og stemmer overens med, hvad man har observeret ved anvendelse af PD1-hæmmere til andre kræftformer (herunder modermærkekræft). Der er ikke observeret nye og hidtil ukendte aspekter ved bivirkningsprofilen. Fagudvalget bemærker endvidere, at hyppigheden af bivirkninger i det tilgrundliggende datamateriale forekommer at være lavere end ved modermærkekræft. De to patientgrupper er dog ikke fuldt sammenlignelige.

Fagudvalget vurderer samtidig, at frekvensen af de anførte bivirkninger i EMPOWER-studiet, på grund af den relativt lille studiepopulation, er behæftet med en betydelig statistisk usikkerhed. Fagudvalget har derfor som supplement inddraget en metaanalyse af behandlingsrelaterede AEs af PD-1/PD-L1-hæmmere, som repræsenterer et statistisk set mere solidt grundlag for de hyppigste bivirkninger ved immunterapi [18].

Fagudvalget fremhæver på den baggrund samlet set, at følgende bivirkninger vil være de mest forventelige for patienter behandlet med cemiplimab: hepatitis, fatigue, pneumonitis, diarré/colitis, thyroiditis, diabetes og hypofysitis.

Fagudvalget bemærker endvidere, at behandling med immunterapi i mange tilfælde kan tilbydes patienter med betydelig komorbiditet, da den farmakokinetiske og -dynamiske profil tillader dette. Fagudvalget tilføjer, at cemiplimab vil repræsentere et aktivt behandlingstilbud til en gruppe af patienter, der aktuelt behandles med palliativ, understøttende behandling.

#### *Dødsfald*

Der var 6 patienter (4,3 %) i EMPOWER-BCC-1, der oplevede uønskede hændelser, som resulterede i død (2 metastatisk basalcellekarcinom og 4 lokalt fremskreden basalcellekarcinom). Årsagerne var følgende: lungebetændelse stafylokok, kakeksi, hjernetumor og akut nyreskade. Ingen af dødsfaldene betragtes af investigator som relateret til cemiplimab.

#### *Samlet vurdering af effektmålet uønskede hændelser*

Fagudvalget bemærker, at der givetvis er flere bivirkninger ved behandling med cemiplimab sammenlignet med understøttende behandling, men at der er tale om velkendte anti-PD1-bivirkninger.

### **5.1.6 Fagudvalgets konklusion**

Vurderingen er baseret på et enkeltarms fase II-studie af cemiplimab hos patienter med basalcellekarcinom. Den relevante komparator er ingen behandling (understøttende



behandling), og der er ikke identificeret en relevant historisk komparatorarm fra litteraturen, der ville kunne muliggøre en indirekte sammenligning. Vurderingen indeholder derfor ingen komparative analyser, og datagrundlaget for vurderingen er dermed usikkert.

Den samlede værdi af cemiplimab sammenlignet med ingen behandling (understøttende behandling) til patienter med avanceret basalcellekarinom kan ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder.

Samlet set vurderer fagudvalget dog, at cemiplimab er et bedre behandlingsalternativ end ingen behandling (understøttende behandling) baseret på følgende:

For det kritiske effektmål "klinisk effekt" (omfattende responsrate (CR+PR) og andelen af patienter med stabil sygdom) indikerer resultaterne samlet set, at der er en betydelig positiv effekt af behandling med cemiplimab. I alt 29 % af patienterne opnåede respons ved behandlingen, og yderligere 46 % fik stabil sygdom. Da fagudvalget vurderer, at næsten alle patienter, der modtager understøttende behandling efter behandling med en hedgehog-hæmmer, vil opleve sygdomsprogression, overstiger begge effektmål de fastsatte MKRF. Dog bygger forskellen på en antagelse og ikke på observerede hændelser fra et klinisk studie, hvilket medfører en betydelig usikkerhed.

For det kritiske effektmål "livskvalitet" var det ikke muligt at konkludere noget på baggrund af de tilgængelige data. Dog indikerer de sparsomme data, at patienternes livskvalitet er forholdsvis upåvirket af toksicitet ved behandling med cemiplimab.

For det vigtige effektmål "uønskede hændelser" er bivirkningsprofilen velkendt for anti-PD1-behandling. Samtidig vurderer fagudvalget, at patientpopulationen er villig til at acceptere bivirkninger til gengæld for en potentiel effektiv behandling, da cemiplimab vil repræsentere et behandlingstilbud til en gruppe af patienter, som for nuværende ikke har et behandlingsalternativ.

## 6. Andre overvejelser

Medicinrådet ønskede i protokollen information om varigheden af respons hos de patienter, der opnår et respons, et waterfall plot, for at kvalificere informationen om varighed af respons samt en opgørelse over antallet af patienter, der bliver dosisreduceret grundet bivirkninger.

### 6.1 Information om varigheden af respons som tillæg til andel af patienter, der opnår et respons

Ansøger oplyser, at median varighed af respons (DOR) endnu ikke var nået ved data cut-off. Andelen af patienter med fortsat respons ved 12 måneder baseret på Kaplan-Meier-estimering var 80 % (95 % CI: 59-91) for kohorten med avanceret basalcellekarinom.

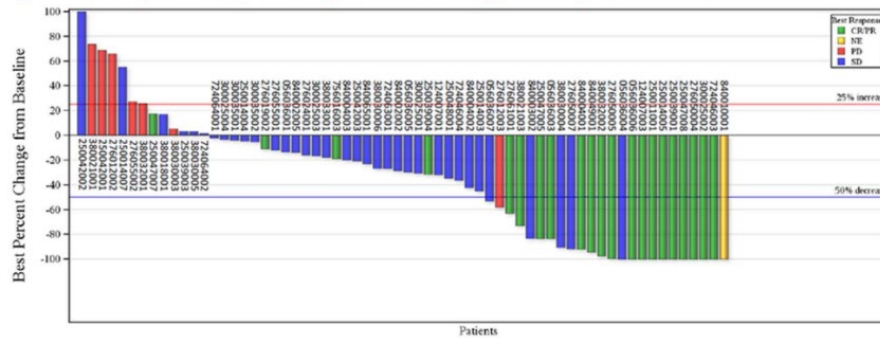




## 6.2 Waterfall plot som tillæg til andel af patienter, som opnår stabilisering af deres sygdom for at kvalificere informationen om varigheden af respons

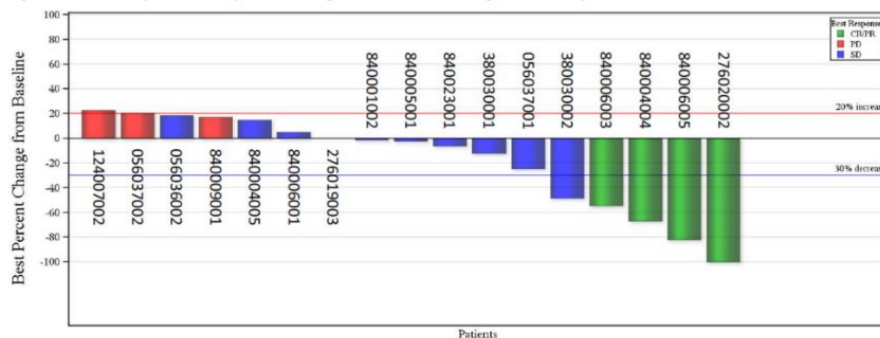
Ansøger oplyser, at varighed af respons hos populationen med avanceret basalcellekarcinom samlet set ikke var tilgængelig, men waterfall plots opdelt på patienter med henholdsvis metastatisk og lokalt fremskreden basalcellekarcinom, som vist herunder, var tilgængelige.

Figure 4: Waterfall plot for best percent change from baseline in target lesions in patients with laBCC



Note: blue line represents 50% decrease in tumor size from baseline. Red line represent 25 % increase in tumor size from baseline. Individual columns represents individual patients in the trail. Lesion measurements after progression are excluded. Increase in sum of target lesion diameters greater than 100% is reported as 100%. Percent reduction is based on independent photographic review committee but assignment to Best Response category is by independent composite review committee.

Figure 5: Waterfall plot for best percent change from baseline in target lesions in patients with mBCC



Note: Only patients with mBCC who started treatment on or prior to January 7, 2019 are included. Lesion measurements after progression are excluded. Increase in sum of target lesion diameters greater than 100% is reported as 100%.

Fagudvalget vurderer, at ovenstående waterfall plots bidrager med viden om effekten af lægemidlet hos patienter, der opnår stabil sygdom. Graferne illustrerer, at 22 ud af 51 patienter, der opnåede stabil sygdom, havde et klinisk meningsfuldt svind af deres sygdom under behandlingen.

Fagudvalget bemærker, at graferne ikke giver os viden om varighed af responset.



### 6.3 Opgørelse over antallet af patienter, der bliver dosisreduceret grundet bivirkninger

Svar fra ansøger: Kun én patient (0,7 %) blev dosisreduceret på baggrund af bivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at der ingen relation mellem dosis og toksicitet er ved PD-1/PD-L1-hæmmere, hvilket betyder, at der i klinisk praksis ikke er nogen mulighed for/grund til dosisreduktion. Ved toksicitet vil behandlingen blive pauseret/stoppet.

### 6.4 Yderligere tilføjelser fra fagudvalget

Fagudvalget bemærker, at vurderingen kun gælder patienter med PS 0-1, da studiet kun inkluderer patienter med denne PS-status, på trods af at dette ikke er nævnt som et inklusionskriterie i EMPOWER-BCC-1.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 19122019 [internet]. 2019;84. Tilgængelig fra: [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft\\_-cancerregisteret](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft_-cancerregisteret)
2. www.sundhed.dk. Sundhed.dk - basalcellekarcinom [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/papuloese-tilstande/basalcellekarcinom/>
3. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Basalcelle carcinom, BCC. 2016;7–9.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Guidelines vedrørende behandling af basalcellecarcinomer. 2019;1–21.
5. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118(2019):10–34.
6. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):456–66.
7. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* [internet]. 2018;64:1–10. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.009>
8. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171–9.
9. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): A multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):716–28.
10. Lear JT, Basset-Seguin N, Kaatz M, Jouary T, Mortier L, Fabrizio T, et al. Treatment patterns and outcomes for patients with locally advanced basal cell carcinoma before availability of hedgehog pathway inhibitors: A retrospective chart review. *Eur J Dermatology*. 2017;27(4):386–92.
11. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–10.
12. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* [internet]. 2014;50(4):774–83. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.013>
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1709030.



14. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):848–57.
15. EPAR C. European Public Assessment report for Cemiplimab (Libtayo). 2021;31(May).
16. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
18. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008–19.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

**Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft**  
Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Marco Donia* <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak* <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Schmidt* <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Lars Bastholt <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jakob Henriksen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Nina Løth Mårtensson <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lisbet Rosenkrantz Hölmich <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Mia Falland* <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Henriette Tind Hasse <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Merete Schmiegelow <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Sanne Wiingreen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i vurderingen af cemiplimab til behandling af basalcellecarcinom.



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. februar 2022	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

**Tabel A. Baselinekarakteristika EMPOWER-BCC 1 for ITT-populationen (n=112) – anvendt til at måle "klinisk effekt" og "livskvalitet"**

Variable	Metastatisk basalcellekarcinom (n=28)	Lokalt fremskreden basalcellekarcinom (n=84)	Avanceret basalcellekarcinom (n=112)
Alder, år (median, interval)	65,5 (38-90)	70,0 (42-89)	68,0 (38-90)
≥ 65 år n (%)	15 (53,6)	53 (63,1)	68 (60,7)
Køn, mænd n (%)	23 (82,1)	56 (66,7)	79 (70,5)
<b>Etnicitet n (%)</b>			
Sydamerikansk eller latinamerikansk	0	1 (1,2)	1 (0,9)
Anden oprindelse	23 (82,1)	56 (66,7)	79 (70,5)
Missing	5 (17,9)	27 (32,1)	32 (28,6)
<b>ECOG performance status, n (%)</b>			
0	16 (57,5)	51 (60,7)	67 (59,8)
1	12 (42,9)	33 (39,3)	45 (40,2)
<b>Udbredelse af sygdom n (%)</b>			
Fjernmetastaser	9 (32,1)	0 (0)	9 (8,0)
Fjern- og lymfeknudemetastaser	15 (53,6)	0 (0)	15 (13,4)
Nodale metastaser	4 (14,3)	0 (0)	4 (3,6)
<b>Primær lokalisering af basalcellekarcinom n (%)</b>			
Hoved og hals	11 (39,3)	75 (89,3)	86 (76,8)
Torso	14 (50,0)	7 (8,3)	21 (18,8)
Ekstremiteter	2 (7,1)	2 (2,4)	4 (3,6)
Anogenital	1 (3,6)	0 (0)	1 (0,9)



# Application for the assessment of cemiplimab (Libtayo™) for advanced basal cell carcinoma (aBCC)

## Contents

<b>1.</b>	<b>Basic information</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Abbreviations</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>List of tables</b> .....	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>List of figures</b> .....	<b>6</b>
<b>5.</b>	<b>Summary</b> .....	<b>7</b>
<b>6.</b>	<b>Literature search</b> .....	<b>8</b>
6.1	Relevant studies .....	8
6.2	Main characteristics of included studies.....	8
<b>7.</b>	<b>Clinical questions</b> .....	<b>12</b>
7.1	Clinical question 1: What is the value of cemiplimab compared to no treatment in patients with laBCC or mBCC?.....	12
7.1.1	Presentation of relevant studies .....	12
7.1.2	Results per study .....	16
7.1.3	Comparative analyses .....	20
<b>8.</b>	<b>Additional considerations</b> .....	<b>20</b>
<b>9.</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>21</b>
<b>10.</b>	<b>References</b> .....	<b>22</b>
<b>11.</b>	<b>Appendices</b> .....	<b>23</b>
11.1	Literature search .....	23
11.2	Search strategy with results .....	23
11.3	Results per study.....	27

## General information

This application form should be submitted to the Danish Medicines Council (Medicinrådet) for the assessment of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (kritiske og vigtige effektmål) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (mindre vigtige effektmål) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of literature searches and data analyses will occur.

In order to minimize translation errors between the application and the assessment report, submission in Danish is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Are references indicated for all data?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the Process and Methods Guide (version 2.0) of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

## 1. Basic information

Kontaktoplysninger	
<b>Navn</b>	<b>Jain Pavika</b>
Titel	Value and Access Manager
Ansvarsområde	Market Access
Telefonnummer	T +45 45 16 70 00 – M +45 4214 29 38
E-mail	Pavika.Jain@sanofi.com
<b>Navn</b>	<b>Jesper Kofoed Damm</b>
Titel	Medical Advisor
Ansvarsområde	Medical Affairs
Telefonnummer	+45 2367 9594
E-mail	Jesper.Damm@Sanofi.com

Overview of the pharmaceutical	
<b>Proprietary name</b>	Libtayo*
<b>Generic name</b>	Cemiplimab
<b>Marketing authorization holder in Denmark</b>	Regeneron Ireland U.C. Europa House Harcourt Centre Harcourt Street Dublin 2 Ireland
<b>ATC code</b>	L01XC33
<b>Pharmacotherapeutic group</b>	Antineoplastic agents, monoclonal antibodies.
<b>Active substance(s)</b>	cemiplimab
<b>Pharmaceutical form(s)</b>	Concentrate for solution for infusion. Each vial contains 350 mg of cemiplimab in 7 mL of solution. One mL of concentrate contains 50 mg of cemiplimab.

**Overview of the pharmaceutical**

<b>Mechanism of action</b>	Cemiplimab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody that binds to PD-1 receptor and blocks its interaction with its ligands PD-L1 and PD-L2, releasing PD-1 pathway-mediated inhibition of the immune response, including the anti-tumor immune response.
<b>Dosage regimen</b>	The recommended dosage of LIBTAYO® is 350 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks (Q3W) until disease progression or unacceptable toxicity. The infusion time for cemiplimab is approximately 30 minutes ( $\pm$ 10 minutes).
<b>Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)</b>	LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (laBCC or mBCC) who have progressed on or are intolerant to a hedgehog pathway inhibitor (HHI).
<b>Other approved therapeutic indications</b>	<p><b>Cutaneous Squamous Cell Carcinoma:</b></p> <p>LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC or laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.</p> <p><b>Non-Small Cell Lung Cancer:</b></p> <p>LIBTAYO as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) expressing PD-L1 (in <math>\geq</math> 50% tumor cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have: • locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation, or • metastatic NSCLC.</p> <p>Treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.</p>
<b>Will dispensing be restricted to hospitals?</b>	Yes
<b>Combination therapy and/or co-medication</b>	No
<b>Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations</b>	1 vial with concentrate for solution for infusion. Each vial contains 350 mg of cemiplimab.
<b>Orphan drug designation</b>	No

## 2. Abbreviations

Abbreviation term	Definition
aBCC	Advanced basal cell carcinoma
AE	Adverse event
TEAE	Treatment-emergent adverse event
laBCC	Locally advanced basal cell carcinoma
ITT	Intention to treat
FAS	Full analysis set
SmPC	Summary of Product Characteristics
EMA	European Medicines Agency
HHI	Hedgehog inhibitor
CR	Complete response
PR	Partial response
SD	Stable disease
ORR	Objective response rate
DOR	Duration of response
EPAR	European Public Assessment Report
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
DMC	Danish Medicines Council
CI	Confidence interval
ICR	Independent Central Review
EORTC QLQ-C30	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
GHS	Global Health Scale

### 3. List of tables

Table 1 Relevant studies included in the assessment.....	8
Table 2 Main study characteristics for EMPOWER-BCC.....	9
Table 3 Baseline demographic and clinical characteristics for patients in EMPOWER-BCC 1 (Safety analysis set).....	13
Table 4 Baseline demographic and clinical characteristics for patients in EMPOWER-BCC 1 (ITT) .....	15
Table 5: Results for EMPOWER BCC-1 .....	16
Table 6: Most common Grade $\geq 3$ ( $\geq 2\%$ ) investigator-assessed TEAE.....	19
Table 7: Inclusion and exclusion criteria used for systematic literature review.....	23

### 4. List of figures

Figure 1: EMPOWER-BCC 1 study design.....	13
Figure 2 Visual representation of response from cemiplimab treatment.....	17
Figure 3 MMRM analysis of change from baseline in GHS/QoL score by responder subgroups for the aBCC population .....	18
Figure 4: Waterfall plot for best percent change from baseline in target lesions in patients with laBCC.....	21
Figure 5: Waterfall plot for best percent change from baseline in target lesions in patients with mBCC .....	21
Figure 6: PRISMA-diagram .....	26

## 5. Summary

### Scope of application

This technology assessment concerns cemiplimab, a novel and innovative immune-oncology treatment. Cemiplimab is indicated for adult patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC), that have progressed on or following prior treatment with HHI. Patients currently have no standard of care with therapeutics and are left with wound care and palliative treatments following disease progression on HHI. Consequently, patients are therefore left with extremely limited and inadequate treatment options, which is supported by very limited evidence. This results in a high unmet need for new treatment options as aBCC patients suffer from significantly reduced quality of life (QoL) given the very visible and destructive nature of the disease symptoms affecting their daily life.

The safety and efficacy of cemiplimab is supported by the pivotal study EMPOWER BCC-1, a **phase 2, nonrandomized, open-label, 2-group, multicenter study**. Sanofi conducted a systematic literature search according to the DMC protocol. However, no studies were found for the comparator selected by the DMC (no treatment, equivalent to placebo or wound care).

As the selected comparator is no treatment and the target population has exhausted all existing treatment options, it is expected that no clinical benefit is achieved in the comparator arm. Consequently, the efficacy of cemiplimab can be directly inferred from the raw results from EMPOWER BCC-1 focusing on objective response rates (ORR), stable disease (SD) depth of responses, and duration of responses as requested by the DMC in the protocol. These endpoints are considered clinically relevant as BCC is not associated with significant excess mortality, but tumor growth is correlated with significant morbidity. Furthermore, given that basal cell carcinoma most commonly occurs on the head or the face, causing visible disfigurement, patients experience significant burden in the physical, psychosocial, emotional, and daily function domains. Further, the American Food and Drug Administration (FDA) recommend ORR as efficacy endpoint for BCC (1), whilst the European Medicines Agency (EMA) approved this endpoint in their assessment of vismodegib and cemiplimab (2).

### Results

The clinical value of cemiplimab for treatment of aBCC is demonstrated in the EMPOWER BCC-1 study with the critical outcome measures ORR, SD and QoL along with the safety profile (Grade 3-4 TEAEs and narrative summary). The results demonstrate that cemiplimab is an effective antitumor treatment for patients with aBCC, as ORR per ICR was 29% (32/112; 95% CI: 20-38) with 5% of patients (5/112) achieving CR and 24% of patients (27/112) achieving PR. Furthermore, the study showed that almost half (46%) of the patients achieved SD.

[REDACTED]

Finally, the safety profile holds resemblance to other PD-L1/PD-1 inhibitors, where immune-related adverse reactions can occur. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of cemiplimab (2). This safety profile of PD-L1/PD-1 inhibitors is widely known by physicians and adverse events are considered manageable.

### Conclusion

Overall cemiplimab proved to be an innovative and efficacious treatment for aBCC patients, whom would otherwise have no treatment options.

## 6. Literature search

A systematic literature search was conducted in the databases CENTRAL (via Cochrane Library) and MEDLINE (via PubMed) on 30th August 2021, in accordance with the search string provided by the DMC protocol, to identify relevant publications for the clinical questions. The results of the search are illustrated in Figure 6. Inclusions- and exclusion criteria were based on the PICO defined in the DMC protocol.

In total, 79 publications were identified (62 via MEDLINE and 17 via CENTRAL). After removal of 5 duplicates, 74 publications were eligible for title and abstract screening. Two reviewers independently screened publications for inclusion based on title and abstract. The screening resulted in the exclusion of 73 publications. 0 full-text studies were assessed for eligibility. Only one study (EMPOWER BCC-1) was deemed eligible in the SLR and further two relevant data sources were identified and used as supporting information for the submission (EPAR for cemiplimab and clinical study report for EMPOWER BCC-1)

### 6.1 Relevant studies

**Table 1 Relevant studies included in the assessment.**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
1. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Stratigos et al, Lancet Oncol. 2021.	EMPOWER BCC-1	NCT03132636	Start: June 29, 2017-May 9, 2022*
2. European Public Assessment for Libtayo (cemiplimab) for the treatment of adult patients with locally advanced basal cell carcinoma (BCC)			
3. Clinical study report for Study 1620 (EMPOWER BCC-1)			

**Note:** \*data cutoff date: February 17, 2020. No later data-cut was available for the combined population of aBCC patients. A later data-cut for the population split into laBCC and mBCC was presented in the EPAR, but does not align with the DMC protocol. Results from the later data-cut was consistent with the initial data-cut for the combined aBCC with no major differences noted in safety or efficacy endpoints.

### 6.2 Main characteristics of included studies

Only one study is included in the application, as no other studies were deemed eligible. The EMPOWER BCC-1 will be briefly described in the following section and is also summarized in Table 1. A more thorough description is presented in section 7.1.1.

The EMPOWER BCC-1 study is a phase 2, nonrandomized, open-label, two-group, multicenter clinical trial assessing the benefit of cemiplimab monotherapy in patients with either metastatic or locally advanced BCC who had



progressed on or were intolerant to HHI. The study included 48 patients in the metastatic group and 84 patients in the locally advanced group. Patients from both groups were administered 350 mg of cemiplimab every 3 weeks (Q3W) up to a maximum of 93 weeks of treatment.

The majority of the patient population was above 65 years of age (58.3%) with a median age of 68. The median prior lines of cancer-related surgeries received was 3 and over half (53.8%) of the patients had received prior cancer-related radiotherapy. All patients had received prior HHI therapy, of which 15.9% had received sonidegib and 94.7% had received vismodegib, and 10.6% that had received both HHI treatments.

**Table 2 Main study characteristics for EMPOWER-BCC**

EMPOWER-BCC 1 - Main study characteristics	
<b>Trial name</b>	EMPOWER BCC-1 (Study 1620)
<b>NCT number</b>	NCT03132636
<b>Objective</b>	The primary objective of EMPOWER-BCC 1 is to estimate the ORR per ICR (Independent central review) with cemiplimab monotherapy in patients with mBCC (Group 1) or unresectable laBCC (Group 2) who had progressed on HHI therapy or were intolerant of prior HHI therapy.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Primary analysis of phase 2 results for cemiplimab in patients with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) who progress on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs). Oral presentation presented at: European Society of Medical Oncology Virtual Congress 2020. September 19-21, 2020
<b>Study type and design</b>	EMPOWER-BCC 1 is an ongoing phase 2, nonrandomized, open-label, 2-group, multicenter study
<b>Follow-up time</b>	Median duration of follow-up of 13.3 months (range 0.5–27.2)
<b>Population (inclusion and exclusion criteria)</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmed diagnosis of invasive BCC</li> <li>• Progression of disease on hedgehog inhibitor (HHI) therapy or intolerance of prior HHI therapy</li> <li>• At least 1 measurable lesion</li> <li>• ≥18 years of age</li> <li>• Hepatic function, renal function, bone marrow function in defined lab-value-ranges</li> <li>• Anticipated life expectancy &gt;12 weeks</li> <li>• Consent to provide archived tumor biopsy material (all patients)</li> <li>• Group 2: consent to undergo research biopsies</li> <li>• Group 2: must not be a candidate for radiation therapy or surgery</li> <li>• Comply with study procedures and site visits</li> <li>• Sign Subject Information Sheet and Informed Consent Form</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ongoing or recent significant autoimmune disease</li> <li>• Prior treatment with specific pathway-blockers (PD-1/PD-L1)</li> <li>• Prior treatment with immune-modulating agents within 28 days before cemiplimab</li> </ul>

**EMPOWER-BCC 1 - Main study characteristics**

- Untreated brain metastasis that may be considered active
- Immunosuppressive corticosteroid doses (>10mg prednisone) within 28 days prior to treatment with cemiplimab
- Active infections requiring therapy, including HIV, hepatitis
- Pneumonitis within the last 5 years
- Cancer treatment other than radiation therapy, including investigational or standard of care, within 30 days prior to treatment with cemiplimab
- Documented allergic reactions or similar to antibody treatments
- Concurrent malignancies other than BCC, other than those with negligible risk of metastases or death
- Any acute or chronic psychiatric problems
- Having received a solid organ transplantation
- Inability to undergo contrast radiological assessments
- Breastfeeding, pregnant, women of childbearing potential not using contraception

<b>Intervention</b>	Cemiplimab, monotherapy, 350 mg every Q3W.
<b>Baseline characteristics</b>	Please see separate table below (Table 2)
<b>Primary and secondary endpoints</b>	<p>Primary endpoints:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objective Response Rate (ORR) for metastatic Basal Cell Carcinoma (BCC) [Time Frame: Baseline to 93 weeks] ORR for metastatic BCC measured by RECIST version 1.1</li> <li>2. ORR for unresectable locally advanced BCC [Time Frame: Baseline to 93 weeks] ORR for unresectable locally advanced BCC measured by Composite Response Criteria</li> </ol> <p>Secondary endpoints:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duration of Response (DOR) [Time Frame: Time from the first observed confirmed response to disease progression or death, up to approximately 121 weeks] DOR assessed by time from the first observed confirmed response (CR or PR) to disease progression or death, up to approximately 121 weeks (from first response assessment until end of post-treatment follow up)</li> <li>2. Complete Response (CR) Rate [Time Frame: From date of treatment until best objective response of CR after starting cemiplimab, up to approximately 121 weeks] CR rate (per central review) assessed from date of treatment until best objective response of CR after starting cemiplimab treatment, up to approximately 121 weeks (from first response assessment until end of post-treatment follow up).</li> <li>3. Progression Free Survival (PFS) [Time Frame: From date of treatment until date of death up to approximately 121 weeks] PFS assessed from date of treatment until date of death, up to approximately 121 weeks</li> <li>4. Overall Survival (OS) [Time Frame: From date of treatment until date of death, up to approximately 121 weeks] OS assessed from date of treatment until date of death, up to approximately 121 weeks</li> <li>5. Change in scores of patient-reported outcomes in European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC</li> </ol>

## EMPOWER-BCC 1 - Main study characteristics

QLQ-C30) [Time Frame: From date of treatment until date of first documented progression or date of death, up to approximately 93 weeks]

Change in scores of patient-reported outcomes in EORTC QLQ-C30 assessed from date of treatment until date of first documented progression or date of death, up to approximately 93 weeks

6. Change in scores of patient-reported outcomes in Skindex-16 [Time Frame: From date of treatment until date of first documented progression or date of death, up to approximately 93 weeks]

From date of treatment until date of first documented progression or date of death, assessed up to approximately 93 weeks

7. Incidence of treatment emergent adverse events (TEAEs) [Time Frame: Up to week 121]
8. Concentration at end of infusion (Ceoi) [Time Frame: Up to week 121]
9. Pre-infusion concentration (Ctrough) [Time Frame: Up to week 121]
10. Time of end of infusion (teoi) [Time Frame: Up to week 121]
11. Anti-cemiplimab antibodies [Time Frame: Up to week 121]

### Method of analysis

Primary and secondary clinical activity outcomes were assessed according to the intention-to-treat principle among enrolled patients. All patients who received at least one dose of cemiplimab were assessed for safety

The protocol specified that the last patient with locally advanced basal cell carcinoma enrolled would be followed up for 27 weeks (cycles 1–3) for the opportunity to develop a response, plus an additional 30 weeks (cycles 4–6) to observe duration of response. Therefore, the prespecified data cutoff date was approximately 57 weeks after last patient first visit. The data cutoff date was Feb 17, 2020.

ORR: The primary analysis was based on the binomial exact confidence interval (CI) approach, with CI calculated using the Clopper-Pearson method.

The secondary endpoints, duration of response, progression-free survival, and overall survival, were estimated using the Kaplan-Meier method. For duration of response in patients with response, and for progression-free survival, patients without disease progression and who did not die were censored at the time of their last valid tumor assessment (unless new anticancer therapy was started); patients without any evaluable post-baseline tumor assessment and who did not die were censored on the date of first study treatment.

Statistical analyses were done with SAS (version 9.4).

### Subgroup analyses

Prespecified efficacy analysis was carried out in the ITT-cohort consisting of advanced BCC (laBCC and mBCC) and for laBCC and mBCC independent. Results were consistent across laBCC and mBCC and are not enclosed in the application, as the clinical question address the entire population.

Subgroup exploratory analyses were performed based on the following factors:

- age group (<65, ≥ 65)
- race (white, non-white)
- geographical region (North American, Europe and Rest of World)
- the number of prior systemic therapies

#### EMPOWER-BCC 1 - Main study characteristics

- reason for discontinuation of HHI (Progression/Lack of Response, Intolerant).

Analysis showed consisted results across subgroups and are not included here. Available in EPAR p. 84 (1)

## 7. Clinical questions

### 7.1 Clinical question 1: What is the value of cemiplimab compared to no treatment in patients with laBCC or mBCC?

#### 7.1.1 Presentation of relevant studies

##### EMPOWER-BCC 1

###### Study characteristics:

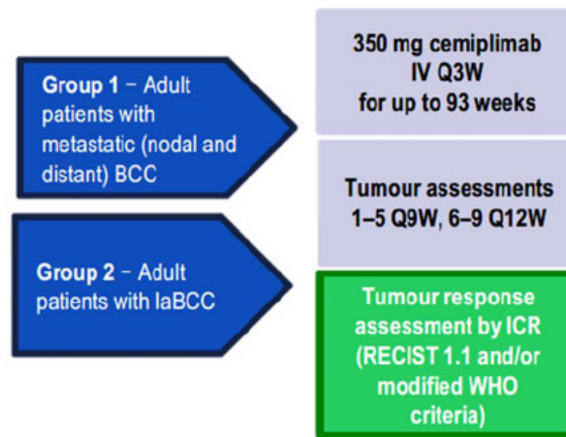
This is an ongoing phase 2, nonrandomized, open-label, 2-group, multicenter study of cemiplimab in patients with aBCC who experienced disease progression on HHI therapy, had no better than SD after 9 months on HHI therapy (exclusive of treatment breaks), or were intolerant of prior HHI therapy. The primary objective of EMPOWER-BCC 1 is to estimate the ORR per ICR with cemiplimab monotherapy in patients with mBCC (Group 1) or unresectable laBCC (Group 2) who had progressed on HHI therapy or were intolerant of prior HHI therapy.

Intolerance to prior HHI therapy was defined as any Grade 3 or 4 AE deemed related to HHI, or any of the following HHI-related events in patients with at least 3 months of exposure to HHI therapy (exclusive of treatment breaks): Grade 2 muscle spasms or myalgias, Grade 2 dysgeusia or anorexia if accompanied by Grade  $\geq 1$  weight loss, or Grade 2 nausea or diarrhea despite medical management. The study has 2 groups; Group 1 includes patients with mBCC, and Group 2 includes patients with laBCC. The combined patient population of mBCC and laBCC is referred to as aBCC. For this application, where data is available, all requested analysis is provided for the combined patient population aBCC.

All patients undergo screening procedures to determine eligibility within 28 days prior to the initial administration of cemiplimab. There is no randomization or placebo control. After a screening period of up to 28 days, patients receive up to 93 weeks of treatment. Patients in both groups receive 350 mg cemiplimab Q3W administered via intravenous infusion.

Tumor assessments are made at the end of each treatment cycle, in 5 treatment cycles of 9 weeks followed by 4 treatment cycles of 12 weeks. Extensive safety evaluations occur on Day 1 of each cycle, with routine safety evaluations conducted at each cemiplimab dosing visit. A patient receives treatment until the end of the 93-week treatment period, achievement of a confirmed CR, development of PD, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. Patients with confirmed CR after a minimum of 48 weeks of treatment may elect to discontinue treatment and continue with all relevant study assessments (e.g., efficacy assessments). The design of EMPOWER-BCC 1 is shown in Figure 1.

**Figure 1: EMPOWER-BCC 1 study design**



Source: (3)

**Abbreviations:** BCC = basal cell carcinoma; ICR = independent central review; IV = intravenous; laBCC = locally advanced basal cell carcinoma; Q3W = every 3 weeks; Q9W = every 9 weeks; Q12W = every 12 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WHO = World Health Organization

#### Baseline characteristics of patients included in EMPOWER-BCC 1

At the February 17, 2020 data cutoff date, patient characteristics and demographic information was available for the safety population of 132 patients (Table 3) and the ITT population of 112 (Table 4). Among all patients in the safety population, most were 65 years of age or older (58.3% [77/132]), with a median age of 68.0 years (range: 38-90 years). A greater percentage of males were enrolled in the study (67.4% [89/132]). Most patients (73.5% [97/132]) were not of Hispanic or Latino ethnicity. The median prior lines of cancer-related surgeries received was 3 (range: 1-43); over half of the patients had received prior cancer-related radiotherapy (53.8% [71/132]); all had received prior HHI therapy, of which, 15.9% had received sonidegib [21/132] and 94.7% had received vismodegib [125/132], and 10.6% having received both [14/132]).

Baseline characteristics of patients included in EMPOWER-BCC 1 are given in Table 3.

**Table 3 Baseline demographic and clinical characteristics for patients in EMPOWER-BCC 1 (Safety analysis set)**

Variable	Group 1: mBCC (n = 48)	Group 2: laBCC (n = 84)	All Patients (N = 132)
Median age, years (range)	63.5 (38–90)	70.0 (42–89)	68.0 (38–90)
≥65 years, n (%)	24 (50.0)	53 (63.1)	77 (58.3)
Sex, males, n (%)	33 (68.8)	56 (66.7)	89 (67.4)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Not Hispanic or Latino	41 (85.4)	56 (66.7)	97 (73.5)
Hispanic or Latino	1 (2.1)	1 (1.2)	2 (1.5)
Missing	6 (12.5)	27 (32.1)	33 (25.0)

<b>ECOG performance status, n (%)</b>			
0	31 (64.6)	51 (60.7)	82 (62.1)
1	17 (35.4)	33 (39.3)	50 (37.9)
<b>Prior cancer-related surgeries, median (range)</b>			
	3 (1–8)	3 (1–43)	3 (1–43)
<b>Prior cancer-related radiotherapy, n (%)</b>			
	29 (60.4)	42 (50.0)	71 (53.8)
<b>Prior HHI therapy,* n (%)</b>			
	48 (100)	84 (100)	132 (100)
<b>Sonidegib</b>			
	7 (14.6)	14 (16.7)	21 (15.9)
<b>Vismodegib</b>			
	46 (95.8)	79 (94.0)	125 (94.7)
<b>Both vismodegib and sonidegib (separate lines of therapy)</b>			
	5 (10.4)	9 (10.7)	14 (10.6)
<b>Reasons for discontinuation of prior HHI therapy,† n (%)</b>			
Progression of disease on HHI therapy	39 (81.3)	60 (71.4)	99 (75.0)
No better than a stable disease after 9 months on HHI therapy	6 (12.5)	7 (8.3)	13 (9.8)
Intolerant of HHI therapy	14 (29.2)	32 (38.1)	46 (34.8)
<b>Extent of disease, n (%)</b>			
Distant metastases	18 (37.5)	0 (0)	18 (13.6) <sup>†</sup>
Distant and nodal metastases	25 (52.1)	0 (0)	25 (18.9) <sup>†</sup>
Nodal metastases	5 (10.4)	0 (0)	5 (3.8) <sup>†</sup>
<b>Primary BCC site, n (%)</b>			
Head and neck	20 (41.7)	75 (89.3) <sup>†</sup>	95 (72.0) <sup>†</sup>
Trunk	23 (47.9)	7 (8.3) <sup>†</sup>	30 (22.7) <sup>†</sup>
Extremity	4 (8.3)	2 (2.4) <sup>†</sup>	6 (4.5) <sup>†</sup>
Anogenital	1 (2.1)	0 (0)	1 (0.8) <sup>†</sup>

**Note:** \* Apart from HHI therapy, the most common prior systemic therapies reported in each group were platinum-based antineoplastic agents (8.3% [4/48] in mBCC and 4.8% [4/84] in laBCC). One patient (0.8%) received prior mAb therapy (cetuximab).

<sup>†</sup> Investigators were allowed to select more than one reason for discontinuation of prior HHI therapy for an individual patient, so the sums exceed 100%.

‡ Calculated from available data.

Sources: Interim Clinical Study Report for Study 1620; Stratigos et al, 2020

Abbreviations: BCC = basal cell carcinoma; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HHI = hedgehog pathway inhibitor; laBCC = locally advanced basal cell carcinoma; mBCC = metastatic basal cell carcinoma

**Table 4 Baseline demographic and clinical characteristics for patients in EMPOWER-BCC 1 (ITT)**

Variable	Group 1: mBCC (n = 28)	Group 2: laBCC (n = 84)	All Patients (N = 112)
Median age, years (range)	65.5 (38–90)	70.0 (42–89)	68.0 (38–90)
≥65 years, n (%)	15 (53.6)	53 (63.1)	68 (60.7)
Sex, males, n (%)	23 (82.1)	56 (66.7)	79 (70.5)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Not Hispanic or Latino	23 (82.1)	56 (66.7)	79 (70.5)
Hispanic or Latino	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Missing	5 (17.9)	27 (32.1)	32 (28.6)
<b>ECOG performance status, n (%)</b>			
0	16 (57.1)	51 (60.7)	67 (59.8)
1	12 (42.9)	33 (39.3)	45 (40.2)
<b>Extent of disease, n (%)</b>			
Distant metastases	9 (32.1)	0 (0)	9 (8.0)
Distant and nodal metastases	15 (53.6)	0 (0)	15 (13.4)
Nodal metastases	4 (14.3)	0 (0)	4 (3.6)
<b>Primary BCC site, n (%)</b>			
Head and neck	11 (39.3)	75 (89.3)	86 (76.8)
Trunk	14 (50.0)	7 (8.3)	21 (18.8)
Extremity	2 (7.1)	2 (2.4)	4 (3.6)
Anogenital	1 (3.6)	0 (0)	1 (0.9)

Sources: Interim Clinical Study Report for Study 1620





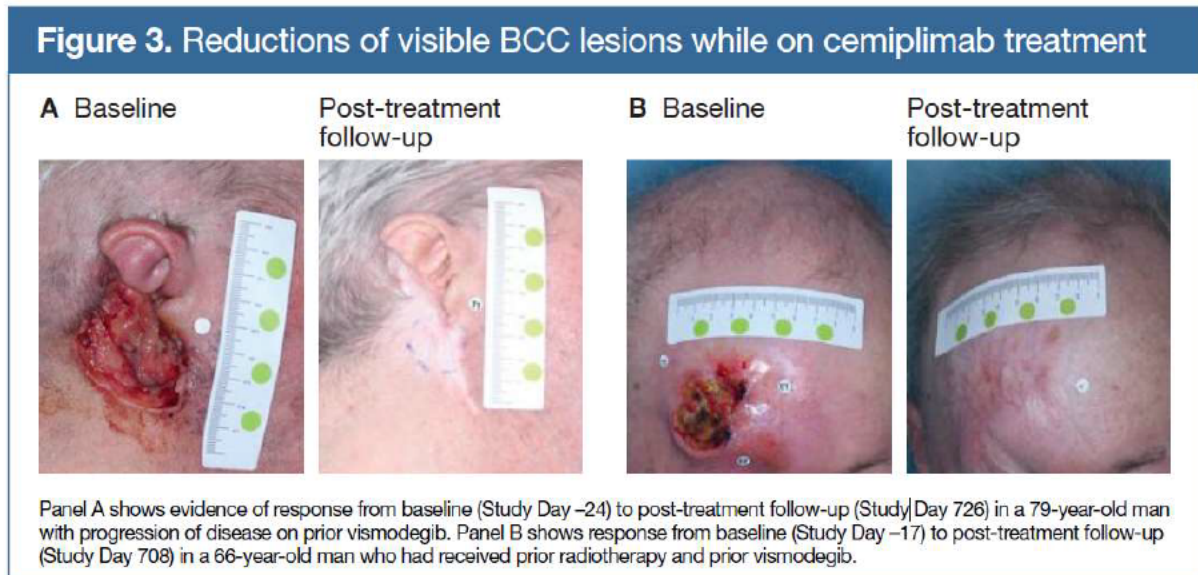
**Clinical effect:**

**Proportion of patients achieving objective response (critical outcome)**

ORR was the primary endpoint for the EMPOWER-BCC 1 study. The efficacy outcome provides demonstration of direct anti-tumor activity and isolates the drug effect. Further, ORR itself can be considered to provide clinical benefit (even in the absence of demonstrated PFS/OS gain) to these advanced BCC patients, with very invasive, disfiguring tumors as seen in Figure 2.

In the primary analysis, ORR per ICR was 29% (32/112; 95% CI: 20-38) in the aBCC cohort with 5% of patients (5/112) achieving CR and 24% of patients (27/112) achieving PR.

**Figure 2 Visual representation of response from cemiplimab treatment**



Source: (5)

**Proportion of patients achieving stable disease (critical outcome)**

In the primary analysis, the proportion of patients achieving stable disease per ICR was 46% (51/112) in the aBCC cohort.

**Quality of life:**

**Change from baseline in EORTC-QLQ-C30**

\_\_\_\_\_ given the natural progression of the disease, where the visible and destructive nature of aBCC typically causes patients to experience significant burden in the physical, psychosocial, emotional, and daily function domains of the EORTC-QLQ-C30. Two studies conducted via interviews with patients with aBCC reported that the disease had a substantial negative impact on patients' QoL. (7, 8) Similar impacts on QoL were reported in a separate analysis of interviews with 14 patients with aBCC (6 mBCC; 8 laBCC) across five US clinical sites. When patients with aBCC were surveyed, 64% reported that their condition was currently affecting their QoL (7).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Adverse events

##### **Proportion of patients experiencing treatment emergent adverse events (TEAE) grade $\geq 3$**

The proportion of patients experiencing  $\geq 1$  treatment emergent adverse events (TEAE) grade  $\geq 3$  was 44.7% (59/132) as of February 17, 2020, data-cut, with a median duration of follow-up of 13.3 months (range: 0.5–27.2).

##### **Quality assessment of grade treatment emergent adverse events (TEAE) grade $\geq 3$**

Grade  $\geq 3$  TEAEs occurred in 44.7% (59/132) of patients. The most common Grade  $\geq 3$  TEAEs (occurring in  $\geq 2\%$  of patients) were hypertension (4.5%), colitis (3.0%), and fatigue, urinary tract infection, hypokalemia, visual impairment, and increased blood pressure (2.3% each).

**Table 6: Most common Grade  $\geq 3$  ( $\geq 2\%$ ) investigator-assessed TEAE**

Treatment-emergent Adverse Events, n (%)	All Patients (N = 132)
General disorders and administration site conditions	8 (6.1)
Fatigue	3 (2.3)
Gastrointestinal disorders	11 (8.3)
Colitis	4 (3.0)
Infections and infestations	15 (11.4)
Urinary tract infection	3 (2.3)
Investigations	10 (7.6)
Blood pressure increased	3 (2.3)
Nervous system disorders	7 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	9 (6.8)
Hypokalemia	3 (2.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (3.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	6 (4.5)
Blood and lymphatic system disorders	5 (3.8)
Eye disorders	5 (3.8)
Visual impairment	3 (2.3)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3.0)
Renal and urinary disorders	3 (2.3)
Vascular disorders	8 (6.1)
Hypertension	6 (4.5)
Endocrine disorders	3 (2.3)
Cardiac disorders	5 (3.8)

Source: Interim Clinical Study Report for Study 1620

Without a comparator group, safety based on TEAEs is a slightly misleading metric, as most of the events are unrelated to treatment and due to patients general disease and comorbidity. Evaluating the treatment-related TEAEs can therefore be a more suitable measure of the safety profile when there is a lack of a comparator group.

Of all patients, 18.2% (24/132) experienced at least one Grade  $\geq 3$  treatment-related TEAE. Serious TEAEs were reported in 31.8% (42/132) of patients. The most common serious TEAEs (occurring in  $\geq 2\%$  of patients) were urinary tract infection (3.8% [5/132]) and colitis (3.0% [4/132]). Treatment discontinuations due to TEAEs occurred in 13% (17/132) patients. The most common TEAEs leading to treatment discontinuation were colitis (1.5%) and general physical health deterioration (1.5%).

#### General description of safety from overall safety pool:

The safety of cemiplimab has been evaluated in 816 patients with advanced solid malignancies who received cemiplimab monotherapy in 4 clinical studies. The median duration of exposure to cemiplimab was 30.8 weeks (range: 2 days to 144 weeks) (9).

As with all other PD-L1 PD-1 inhibitors, immune-related adverse reactions can occur with cemiplimab. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of cemiplimab (9).

Immune-related adverse reactions occurred in 22.1% of patients treated with cemiplimab in clinical trials including Grade 5 (0.4%), Grade 4 (0.7%), Grade 3 (5.4%), and Grade 2 (11.8%). Immune-related adverse reactions led to permanent discontinuation of cemiplimab in 4.0% of patients. The most common immune-related adverse reactions were hypothyroidism (7.5%), hyperthyroidism (3.3%), pneumonitis (3.2%), hepatitis (2.0%), colitis (2.2%), and immune-related skin adverse reactions (1.6%) (9) .

Adverse events were serious in 30.1% of patients. Adverse events led to permanent discontinuation of cemiplimab in 5.1% of patients.

### 7.1.3 Comparative analyses

No comparative analyses were conducted, as cemiplimab is the only available treatment for the chosen patient population. Further, the protocol requested a comparison with no treatment, and no studies have conducted analyses for aBCC patients receiving no treatment. Consequently, a comparative analysis is neither possible nor would it yield any meaningful results.

## 8. Additional considerations

For other considerations the DMC requested that we provide data on the duration of response along with a waterfall plot to support it.

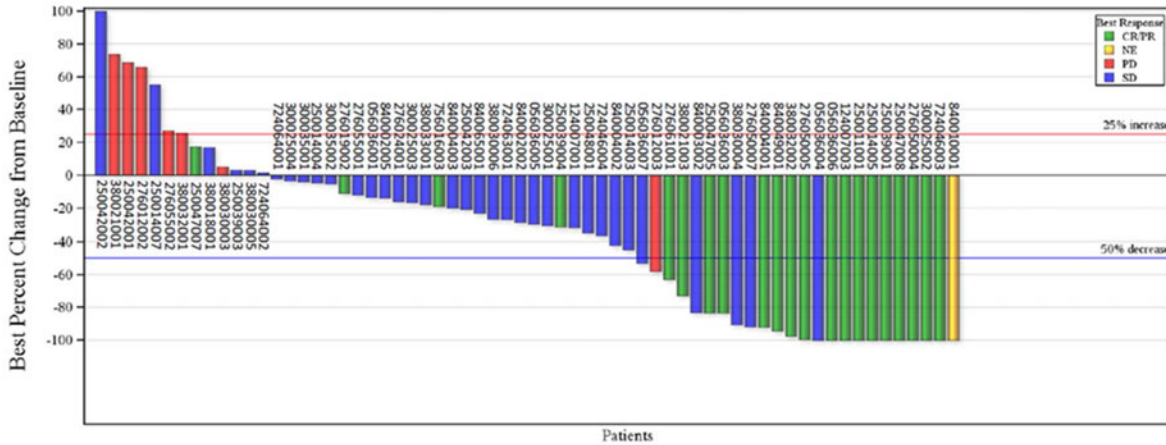
### Duration of response (in responding patients)

On the key secondary endpoint, median DOR had not been reached at time of data cutoff. The proportion of patients with an ongoing response at 12 months based on Kaplan-Meier estimation was 80% (95% CI: 59-91) in the aBCC cohort.

### Waterfall plot

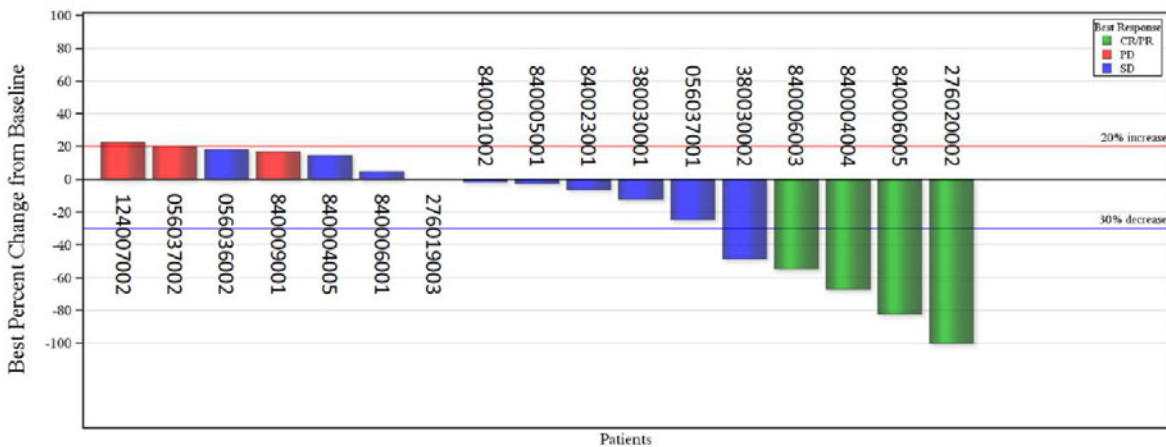
To aid the assessment of the duration of response, the DMC expert committee requested that we provide a waterfall plot for the aBCC population. However, these plots were only available split into mBCC and IaBCC and are provided below.

**Figure 4: Waterfall plot for best percent change from baseline in target lesions in patients with laBCC**



Note: blue line represents 50% decrease in tumor size from baseline. Red line represent 25 % increase in tumor size from baseline. Individual columns represents individual patients in the trail. Lesion measurements after progression are excluded. Increase in sum of target lesion diameters greater than 100% is reported as 100%. Percent reduction is based on independent photographic review committee but assignment to Best Response category is by independent composite review committee.

**Figure 5: Waterfall plot for best percent change from baseline in target lesions in patients with mBCC**



Note: Only patients with mBCC who started treatment on or prior to January 7, 2019 are included. Lesion measurements after progression are excluded. Increase in sum of target lesion diameters greater than 100% is reported as 100%.

**Dosage reduction as a consequence of adverse events**

Only 1 patient (0.7%) received a reduced dosage as a consequence of adverse events.

**9. Conclusion**

In the EMPOWER BCC-1 study, cemiplimab was evaluated as a monotherapy for patients with aBCC who previously had received or were intolerant to HHI. Cemiplimab is an innovative antitumor treatment, that provides clinical

benefits for a patient population with a substantial unmet need, as aBCC is associated with increased morbidity and deteriorating QoL.

Cemiplimab demonstrated a minimal clinically relevant difference (MCRD) in the majority of the critical outcome measures put forth by the DMC. The results from the EMPOWER BCC-1 study showed that almost a third (29%) of the patients achieved an ORR, whilst almost half (46%) achieved SD. [REDACTED]

[REDACTED] Moreover, the safety profile of cemiplimab has been extensively evaluated, as 816 patients has received cemiplimab in clinical trials and the safety profile is consequently considered well-known to clinicians with similar and manageable safety profile, as other PD-L1/PD-1 inhibitors.

As a result hereof, cemiplimab presents an effective antitumor treatment option with an acceptable safety profile, for patients otherwise left to palliative care.

## 10. References

1. FDA. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>].
2. CHMP. Assessment report (EPAR) - vismodegib. EMA; 2013.
3. Stratigos A, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021.
4. Council DM. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom. 2021.
5. Stratigos A, Sekulic A, Peris K, al. e. Primary Analysis of Phase 2 Results for Cemiplimab in Patients (pts) with Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC) who Progress on or are Intolerant to Hedgehog Inhibitors (HHIs). 2020.
6. Sanofi. Patient-Reported Outcomes Report (Unpublished). 2021.
7. Mathias SD, Chren MM, Colwell HH, Yim YM, Reyes C, Chen DM, et al. Assessing health-related quality of life for advanced basal cell carcinoma and basal cell carcinoma nevus syndrome development of the first disease-specific patient-reported outcome questionnaires. *JAMA Dermatol*. 2014;150(2):169-76.
8. Steenrod AW, Smyth EN, Bush EN, Chang AL, Arron ST, Helfrich YR, et al. A qualitative comparison of symptoms and impact of varying stages of basal cell carcinoma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(3):183-99.
9. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR) - cemiplimab. 2021.

## 11. Appendices

### 11.1 Literature search

**Table 7: Inclusion and exclusion criteria used for systematic literature review**

The criteria used for the SLR was based on the DMC's PICO-set and the search-strings supplied by the DMC.

Inclusion and exclusion criteria	
<b>Inclusion criteria</b>	Population: Patients with advanced or metastatic BCC, who have progressed after HHI Intervention(s): Cemiplimab Comparator(s): No active treatment (equivalent to wound care, palliation, or placebo) Outcomes: ORR, SD, DoR, HRQoL, Safety outcomes. Settings: NA Study design: NA Language restrictions: English Other search limits or restrictions applied:
<b>Exclusion criteria</b>	Population: Anything else than DMC stated population Intervention(s): anything else than cemiplimab Comparator(s): Active interventions Outcomes: Anything else than what was requested by the DMC Settings: NA Study design: NA Language restrictions: Anything else than English Other search limits or restrictions applied: None

### 11.2 Search strategy with results

Searches for RCTs was performed in MEDLINE via PubMed and CENTRAL via Cochrane Library as requested by the DMC. As requested in the DMC protocol the search strategy and results are documented by screenshots of the performed searches is inserted below. Both searches were performed on the 30<sup>th</sup> of August 2021.

**CENTRAL via Cochrane Library:**

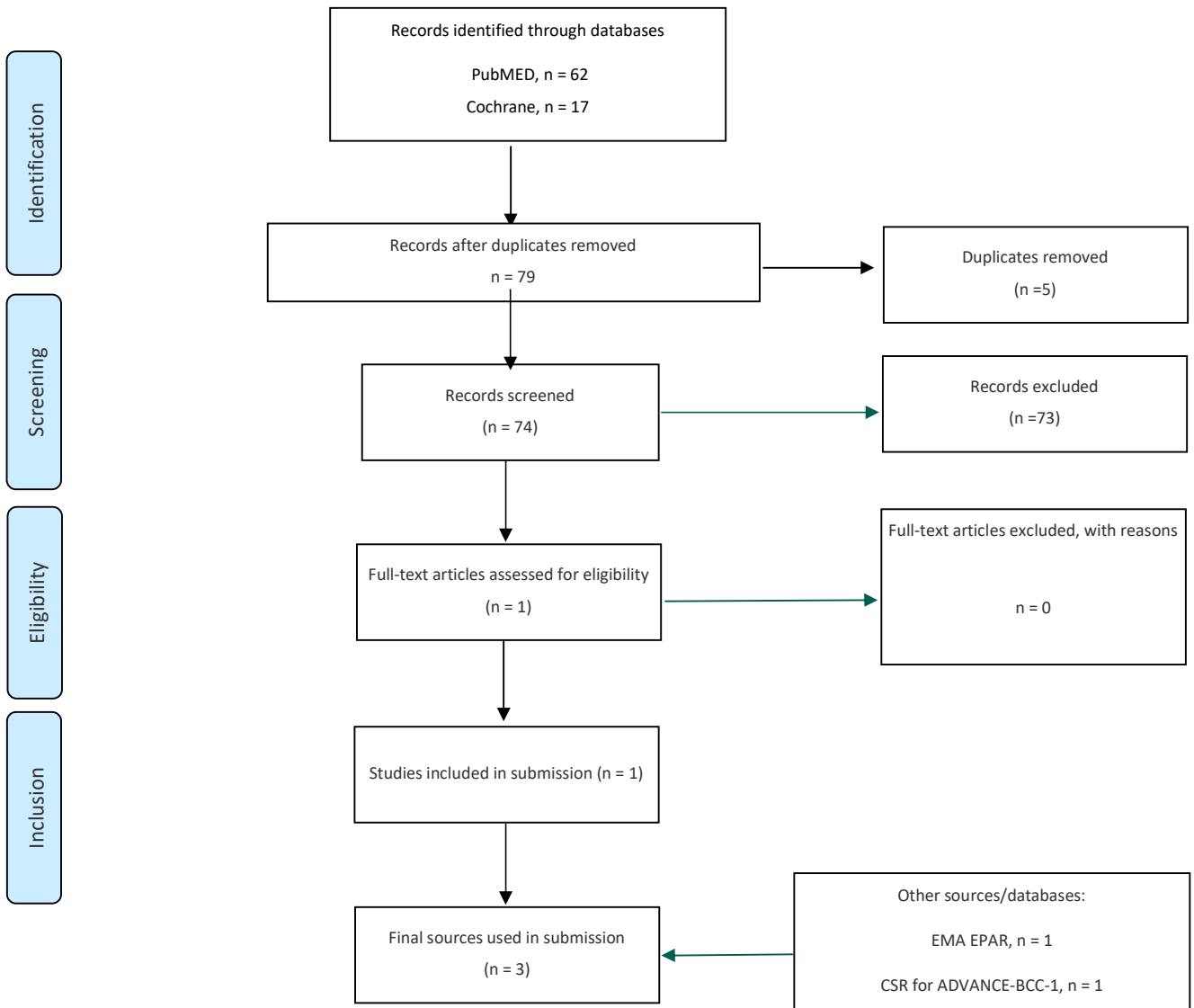
				<a href="#">View fewer lines</a>	<a href="#">Print</a>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	#1	[mh "Carcinoma, Basal Cell"] or "basal cell carcinoma":kw	S ▾	MeSH ▾	Limits	820
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#2	(basal next cell" next (carcinoma* or epithelioma* or cancer*))ti			Limits	422
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#3	("basal cell nevus syndrome" or "nevroid basal cell carcinoma syndrome" or "Gorlin syndrome"):ti,kw			Limits	50
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#4	(rodent next ulcer* or basalioma"):ti,kw			Limits	2
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#5	#1 or #2 or #3 or #4			Limits	925
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#6	(metasta* or advanced or recurren* or relaps* or refractory or unresect* or inoperable or treatment near/1 resistant):ti,ab,kw			Limits	189932
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#7	#5 and #6			Limits	316
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#8	(cemiplimab or Libtayo"):ti,ab,kw			Limits	49
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#9	(supportive next care or symptom" next (control or management)):ti,ab,kw			Limits	6409
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#10	[mh "Palliative Care"] or (palliation or palliative):ti,ab,kw			Limits	8222
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#11	(2L or "second line" or later next line" or previously next treat" or "prior treatment" or "after progression" or "beyond progression"):ti,ab			Limits	14544
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#12	((failure or intoleran* or discontinu* or toxicity) near/5 (hhi or hedgehog or smoothened or smo or vismodegib or sonidegib)):ti,ab			Limits	12
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#13	#8 or #9 or #10 or #11 or #12			Limits	27842
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#14	#7 and #13			Limits	19
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#15	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so			Limits	373974
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#16	NCT*:au			Limits	211840
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#17	#15 or #16			Limits	374144
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#18	#14 not #17			Limits	17
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	#19	Type a search term or use the S or MeSH buttons to compose	S ▾	MeSH ▾	Limits	N/A



**MEDLINE via PubMed:**

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#20	...	>	Search: #17 AND #18 AND #19	62	09:16:23
#19	...	>	Search: ("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	13,059,552	09:16:17
#18	...	>	Search: English[la] AND hasabstract	20,708,549	09:16:10
#17	...	>	Search: #15 NOT #16	100	09:16:04
#16	...	>	Search: Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	6,930,844	09:15:56
#15	...	>	Search: #7 AND #14	192	09:15:50
#14	...	>	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	177,292	09:15:37
#13	...	>	Search: ((failure[tiab] OR intoleran*[tiab] OR discontinu*[tiab] OR toxicity[tiab]) AND (hhi[tiab] OR hedgehog[tiab] OR smoothened[tiab] OR smo[tiab] OR vismodegib[tiab] OR sonidegib[tiab]))	653	09:15:31
#12	...	>	Search: 2L[tiab] OR second line[tiab] OR later line*[tiab] OR previously treat*[tiab] OR prior treatment[tiab] OR beyond progression[tiab]	51,693	09:15:25
#11	...	>	Search: Palliative Care[mh] OR palliation[tiab] OR palliative[tiab]	101,915	09:15:19
#10	...	>	Search: symptom management[tiab] OR symptomatic management[tiab] OR symptoms management[tiab]	7,026	09:15:13
#9	...	>	Search: supportive care[tiab] OR symptom control[tiab] OR symptoms control[tiab] OR symptomatic control[tiab]	23,915	09:15:08
#8	...	>	Search: cemiplimab[nm] OR cemiplimab[tiab] OR Libtayo*[tiab]	155	09:15:03
#7	...	>	Search: #5 AND #6	4,701	09:14:57
#6	...	>	Search: metasta*[tw] OR recurren*[tw] OR advanced[tiab] OR relaps*[tiab] OR refractory[tiab] OR treatment resistan*[tiab] OR unresect*[tiab] OR inoperable[tiab]	1,859,278	09:14:53
#5	...	>	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4	19,784	09:14:44
#4	...	>	Search: rodent ulcer*[ti] OR basalioma*[ti]	443	09:14:40
#3	...	>	Search: basal cell nevus syndrome[ti] OR nevoid basal cell carcinoma syndrome[ti] OR Gorlin syndrome[ti]	952	09:14:35
#2	...	>	Search: basal cell carcinoma*[ti] OR basal cell epithelioma*[ti] OR basal cell cancer*[ti]	7,699	09:14:28
#1	...	>	Search: Carcinoma, Basal Cell[mh]	18,553	09:14:20

Showing 1 to 20 of 20 entries

**Figure 6: PRISMA-diagram**


### 11.3 Results per study

Results of study EMPOWER-BCC-1, NCT03132636											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
ORR	Cemiplimab	112	29 % (20–38)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	RECIST v1.1.	
SD	Cemiplimab	112	46 % (36.3 – 54.8)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	RECIST v1.1	
Grade ≥ 3 TEAE	Intervention	132	44.7% (36.2 – 53.2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Descriptive statistics	

# Omkostnings- og budgetkonsekvensanalyse for cemiplimab (Libtayo®) i 2L til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom

---

*Teknisk dokument - ansøgning til Medicinrådet*

**Version 4.0**

**Kontaktperson:**

Birgitte Fyhn  
Head of Market Access

☎: +45 24886032

✉: [Birgitte.Fyhn@sanofi.com](mailto:Birgitte.Fyhn@sanofi.com)

Pavika Jain Lyngsie  
Value and Access Manager

☎: +45 42142938

✉: [Pavika.Jain@sanofi.com](mailto:Pavika.Jain@sanofi.com)

# 1 Table of Contents

Tabeller .....	4
Figurer .....	4
Forkortelser .....	5
Opsummering .....	6
2 Baggrund .....	7
2.1 Patientpopulationen .....	7
2.2 Cemiplimab .....	8
2.3 Nuværende behandling .....	8
2.4 Kliniske spørgsmål .....	8
3 Metode .....	9
3.1 Antagelser og forudsætninger for analysen .....	9
3.2 Modelbeskrivelse .....	9
3.2.1 Modelstruktur .....	9
3.3 Tilgængelig evidens .....	9
3.3.1 Klinisk effektivitet .....	9
3.4 Kliniske data .....	9
3.4.1 EMPOWER BCC .....	10
3.4.2 Utilsigtede hændelser .....	10
3.5 Perspektiv .....	11
3.6 Tidshorizont og modelcyklusvarighed .....	11
3.7 Diskonteringsrate .....	11
3.8 Ressourceforbrug og omkostninger .....	11
3.8.1 Omkostninger relateret til interventionen .....	11
3.8.2 Omkostninger til rutinemæssig pleje .....	12
3.8.3 Omkostninger til utilsigtede hændelser .....	14
3.8.4 Patient- og transportomkostninger .....	15
3.8.5 Opsummering af base-case .....	16
3.8.6 Følsomheds- og scenarieanalyser .....	17
4 Resultater .....	18
4.1 Base case resultater .....	18
4.1.1 Klinisk spørgsmål 1 .....	18
4.2 Scenarieanalyser .....	19
5 Budgetkonsekvensanalyse .....	20
5.1 Metode .....	20
5.1.1 Patientantal .....	20
5.1.2 Markedsandele og patient antal .....	20
5.1.3 Omkostninger .....	21

5.2	Resultater .....	21
5.2.1	Klinisk spørsmål 1 – aBCC patienter .....	21
6	Diskussion og konklusion .....	22
7	Referencer.....	23

## Tabeller

Tabel 1: Kliniske forsøg inkluderet for behandlingstidslængde .....	9
Tabel 2 Rater for utilsigtede hændelser af grad 3+ .....	11
Tabel 3: Lægemedelpris, AIP .....	12
Tabel 4: Enhedsomkostning for lægemiddeladministration .....	12
Tabel 5: Enhedsomkostninger for monitorering i perioden hvor patienter behandles med cemiplimab .....	13
Tabel 6 Enhedsomkostninger for monitorering, ingen behandling (inkl. Efter cemiplimab behandling) .....	14
Tabel 7 Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser .....	14
Tabel 8: Enhedsomkostninger relateret til patient- og transportomkostninger .....	15
Tabel 9: Tidsforbrug i forbindelse med administration .....	15
Tabel 10: Patient- og transportomkostninger, cemiplimab .....	15
Tabel 11 Patient- og transportomkostninger, ingen behandling .....	16
Tabel 12: Opsummering af centrale base-case parametre for de to populationer .....	16
Tabel 13: Scenarieanalyser .....	17
Tabel 14: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for Cemiplimab vs. ingen behandling .....	18
Tabel 15: Resultater af scenarieanalyserne .....	19
Tabel 16: Årlige patient antal anvendt i budgetkonsekvensanalysen .....	20
Tabel 17: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – aBCC patienter .....	20
Tabel 18: Antal nye patienter per år anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – aBCC patienter .....	20
Tabel 19 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), aBCC patienter .....	21
Tabel 20 Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til data for behandlingstidslængde .....	24

## Figurer

Figur 1 Ekstrapolerede behandlingstidslængde kurver .....	10
---	----

## Forkortelser

Forkortelse	Fulde navn
2L	2. linje behandling
aBCC	Avanceret basalcellekarcinom
BCC	Basalcellekarcinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRG	Diagnose Relateret Grupper
HHI	Hedgehog-hæmmer
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier
KOL	Key Opinion Leader
OS	Overall survival
PD-1	Programmed cell death protein
PD-L1	Programmed death-ligand 1
SLR	Systematisk litteraturreview
SmPC	Summary of Product Characteristics



## Opsummering

Den 13. august 2021 offentliggjordes Medicinrådets protokol for vurdering af cemiplimab til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom (aBCC), som tidligere har fået behandling med eller er intolerante overfor Hedgehog-hæmmer (HHI) (2L). Protokollen omfattede ét kliniske spørgsmål:

1. Hvilken værdi har cemiplimab sammenlignet med ingen behandling for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom?

### Metoder

En simpel omkostningsanalyse baseret på forløbsdata for behandlingens længde blev udviklet for at estimere de inkrementelle omkostninger per patient for cemiplimab sammenlignet med ingen behandling. En budgetkonsekvensmodel er delvist indlejret i omkostningsanalysen. Resultaterne fra omkostningsanalysen er således anvendt som direkte input til budgetkonsekvensmodellen.

Modellen er primært baseret på resultaterne fra EMPOWER BCC, et enarmet fase II studie. EMPOWER BCC er et igangværende forsøg, der undersøger cemiplimab som behandling til voksne patienter med aBCC, som tidligere har fået behandling med eller er intolerante overfor HHI.

Der er ikke foretaget nogen sammenlignende analyse, da cemiplimab er den eneste behandling rettet mod patienter med aBCC. Det er vurderet fra fagudvalgets side at progressionsfri overlevelse, samt generel overlevelse ikke er relevante effektmål, hvorfor disse ikke er modelleret. Det primære effektmål for cemiplimab er responsrate, som fagudvalget også har anerkendt, hvilket er beskrevet i den kliniske del af ansøgningen.

For at estimere behandlingens længde og derved omkostninger for Cemiplimab blev data for ITT-populationen fra EMPOWER BCC anvendt.

Modellen anvender en kort tidshorisont (5 år), da behandling med cemiplimab eller andre PD-1/PD-L1 behandlinger afsluttes efter 2 år. Omkostninger diskonteres med 3.5% per år indtil år 35, i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning (1). Modellen har et begrænset samfundsperspektiv og inkluderer lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til uønskede hændelser, patientomkostninger samt transportomkostninger.

### Resultater

Base-casen for aBCC patienter viser inkrementelle diskonterede omkostninger for cemiplimab på [REDACTED] DKK sammenlignet med ingen behandling.

Budgetkonsekvenserne estimeres i år 5 til at være ca. [REDACTED]

## 2 Baggrund

Cemiplimab (Libtayo®) er indiceret til behandling af voksne patienter med aBCC, som tidligere har fået eller er intolerante overfor behandling med HHI. Sanofi er markedsføringstilladelsesindehaver af cemiplimab, og ansøger Medicinrådet om vurdering af cemiplimab som mulig standardbehandling på de danske hospitaler. Dette dokument beskriver de økonomiske analyser, som er en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet.

### 2.1 Patientpopulationen

Basalcellekarcinom (BCC) er den hyppigste kræftform i Danmark med ca. 15.000 registrerede tilfælde årligt (2). Ifølge den offentliggjorte protokol anslår Fagudvalget dog, at antallet af patienter er underestimeret, da en del patienter udvikler flere primære karcinomer, men kun registreres med det første tilfælde. Fagudvalget anslår derfor, at det faktiske antal af BCC-tilfælde nærmer sig 20-25.000 årligt (3). Risikoen for at udvikle BCC er bl.a. afhængig af eksponering for sollys og brug af solarie og stiger i takt med alderen (4). BCC er en hudkræft, der udgår fra overhudens dybeste cellelag – basalcellelaget. Langt de fleste tilfælde forekommer i hoved- og halsområdet (ca. 90 %). Sygdommen er karakteriseret ved varige forandringer i huden, som kan variere fra eksem-lignende områder til sårlignende tumorer.

Et fåtal af patienter med BCC udvikler fremskreden sygdom, såkaldt avanceret BCC, som kan underopdeles i hhv. lokalt fremskreden og metastatisk BCC (samlet set refereret til som aBCC). Fagudvalget vurderer, at følgende definition af lokalt fremskreden BCC er internationalt anerkendt: store, aggressive, eventuelt recidiverende, tumorer, der vokser infiltrativt og dybt ned i underliggende hud og destruerer omgivende strukturer (knogler, sener og bindevæv). Kurativ behandling med operation og/eller strålebehandling er ikke altid muligt eller vil medføre betydende morbiditet, tab af funktion eller uacceptable kosmetiske konsekvenser pga. tumorenes typiske lokalisation i "difficult-to-treat"-områder. Fagudvalget bemærker dog, at da behovet for at definere lokalt fremskreden BCC er relativt nyt, kan der være mindre forskelle internationalt i definition og i valg af behandlingsregime. Metastatisk sygdom defineres ved, at der ses spredning til lymfeknude eller fjerne metastaser. aBCC er summen af lokalt fremskreden og metastatisk BCC.

Det er estimeret, at omkring 0,8 % af det totale antal BCC-tilfælde er lokalt fremskredne (5). Metastatisk BCC er ekstremt sjældent og er estimeret at optræde i 0,0028-0,55 % af alle tilfælde af BCC (6), svarende til < 5 nye patienter pr. år. Jf. disse estimater er der i Danmark årligt ca. 120 patienter, der diagnosticeres med avanceret BCC. Gennemsnitsalderen for en patient med lokalt fremskreden BCC er i litteraturen opgjort til omkring 62-78 år [8-10], mens patienter med metastatisk BCC er lidt yngre med en gennemsnitsalder på omkring 60 år (5). Prognosen for patienter med lokalt fremskreden BCC er endnu ikke velbeskrevet. Et retrospektivt studie, der undersøgte prognosen for patienter med lokalt fremskreden BCC (før behandling med hedgehog-hæmmere blev godkendt), viste, at median OS var ca. 6,5 år (78 måneder) (7). I den seneste opgørelse fra studiet af hedgehog-hæmmeren vismodegib var median overlevelse ikke nået. 2-års overlevelsesraten for patienter, som modtog vismodegib, var 85,5 % (76,1-94,8) (8). Det anslås, at patienter med BCC overordnet set har en overlevelse, der er sammenlignelig med overlevelsen i baggrundsbeholdningen (5), hvilket fagudvalget vurderer også gælder for patienter med lokalt fremskreden BCC. For patienter med metastatisk BCC er overlevelsen dog dårligere med en estimeret median overlevelse på mellem 8 måneder og 7,3 år (6).

Avanceret BCC medfører store gener og smerter for patienterne, fordi sygdommen præsenterer sig med synlige sår, som er svære at behandle og lindre. Dette betyder, at patienternes livskvalitet påvirkes væsentligt. Patientgruppen er dog meget heterogen. En del patienter vil være nærmest upåvirkede af deres sygdom, da den enten er blevet opdaget i tide eller er blevet holdt effektivt nede ved primærbehandling, og disse patienter vil kunne føre et næsten normalt liv. Andre patienter har udviklet meget store smertefulde sår eller synlige sår i ansigtet og/eller på halsen, som væsker og lugter. Dette kan medføre, at patienterne bliver socialt invaliderede med markant forringelse af deres livskvalitet som følge. Behandlingsmålet for denne patientgruppe er dermed at lindre de svære invaliderende gener og smerter, sygdommen medfører.

## 2.2 Cemiplimab

Cemiplimab's (Libtayo®) EMA-indikation er: "Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk BCC, som er progredieret på eller er intolerante over for en hedgehog-hæmmer". Cemiplimab er et humant antistof, der binder til programmed cell death protein (PD-1) og dermed blokerer bindingen mellem PD-1 og proteinet programmed death-ligand 1/2 (PD-L1/PD-L2). Cemiplimab gives som intravenøs infusion, 350 mg hver tredje uge til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Dosisjustering anbefales ikke. Cemiplimab har også indikation til behandling af metastatisk eller lokalt fremskreden kutant planocellulært karcinom. Medicinrådet har anbefalet cemiplimab som standardbehandling til denne patientgruppe. Derudover modtog cemiplimab positive opinion til ikke-småcellet lungekræft den 20. maj 2021. Hæmning af PD-1 Tumorceller kan undgå at blive angrebet af immunsystemet på flere måder. Blandt andet kan tumorceller udtrykke proteinet PD-L1 på celleoverfladen. Dette protein binder sig til receptorer kaldet programmed cell death protein (PD-1) på cytotoxiske T-cellers overflade, og derved kan kræftcellerne undgå angreb fra de cytotoxiske T-celler (9). Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Denne behandlingsmulighed kaldes overordnet for immunterapi eller "checkpointhæmning" (checkpoint inhibition).

## 2.3 Nuværende behandling

Der findes ikke en etableret standardbehandling i 2. linje for aBCC i dansk klinisk praksis. Patienterne har dermed i dag ikke flere behandlingsmuligheder efter progression eller manglende tolerans over for behandling med vismodegib ud over understøttende og palliativ behandling som f.eks. sårbehandling. Det vurderes at mellem 13-18 patienter årligt vil være kandidater til cemiplimab efter behandling med eller intolerans overfor HHI.

## 2.4 Kliniske spørgsmål

Cemiplimab er indiceret til patienter, hvor der ikke findes en alternativ behandlingsform. Fagudvalget har derfor blot fremsat et klinisk spørgsmål.

- Hvilken værdi har cemiplimab sammenlignet med ingen behandling for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom?

Den relevante population for denne ansøgning er således:

- Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom, som tidligere har modtaget behandling med en hedgehog-hæmmer.

Der er ikke valgt nogen aktiv komparator i det kliniske spørgsmål, og cemiplimab skal derfor sammenlignes med ingen behandling i den givne patient population.

Dosering af cemiplimab er 350mg IV hver tredje uge (3).

## 3 Metode

### 3.1 Antagelser og forudsætninger for analysen

Den økonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient for cemiplimab sammenlignet med ingen behandling.

I det der i den fremsendte protokol fra Medicinrådet er vurderet at samlet overlevelse (OS) for patienter med aBCC er lig overlevelsen i baggrundsbefolkningen, samt at det forventes at de inkrementelle resultater primært vil være udgjort af forskelle i omkostningerne relateret til lægemidler, og disse vil være begrænset af en maksimal behandlingstid på 93 uger for cemiplimab, forventes modelleringen af overlevelse derfor ikke at have en effekt på lægemiddelomkostningerne og derved heller ej på de inkrementelle omkostninger imellem de to modelarme. Dette er herved udeladt fra modellen. Det antages desuden at da komparator er ingen behandling, vil der ikke være nogen omkostninger til lægemidler, strålebehandling e.l. i komparator armen.

### 3.2 Modelbeskrivelse

#### 3.2.1 Modelstruktur

Modellen er en simpel omkostningsanalyse, der benytter en kohorte-model med ugentlige intervaller. Modellen illustrerer det gennemsnitlige behandlingsforløb for patienter behandlet med cemiplimab og omkostningerne herved. I overensstemmelse med data fra det primære studie, stoppes al behandling efter 93 uger, der er dog mulighed for at forlænge al behandling op til 2 år, hvis det vurderes bedre at reflektere klinisk praksis.

### 3.3 Tilgængelig evidens

#### 3.3.1 Klinisk effektivitet

Et systematisk litteraturreview (SLR) blev udarbejdet på baggrund af den fremsendte protokol. Det resulterede ikke i yderligere studier, der kunne belyse værdien af eller omkostninger ved cemiplimab versus ingen behandling. Det eneste relevante studie er EMPOWER BCC, som er opsummeret i Tabel 1.

**Tabel 1: Kliniske forsøg inkluderet for behandlingstid**

EMPOWER BCC	
Studiedesign	Enarmet fase 2
Start	Juni 2017
Slut	Maj 2022
Intervention (antal pt.)	Cemiplimab (132)
Population	Patienter med aBCC som er behandlet med eller intolerante overfor hedgehog-hæmmer
Median opfølgningstid	13,3 mdr.

Note: aBCC, avanceret basalecellekarcinom. pt., patienter.

### 3.4 Kliniske data

De eneste relevante kliniske data der er inkluderet i analysen, er behandlingsvarighed og utilsigtede hændelser. Begge inputs er taget fra det primære studie, EMPOWER BCC.

### 3.4.1 EMPOWER BCC

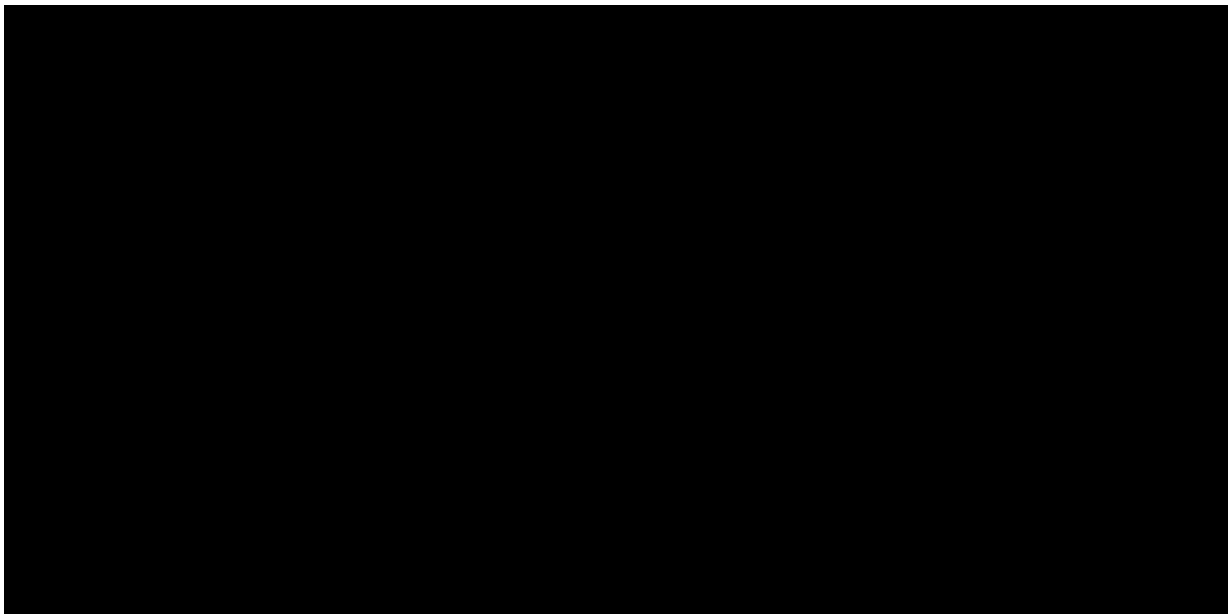
#### 3.4.1.1 Behandlingsvarighed

Data for behandlingsvarighed fra EMPOWER BCC anvendes for ITT population.

Observerede Kaplan-Meier (KM) data er næsten komplet for hele behandlingsperioden. Data er opsamlet for 91 ud af de 93 behandlingsuger og KM kurven er derfor den foretrukne kurve til at modellere behandlingslængden. Der er for de sidste to uger (uge 92 og 93) taget et konservativt valg, her er der antaget samme proportion af patienter på behandling, som ved sidste rapporterede datapunkt (uge 91).

Da Kaplan-Meier kurven baseret på den uafhængige evaluering næsten er komplet, har det ikke meget relevans at benytte parametriske kurver, da disse ikke tilføjer værdi, der er dog foretaget ekstrapoleringer, som også ses i [REDACTED] der giver mulighed for statistisk at udfylde de sidste to manglende data punkter, hvilket også kan benyttes i modellen.

[REDACTED]



#### 3.4.2 Utilsigtede hændelser

De utilsigtede hændelser, der er taget i betragtning i denne analyse, er utilsigtede hændelser af grad 3+ (se **Tabel 2**).

For cemiplimab er rater af grad 3+ utilsigtede hændelser baseret på EMPOWER BCC, og da komparator er 'ingen behandling' er det antaget at utilsigtede hændelser kun forekommer for patienter der modtager cemiplimab.

**Tabel 2 Rater for utilsigtede hændelser af grad 3+**

EMPOWER BCC	
	Cemiplimab
██████████	██████████
██	██████████
██████████	██████████
██████████████████	██████████
██████████	██████████
██████████████████	██████████
██████████████████	██████████

### 3.5 Perspektiv

Analysen er udarbejdet ud fra et begrænset samfundsperspektiv i Danmark i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning (1). Alle omkostninger direkte relateret til behandlingen samt ikke-medicinske omkostninger (dvs. transport og ventetid) er inkluderet i analysen. Indirekte omkostninger såsom omkostninger til produktivitet er ikke inkluderet.

### 3.6 Tidshorisont og modelcyklusvarighed

En tidshorisont på 5 år er anvendt i base-case analysen, da alle relevante omkostninger er opfanget indenfor denne periode. Alle omkostninger der falder efter 2 år, er identiske mellem de to arme. Alternative tidshorisonter er undersøgt ved forskellige scenarieanalyser.

En cykluslængde på én uge er anvendt i den økonomiske model, eftersom data for behandlingsvarighed er tilgængelige på dette niveau. Modellen inkluderer ikke 'half-cycle correction', da modelcykluserne er tilstrækkeligt korte, samt passer til posologien for cemiplimab.

### 3.7 Diskonteringsrate

Diskontering er anvendt for at tage højde for præferencer for proksimale gevinster. En årlig diskonteringsrate på 3.5% indtil år 35 er anvendt i modellen i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning og Finansministeriets rapportering af den samfundsøkonomiske diskonteringsrente (1, 11). Omkostninger angives i 2021 danske kroner (DKK).

### 3.8 Ressourceforbrug og omkostninger

Kun direkte omkostninger er inkluderet i analysen. Omkostningerne er stratificeret i henhold til om patienten modtager behandling. Omkostninger relateret til behandling (cemiplimab) omfatter lægemiddelomkostninger (indkøbs-, administrations- og monitoreringsomkostninger), omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje, omkostninger til utilsigtede hændelser, samt transport- og patientomkostninger. Omkostninger relateret til ingen behandling omfatter omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje, samt transport- og patientomkostninger.

#### 3.8.1 Omkostninger relateret til interventionen

##### 3.8.1.1 Lægemiddelomkostninger

Pakningspriser og enhedsomkostninger for det inkluderede lægemiddel er opsummeret i **Tabel 3**. Priser er hentet fra Lægemiddelstyrelsen (12), og pakningen med den laveste samlede pris per enhed er valgt for hvert produkt. Lægemidlerne doseres jf. doseringsskema præsenteret i SmPC'et (13). Den inkluderede enhedspris fremgår af **Tabel 3**.

Modellen giver mulighed for at ekskludere lægemiddelspild på baggrund af relativ dosis intensitet rapporteret i EMPOWER BCC studiet, men da cemiplimab gives som fast dosis hver 3 uge, antages det at et helt hætteglas bruges ved hver behandling. Omkostninger til lægemidlet er derfor også modelleret til at falde hver 3. uge.

**Tabel 3: Lægemiddelpris, AIP**

Lægemidler	Styrke	Pakningsstørrelse	Pakningspris (DKK)
Cemiplimab	350 mg	1 stk.	██████████

Note: DKK, Danske kroner; mg, Milligram; Stk., Styk.

Kilde: [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk), tilgået d. 17/09/2021

### 3.8.1.2 Administrationsomkostninger

Enhedsomkostninger for administration ved intravenøs infusion er estimeret ved brug af interaktiv DRG 2021 i henhold til Medicinrådets metodevejledning (1). Diagnosen basalcellecarcinom (Anden hudkræft UNS) er koblet med procedurekoden BWAA62 'Mediceringivning ved intravenøs infusion'. Dette returnerer koden 09MA98: "MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år" for denne procedure. Enhedsomkostninger for administration fremgår af **Tabel 4**.

**Tabel 4: Enhedsomkostning for lægemiddeladministration**

Behandling	Enhedsomkostning per besøg (DKK)	Kode	Kilde
Mediceringivning ved intravenøs infusion	1,800	09MA98 MCD09	DRG 2021

Note: DKK, danske kroner; DRG, Diagnose Relaterede Grupper.

### 3.8.2 Omkostninger til rutinemæssig pleje

#### 3.8.2.1 Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger forbundet med lægemiddelbehandling antages at være omfattet af DRG-taksterne for administration.

For patienter, som er stoppet i behandling eller ingen behandling får, estimeres monitoreringsomkostningerne på baggrund af de forventede antal besøg på ambulatoriet relateret til monitorering. Disse antagelser er blevet verificeret hos en dansk KOL (14).

Patienter der ingen behandling får (inklusiv patienter der er taget af cemiplimab behandling), antages yderligere at besøge ambulatoriet hver 12. uge til en samtale med læge, samt sygeplejerske. Herudover, modtager disse patienter sårpleje ca. 1.5 gange ugenligt og tilses af en sygeplejerske 3 gange ugenligt i denne forbindelse.

Patienter i cemiplimab armen antages at besøge ambulatoriet 4 dage inden cemiplimab administration til blodprøver (Tabel 6) foretaget af en sygeplejerske, samt 2 dage inden cemiplimab administration til en samtale med læge og sygeplejerske. Patienter på cemiplimab formodes at modtage mindre sårpleje end patienter der ingen behandling får. Dette er udregnet, baseret på en antagelse ██████████

██████████ Når disse patienter stopper behandling med cemiplimab antages de at ryge over på samme monitoreringsforløb som dem der ingen behandling får.

De særskilte parakliniske test er vurderet ud fra cemiplimab SmPC og har til formål at kontrollere lever og nyre, samt skjoldbruskkirtel og bugspytkirtel.

Enhedsomkostningen for hhv. Lægesamtaler og sygeplejersketid er baseret på den gennemsnitlige timeomkostning for en overlæge og en sygeplejerske i henhold til metoden beskrevet i Medicinrådet – "Værdisætning af enhedsomkostninger" (15). De særskilte parakliniske tests er baseret på Rigshospitalets metodeliste (16). Enhedsomkostningerne fremgår af Tabel 5 og Tabel 6.

**Tabel 5: Enhedsomkostninger for monitorering i perioden hvor patienter behandles med cemiplimab**

Ressource	Ugentlige besøg	Enhedsomkostning per ressource (DKK)	Kilde
Lægesamtale	0.33	658.00	Medicinrådet – Værdisætning af enhedsomkostninger (30 minutters samtale antages)
Sygeplejerske (samtale + blodprøver + sårpleje)	2.65	277.00	Medicinrådet – Værdisætning af enhedsomkostninger (30 minutter til hhv. Samtale, blodprøve og sårpleje antages)
Sårpleje	0.99	888.00	Estimeret materiale forbrug for sårpleje. [REDACTED]
Parakliniske prøver	0.33	438.00	CREACLEA, ASAT, ALAT, BILI, SOMAT; Kortisol, Blodsukker – Rigshospitalets metodeliste 2021 (16)
CT-scanning	0.08	2,007.00	DRG 2021, 30PR06: CT-scanning, kompliceret
<b>Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus</b>		<b>2,144.83</b>	

Note: ALAT, Alanin-aminotransferase; ASAT, Aspartattransaminase; BILI, Bilirubin; CREACLEA, Nyre-Kreatinin-clearance; DKK, Danske kroner; SOMAT, Somatotropin.

**Tabel 6 Enhedsomkostninger for parakliniske test**

Ressource	Enhedsomkostning per ressource (DKK)	Kilde
CREACLEA	79.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/Metodeliste.asp?Mode=Display&amp;Id=4012">https://labportal.rh.dk/Metodeliste.asp?Mode=Display&amp;Id=4012</a>
ASAT	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3994">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3994</a>
ALAT	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5701">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5701</a>
BILI	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3996">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3996</a>
SOMAT	172.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6765">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6765</a>
Kortisol	91.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5148">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5148</a>
Blodsukker	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4057">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4057</a>
<b>Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus</b>	<b>717.25</b>	



**Tabel 7 Enhedsomkostninger for monitorering, ingen behandling (inkl. Efter cemiplimab behandling)**

Ressource	Ugentlige besøg	Enhedsomkostning per ressource (DKK)	Kilde
Lægesamtale	0.08	658.00	Medicinrådet – Værdisætning af enhedsomkostninger (30 minutters samtale antages)
Sygeplejerske	3.08	277.00	Medicinrådet – Værdisætning af enhedsomkostninger (30 minutter til hhv. Samtale og sårpleje antages)
Sårpleje	1.50	888.00	Estimeret materiale forbrug til sårpleje
<b>Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus</b>		<b>2,240.92</b>	

### 3.8.3 Omkostninger til utilsigtede hændelser

En beskrivelse af de inkluderede utilsigtede hændelser i modellen og de dertilhørende frekvenser er præsenteret i sektion 3.4.2. Alle enhedsomkostninger er hentet fra DRG 2021. Eftersom der kun er inkluderet bivirkninger af grad 3+ i analysen, antages det, at hovedparten af bivirkningerne kræver indlæggelse jf. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (17).

Enhedsomkostningen for hver utilsigtet hændelse er multipliceret med den tilsvarende hændelsesrate. De vægtede gennemsnitsomkostninger for utilsigtede hændelser er anvendt i den første cyklus i modellen for patienter der modtager cemiplimab, hvilket er en generelt accepteret tilgang, eftersom tilgangen reducerer modelkompleksiteten, undgår antagelser ift. hvornår bivirkningerne opstår, og fordi utilsigtede hændelser oftest opstår i starten af behandlingen.

Patienter der ikke modtager aktiv behandling (cemiplimab) vil også opleve utilsigtede hændelser. Det er dog usikkert i hvilket omfang og derfor er en konservativ tilgang valgt, hvor patienter der ikke modtager behandling ikke tillægges omkostninger for utilsigtede hændelser.

Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser fremgår af Tabel 8.

**Tabel 8 Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser**

Utilsigtet hændelse	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*CTCAE definition: "Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL. Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated, Grade 5 Death related to AE"(17).*

### 3.8.4 Patient- og transportomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af antallet af besøg i forbindelse med administration af behandlingen samt monitorering, som beskrevet i afsnit 3.8.1.2 og 3.8.2.1.

Enhedsomkostningen per patient time er baseret på Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger, og takseres til 179 kr. Transportomkostninger er takseret til 98.56 kr. per besøg i henhold til Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger(15).

Enhedsomkostninger relateret til patient- og transportomkostninger er præsenteret i **Tabel 9**.

Tidsforbruget forbundet med intravenøs administration af cemiplimab er estimeret baseret på lægemidlets produkt resumé (18).

Tidsforbruget forbundet med administration af lægemidlet fremgår af **Tabel 10**.

**Tabel 9: Enhedsomkostninger relateret til patient- og transportomkostninger**

Behandling	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Patientomkostninger per time	179.00	Medicinrådets enhedsomkostninger
Transportomkostninger per besøg	98.56	Medicinrådets enhedsomkostninger

Note: DKK, Danske kroner.

**Tabel 10: Tidsforbrug i forbindelse med administration**

Behandling	Tidsforbrug per administration	Note
Cemiplimab	30 min.	SmPC, 30 min antaget for administration af cemiplimab (18)

Note: IV, Intravenøs administration; min., minutter; SC, Subkutan administration; SmPC, Produkt resumé.

Enhedsomkostninger i forbindelse med monitorering i cemiplimab armen og komparator armen er estimeret på baggrund af frekvensen af besøgene angivet i afsnit 3.8.2.1. Patient- og transportomkostninger i forbindelse med monitorering fremgår af **Tabel 11** og **Tabel 12**.

**Tabel 11: Patient- og transportomkostninger, cemiplimab**

Ressource	Ugentlige besøg	Tidsforbrug (timer)	Enhedsomkostning (DKK)
Lægesamtale	0.33	0.5	179
Blodprøver	0.33	0.5	179
Sårpleje	1.98	0.5	179
CT-scanning	0.08	1	179
Transport	0.67	-	98.56
<b>Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus</b>		<b>520.86</b>	

**Tabel 12 Patient- og transportomkostninger, ingen behandling**

Ressource	Ugentlige besøg	Tidsforbrug (timer)	Enhedsomkostning (DKK)
Lægesamtale	0.08	0.50	179
Sårpleje	3.00	0.5	179
Transport	0.08	-	98.56
<b>Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus</b>		<b>284.17</b>	

### 3.8.5 Opsummering af base-case

Base-case-scenariet er opsummeret i **Tabel 13**. Der er valgt en kort tidslinje (5 år), da OS ikke er modelleret, samtidig med at cemiplimab er modelleret med en behandlingstid på 93 uger. KM data for behandlingsvarigheden er valgt, da data næsten var komplet og derved bedst repræsenterer virkeligheden. Der eksisterer ikke flere behandlingsmuligheder efter cemiplimab, og der er derfor ikke inkluderet efterfølgende behandlingslinjer.

**Tabel 13: Opsummering af centrale base-case parametre for de to populationer**

Parameter	Input
Intervention	Cemiplimab
Komparatorer	Ingen behandling
Modeltype	kohorte model
Tidshorisont	5 år
Diskonteringsrate	3.5%
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv
Inkluderede lægemiddelomkostninger	Lægemidler Administration Monitorering Patienttid og transport
Cykluslængde	1 uge
Half-cycle correction	Nej
Klinisk data	EMPOWER BCC
Behandlingsvarighed	KM
Dosering	Som angivet i SmPC
Spild inkluderet	Ja
Efterfølgende behandlingslinje inkluderet	Nej
Håndtering af usikkerhed	Scenarieanalyser

## 3.8.6 Følsomheds- og scenarieanalyser

### 3.8.6.1 Scenarieanalyser

Alternative scenarier er testet for at vurdere usikkerheden med hensyn til de strukturelle og metodologiske antagelser.

**Tabel 14** angiver alle de undersøgte scenarier og de respektive distributioner.

**Tabel 14: Scenarieanalyser**

Nummer	Scenarie	Undersøgt værdi
1	Distribution Cemiplimab TOT	Exponential
2	Distribution Cemiplimab TOT	Weibull
3	Distribution Cemiplimab TOT	Log-normal
4	Distribution Cemiplimab TOT	Log- logistic
5	Distribution Cemiplimab TOT	Gamma
6	Distribution Cemiplimab TOT	Generalized Gamma
7	Distribution Cemiplimab TOT	Gompertz
8	Behandlingsstop	2 år
9	Tidshorisont	2 år
10	Tidshorisont	10 år

*Note: TOT, Time-on-Treatment.*

## 4 Resultater

### 4.1 Base case resultater

#### 4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Modellens base-case for cemiplimab vs. ingen behandling resulterer i forventede gennemsnitlige meromkostninger på [REDACTED]. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med cemiplimab, eftersom det er den primære forskel på de to arme. En opsummering af omkostningselementerne er præsenteret i **Tabel 15**.

**Tabel 15: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for Cemiplimab vs. ingen behandling**

Element	Cemiplimab	Ingen behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	31,579 kr.	0 kr.	31,579 kr.
Monitoreringsomkostninger	541,828 kr.	546,784 kr.	-4,956 kr.
Patient- og transportomkostninger	86,574 kr.	69,338 kr.	17,236 kr.
Omkostninger ved utilsigtede hændelser	451 kr.	0 kr.	451 kr.
<b>Omkostninger total</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 4.2 Scenarieanalyser

Resultaterne af scenarieanalyserne illustreres i **Tabel 16** og viser at en ændring af TD kurven, behandlingsstop eller tidshorizonten ikke har stor betydning for de inkrementelle omkostninger.

**Tabel 16: Resultater af scenarieanalyserne**

Scenarier	Cemiplimab	Vs. Ingen behandling
	Totale omkostninger (DKK)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Base-case	██████████	██████████
Behandlingsvarighed Exponential - Cemiplimab	██████████	██████████
Behandlingsvarighed Weibull - Cemiplimab	██████████	██████████
Behandlingsvarighed Log-normal - Cemiplimab	██████████	██████████
Behandlingsvarighed Log-logistic - Cemiplimab	██████████	██████████
Behandlingsvarighed Gamma - Cemiplimab	██████████	██████████
Behandlingsvarighed Generalized Gamma - Cemiplimab	██████████	██████████
Behandlingsvarighed Gompertz - Cemiplimab	██████████	██████████
Behandlingsstop – 2 år	██████████	██████████
Tidshorizont 2 år	██████████	██████████
Tidshorizont 10 år	██████████	██████████

## 5 Budgetkonsekvensanalyse

### 5.1 Metode

Der er udarbejdet en simpel budgetkonsekvensanalyse, hvor de regionale omkostninger i det nuværende scenarie sammenlignes med de regionale omkostninger i scenariet hvor cemiplimab anbefales som mulig standardbehandling. Budgetkonsekvenserne opgøres per år over 5 år, og der anvendes ikke-diskonterede værdier. Der er i modellen opstillet en budgetkonsekvensanalyse for hvert af tre kliniske spørgsmål.

#### 5.1.1 Patientantal

I modellen anvendes patientantallet estimeret i Medicinrådets protokol for cemiplimab.

Her fremgår det at der årligt behandles 15-20 aBCC patienter med HHI og af denne population vil 13-18 være kandidater til behandling med cemiplimab hvert år. I modellen antages det derfor at 18 patienter årligt vil være kandidater til behandling med cemiplimab.

**Tabel 17: Årlige patient antal anvendt i budgetkonsekvensanalysen**

Klinisk spørgsmål	Årlige patient antal
Klinisk spørgsmål 1 – aBCC patienter 2L	18 patienter
<b>Samlede antal patienter årligt</b>	<b>18 patienter</b>

#### 5.1.2 Markedsandele og patient antal

##### 5.1.2.1 Klinisk spørgsmål 1 – aBCC patienter

Markedsandelene for denne population i scenariet uden anbefaling antages at udgøres 100% af ingen behandling. I scenariet hvor cemiplimab anbefales, antages det, at cemiplimab vil blive standardbehandling i klinisk praksis, da der ikke eksisterer alternativer.

**Tabel 18: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – aBCC patienter**

Behandling	Uden anbefaling af cemiplimab					Med anbefaling af cemiplimab				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cemiplimab	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%	100%	100%	100%
Ingen behandling	100%	100%	100%	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%

**Tabel 19: Antal nye patienter per år anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – aBCC patienter**

Behandling	Uden anbefaling af cemiplimab					Med anbefaling af cemiplimab				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cemiplimab	0	0	0	0	0	18	18	18	18	18
Ingen behandling	18	18	18	18	18	0	0	0	0	0

### 5.1.3 Omkostninger

Omkostningsanalysen er delvist indlejret i budgetkonsekvensanalysen og omkostningerne baseres på patientforløbene i omkostningsanalysen. Budgetkonsekvensanalysen inkluderer således de samme omkostninger, der inkluderes i omkostningsanalysen på nær patient- og transportomkostninger. Modellen anvender ikke-diskonterede omkostninger.

## 5.2 Resultater

### 5.2.1 Klinisk spørgsmål 1 – aBCC patienter

På AIP-niveau er de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af cemiplimab ca. [REDACTED] DKK i år 1, og ca. [REDACTED] DKK kr. i år 5.

**Tabel 20 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), aBCC patienter**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser (DKK)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 6 Diskussion og konklusion

Behandling med cemiplimab er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med ingen behandling for aBCC patientpopulationen. Modellen estimerer de forventede gennemsnitlige meromkostninger til at være [REDACTED] over en 5-årig tidshorisont. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med cemiplimab, eftersom det er den primære forskel mellem de to arme. De lave omkostninger ved ikke at tilbyde patienter behandling fører naturligt til øget budgetkonsekvenser ved en anbefaling af cemiplimab for population defineret i det kliniske spørgsmål. Meromkostninger skal ses i sammenhæng med de positive forskelle beskrevet i den kliniske del af ansøgningen.

## 7 Referencer

1. Council DM. The Danish Medicines Council methods guide for assessing new pharmaceuticals. 2021;1.2.
2. Nye kræfttilfælde i Danmark. In: Sundhedsdatastyrelsen, editor. [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/404/?item=%2fda%2ftal-og-analyser%2fanalyser-og-rapporter%2fsygdomme%2fkraeft-\\_-cancerregisteret&user=extranet%5cAnonymous&site=sds2019](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/404/?item=%2fda%2ftal-og-analyser%2fanalyser-og-rapporter%2fsygdomme%2fkraeft-_-cancerregisteret&user=extranet%5cAnonymous&site=sds2019).
3. Council DM. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom. 2021.
4. Sundhed.dk. Basalcellekarcinom2021.
5. K. Peris MF, C. Garbe, R. Kaufmann, L. Bastholt, NB. Seguin, . Diagnosis and Treatments of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019(118):10-34.
6. MR. Migden AC, L. Dirix, AJ. Stratigos, JT. Lear. Emergin trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018(64):1-10.
7. JT. Lear NB-S, M. Kaatz, T. Jouary, L. Mortier, T. Fabrizio. Treatment patterns and outcomes for patients with locally advanced basal cell carcinoma before availability of hedgehog pathway inhibitors: A retrospective chart review. *Eur J Dermatology*. 2017(27):386-92.
8. A. Sekulic MM, N. Basset-Seguin, C. Garbe, A. Gesierich, CD. Lao. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017(17):1-10.
9. J. Weber MM, M. Del Vecchio, HJ. Gogas, AM. Arance, CL. Cowey. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017.
10. Sanofi. Clinical study report for Study 1620 (EMPOWER BCC-1). 2021.
11. Finansministeriet. Dokumentationsnotat - den samfundsøkonomiske diskonteringsrente. 2021.
12. Lægemedelstyrelsen. Libtayo <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=5703912021> [Available from: <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=570391>].
13. EMA. Summary of Product Characteristics (SmPC) - Libtayo, INN-cemiplimab. 2021.
14. Sanofi. KOL interview - Linda Holst Christensen. 2021.
15. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2020.
16. Rigshospitalets Metodeliste [Internet]. 2021. Available from: <https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp>.
17. services USDohah. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. 2017.
18. Agency EM. Summary of product characteristics, Libtayo, INN-cemiplimab. 2021.

## 8 Appendix A:

*Tabel 21 Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til data for behandlingslængde*

Parametric distribution	AIC	BIC
Exponential	████████	████████
Weibull	████████	████████
Log Normal	████████	████████
Log Logistic	████████	████████
Gamma	████████	████████
Generalized Gamma	████████	████████
Gompertz	████████	████████

# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom



## 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 protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	13. august 2021
-------------------------	-----------------

<b>Dokumentnummer</b>	121845
-----------------------	--------

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



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
2.1	Lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom.....	4
2.2	Cemiplimab .....	6
2.3	Nuværende behandling .....	6
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål .....</b>	<b>7</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Effektmål .....	7
3.2.1	Kritiske effektmål .....	8
3.2.2	Vigtige effektmål .....	10
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning.....</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet .....</b>	<b>14</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>15</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>16</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>18</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>20</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>21</b>
	Bilag 1: Søgestrengene .....	21

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 13. august 2021



# 1. Begreber og forkortelser

<b>BCC:</b>	<i>Basal cell carcinoma (basalcellekarcinom)</i>
<b>EMA:</b>	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	<i>Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger</i>
<b>GRADE:</b>	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
<b>HTA:</b>	<i>Medicinsk teknologivurdering (Health Technology Assessment)</i>
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>IV:</b>	<i>Intravenøst</i>
<b>MKRF:</b>	<i>Mindste klinisk relevante forskel</i>
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OR:</b>	<i>Objektiv respons</i>
<b>ORR:</b>	<i>Objektiv respons rate</i>
<b>PD-1:</b>	<i>Programmed cell death protein</i>
<b>PD-L1:</b>	<i>Programmed death-ligand 1</i>
<b>PICO:</b>	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparison and Outcome)</i>
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RR:</b>	<i>Relativ risiko</i>
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TNM:</b>	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi på vegne af Regeneron, som ønsker, at Medicinrådet vurderer cemiplimab (Libtayo®) til patienter med lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom (BCC), som tidligere er behandlet med en hedgehog-hæmmer. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 16. november 2020. Sanofi fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) hos EMA den 20. maj 2021.

### 2.1 Lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom

#### Basalcellekarcinom

Basalcellekarcinom (BCC) er den hyppigste kræftform i Danmark med ca. 15.000 registrerede tilfælde årligt [1]. Fagudvalget anslår dog, at antallet af patienter er underestimeret, da en del patienter udvikler flere primære karcinomer, men kun registreres med det første tilfælde. Fagudvalget anslår derfor, at det faktiske antal af BCC-tilfælde nærmer sig 20-25.000 årligt. Risikoen for at udvikle BCC er bl.a. afhængig af eksponering for sollys og brug af solarie og stiger i takt med alderen [2]. BCC er en hudkræft, der udgår fra overhudens dybeste celleglag – basalcellelaget. Langt de fleste tilfælde forekommer i hoved- og halsområdet (ca. 90 %). Sygdommen er karakteriseret ved varige forandringer i huden, som kan variere fra eksemplignende områder til sårlignende tumorer. Tumorerne inddeles i hhv. høj- og lav-risikotumorer baseret på tumorkarakteristika såsom størrelse, histologisk subtype og lokalisation[3,4]. Større tumorer eller tumorer, som opstår ved legemsåbninger som læbe, øjenlåg eller næse, karakteriseres som højrisikotumorer, idet de kan optræde aggressivt og/eller være sværere at behandle [2]. Ligeledes er histologisk subtype vigtig, da visse subtyper af BCC (f.eks. infiltrerende, morfeaform, mikronodulær, basosquamøs BCC og BCC med sarkomatoid differentiering) har højere risiko for recidiv [5]. Fagudvalget gør opmærksom på, at et europæisk, tværfagligt ekspertpanel i stedet for opdelingen i høj- og lav-risikotumorer foreslår at opdele BCC i grupper af tumorer, der er hhv. "lette at behandle" (easy-to-treat) og "svære at behandle" (difficult-to-treat) [5]. Denne opdeling reflekterer også i højere grad klinisk praksis. BCC kan endvidere stadieinddeles og klassificeres ved *Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-stadieinddelingen, omend dette har mindre indflydelse på behandlingsmulighederne i dansk klinisk praksis [3].

Jf. europæiske guidelines bør der altid foretages en histologisk undersøgelse for at bekræfte diagnosen og identificere, hvilken subtype af BCC der er tale om [5]. BCC er en langsomt voksende kræfttype, der er forbundet med lav dødelighed. Minimum 95 % af patienter med BCC kan kureres med primær behandling såsom kirurgi og/eller strålebehandling og evt. kryoterapi (kuldeterapi), curettage (væv fjernes ved en skrabeteknik) eller el-kaustik (punkt-brænding) [2,6]. Tilbagefald af sygdom efter kurativ behandling er sjældent, og risikoen herfor er størst de første 5 år efter primær behandling [3].





### Avanceret BCC

Et fåtal af patienter med BCC udvikler fremskreden sygdom, såkaldt avanceret BCC, som kan underopdeles i hhv. lokalt fremskreden og metastatisk BCC (herefter samlet set refereret til som avanceret BCC).

Fagudvalget vurderer, at følgende definition af lokalt fremskreden BCC er internationalt anerkendt: store, aggressive, eventuelt recidiverende, tumorer, der vokser infiltrativt og dybt ned i underliggende hud og destruerer omgivende strukturer (knogler, sener og bindevæv). Kurativ behandling med operation og/eller strålebehandling er ikke altid muligt eller vil medføre betydende morbiditet, tab af funktion eller uacceptable kosmetiske konsekvenser pga. tumorernes typiske lokalisation i "difficult-to-treat"-områder. Fagudvalget bemærker dog, at da behovet for at definere lokalt fremskreden BCC er relativt nyt, kan der være mindre forskelle internationalt i definition og i valg af behandlingsregime. Metastatisk sygdom defineres ved, at der ses spredning til lymfeknude eller fjernmetastaser. Avanceret BCC er summen af lokalt fremskreden og metastatisk BCC.

Det er estimeret, at omkring 0,8 % af det totale antal BCC-tilfælde er lokalt fremskredne [5]. Metastatisk BCC er ekstremt sjældent og er estimeret at optræde i 0,0028-0,55 % af alle tilfælde af BCC [7], svarende til < 5 nye patienter pr. år. Jf. disse estimater er der i Danmark årligt ca. 120 patienter, der diagnosticeres med avanceret BCC.

Gennemsnitsalderen for en patient med lokalt fremskreden BCC er i litteraturen opgjort til omkring 62-78 år [8-10], mens patienter med metastatisk BCC er lidt yngre med en gennemsnitsalder på omkring 60 år [5]. Prognosen for patienter med lokalt fremskreden BCC er endnu ikke velbeskrevet. Et retrospektivt studie, der undersøgte prognosen for patienter med lokalt fremskreden BCC (før behandling med hedgehog-hæmmere blev godkendt), viste, at median OS var ca. 6,5 år (78 måneder) [10]. I den seneste opgørelse fra studiet af hedgehog-hæmmere vismodegib (førstelinjebehandling, se afsnit 2.3) var median overlevelse ikke nået. 2-års overlevelsesraten for patienter, som modtog vismodegib, var 85,5 % (76,1-94,8) [11]. Det anslås, at patienter med BCC overordnet set har en overlevelse, der er sammenlignelig med overlevelsen i baggrundsbefolkningen [5], hvilket fagudvalget vurderer også gælder for patienter med lokalt fremskreden BCC. For patienter med metastatisk BCC er overlevelsen dog dårligere med en estimeret median overlevelse på mellem 8 måneder og 7,3 år [7].

Avanceret BCC medfører store gener og smerter for patienterne, fordi sygdommen præsenterer sig med synlige sår, som er svære at behandle og lindre. Dette betyder, at patienternes livskvalitet påvirkes væsentligt. Patientgruppen er dog meget heterogen. En del patienter vil være nærmest upåvirkede af deres sygdom, da den enten er blevet opdaget i tide eller er blevet holdt effektivt nede ved primærbehandling, og disse patienter vil kunne føre et næsten normalt liv. Andre patienter har udviklet meget store smertefulde sår eller synlige sår i ansigtet og/eller på halsen, som væsker og lugter. Dette kan medføre, at patienterne bliver socialt invaliderede med markant forringelse af deres livskvalitet som følge. Behandlingsmålet for denne patientgruppe er dermed at lette de svært invaliderende gener og smerter, sygdommen medfører.



## 2.2 Cemiplimab

Cemiplimabs (Libtayo®) EMA-indikation er:

*”Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk BCC, som er progredieret på eller er intolerante over for en hedgehog-hæmmer” (se afsnit 2.3).*

Cemiplimab er et humant antistof, der binder til PD-1 og dermed blokerer bindingen mellem PD-1 og PD-L1/PD-L2.

Cemiplimab gives som intravenøs infusion, 350 mg hver tredje uge til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Dosisjustering anbefales ikke.

Cemiplimab har også indikation til behandling af metastatisk eller lokalt fremskreden kutant planocellulært karcinom. Medicinrådet har anbefalet cemiplimab som standardbehandling til denne patientgruppe.

Derudover modtog cemiplimab positive opinion til ikke-småcellet lungekræft den 20. maj 2021.

### Hæmning af PD-1

Tumorceller kan undgå at blive angrebet af immunsystemet på flere måder. Blandt andet kan tumorceller udtrykke proteinet PD-L1 (programmed death-ligand 1) på celleoverfladen. Dette protein binder sig til receptorer kaldet programmed cell death protein (PD-1) på cytotoxiske T-cellers overflade, og derved kan kræftcellerne undgå angreb fra de cytotoxiske T-celler [12]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Denne behandlingsmulighed kaldes overordnet for immunterapi eller ”checkpoint-hæmning” (checkpoint inhibition).

## 2.3 Nuværende behandling

For danske patienter med avanceret BCC anslår fagudvalget, at 90 % behandles med kirurgi og/eller stråleterapi med kurativt sigte. For de patienter, som ikke vurderes at kunne behandles med disse modaliteter, kan nedenstående medicinske behandlingsmuligheder overvejes.

### Farmakologisk førstelinjebehandling af avanceret BCC

Patienter, som diagnosticeres med avanceret BCC, og som ikke kan behandles med kirurgi eller strålebehandling, kan behandles med en hedgehog-hæmmer. På nuværende tidspunkt har EMA godkendt to hedgehog-hæmmere til behandling af avanceret BCC – vismodegib og sonidegib. Sonidegib har ikke været markedsført i Danmark. Vismodegib er tidligere vurderet af Koordineringsrådet for ibrugtagning af dyr sygehusmedicin (KRIS), som dog ikke anbefalede vismodegib som standardbehandling til patienter med avanceret BCC [13]. Vismodegib benyttes i dansk klinisk praksis derfor kun til de patienter, som ikke findes egnede til kirurgi eller strålebehandling. Fagudvalget estimerer, at der årligt behandles ca. 15-20 patienter med vismodegib ud af de ca. 120 patienter, som diagnosticeres med avanceret BCC. Fra første- til andenlinjebehandling vil



der være et mindre frafald af patienter, og fagudvalget vurderer på den baggrund, at ca. 13-18 patienter med avanceret BCC årligt vil være kandidater til cemiplimab.

#### **Andenlinjebehandling af avanceret BCC**

Der findes ikke en etableret standardbehandling i 2. linje for avanceret BCC i dansk klinisk praksis. Patienterne har dermed i dag ikke flere behandlingsmuligheder efter progression eller manglende tolerans over for behandling med vismodegib ud over understøttende og palliativ behandling som f.eks. sårbehandling.

## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmål.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har cemiplimab sammenlignet med ingen behandling for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom?

#### *Population*

Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk basalcellekarcinom, som tidligere har modtaget behandling med en hedgehog-hæmmer.

#### *Intervention*

Cemiplimab, 350 mg IV hver tredje uge.

#### *Komparator*

Ingen behandling.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

#### *Overvejelse vedrørende effektmål*

Jf. afsnit 2.1 er BCC i langt de fleste tilfælde ikke en livstruende sygdom, og overlevelsen for patienter med BCC er sammenlignelig med overlevelsen i den generelle befolkning. Dog har gruppen af patienter med metastatisk BCC en dårligere overlevelse,



men idet metastatisk sygdom ses hos under 5 patienter om året i Danmark, og endnu færre vil være kandidater til 2. linjebehandling, vurderer fagudvalget, at det ikke er relevant at medtage samlet overlevelse som effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Klinisk effekt	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som opnår objektiv respons	≥ 20 %-point
			Andel patienter, som opnår stabilisering af BCC	≥ 35 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring over tid i livskvalitetsspørgeskemaer (EORTC-QLQ-C30 eller EQ-5D)	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer beskrevet nedenfor
Uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever én eller flere uønskede hændelser grad 3-4	≥ 15 %-point

\*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

\*\*Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### *Klinisk effekt*

Jf. RECIST, vers. 1.1 [14], defineres komplet og partielt respons samt stabilisering af onkologiske sygdomme således:

- Komplet respons (CR): Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri. Alle tumorlæsioner (defineret som mål-læsioner ved første kontrol) er væk, og ingen nye er fremkommet.



- Partielt respons (PR): Mindst 30 %'s reduktion af tumorlæsionernes størrelse sammenlignet med baseline.
- Stabilisering: Er defineret som, at der ikke opnås en tilstrækkelig tumorreduktion til at kvalificere som partielt respons, og at tumor ikke vokser så meget, at der er tale om sygdomsprogression (defineret som en 20 %'s forøgelse af tumordiameter).

Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring af symptomer, hvilket grundet sygdommens natur medfører, at patienternes livskvalitet og evne til at indgå i almene aktiviteter øges proportionalt med responset. Dertil vurderer fagudvalget, at selv en stabilisering af sygdommen er betydningsfuld for patienterne, da det kan medføre forbedret sårheling, hvilket betyder, at sygdommens symptomer lettes væsentligt for patienterne. Derfor sættes *klinisk effekt* som et kritisk effektmål med to forskellige enheder: objektiv respons og stabilisering af sygdom.

#### **Objektiv respons**

Objektiv respons (OR) opnås for en patient, hvis responset for en patients sygdom er klassificeret som CR eller PR, og den objektive responsrate (ORR) defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Den objektive responsrate ved førstelinjebehandling med vismodegib er estimeret til 48,5 % for patienter med lokalt fremskreden BCC og til 60,3 % for patienter med metastatisk BCC [11]. Responsraten kan forventes at være lavere ved andenlinjebehandling. Dertil kommer, at cemiplimab og vismodegib har forskellige virkningsmekanismer. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever et objektivt respons mellem behandling med cemiplimab og ingen behandling i anden linje, er klinisk relevant.

#### **Stabilisering af BCC**

Da ORR potentielt kun opfanger en gavnlig virkning af cemiplimab for en mindre del af patientgruppen, ønsker fagudvalget, at effekten af cemiplimab også vurderes ved en opgørelse af patienter, som opnår stabilisering af deres sygdom. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 35 %-point i andelen af patienter, der oplever stabilisering af deres sygdom mellem cemiplimab og komparator, er klinisk relevant.

I gennemgangen af *klinisk effekt* vægter fagudvalget ORR højest sammenlignet med *stabilisering af BCC*. Fagudvalget har dog sat MKRF for *stabilisering af BCC* højt, så *stabilisering af BCC* også alene kan anvendes til at vurdere den kliniske effekt af cemiplimab, i tilfælde af at der ikke er data på ORR.

#### **Livskvalitet**

Livskvalitet er et patientnært effektmål, som har stor betydning for denne patientgruppe, og det er derfor vurderet at være af kritisk betydning. Ligeledes forventes dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne påvirker patienternes livskvalitet. Livskvalitet kan måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget vurderer, at følgende validerede spørgeskemaer er relevante, og begge kan benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål:



EQ-5D-spørgeskemaet er et valideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier [15]. Medicinrådet læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på  $\geq 0,08$  i EQ-5D index score og  $\geq 7$  point i EQ-5D visuel analog skala mellem interventionerne som klinisk relevant [15,16].

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål opdelt på følgende domæner: 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og 1 global livskvalitetsskala [17]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100, hvor høj score indikerer højere niveau af livskvalitet. En lille ændring er defineret som en ændring på 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er  $> 20$  point [18]. Medicinrådet betragter den mindste klinisk relevante forskel som  $\geq 5$  point.

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Uønskede hændelser*

Fagudvalget finder det relevant at belyse uønskede hændelser (adverse events (AE's)) grad 3-4. Udover en opgørelse over andelen af patienter med uønskede hændelser ønsker fagudvalget også at foretage en kvalitativ vurdering af profilerne for uønskede hændelser.

#### **Uønskede hændelser grad 3-4 (adverse events (AE's))**

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), vers. 4.0 eller 5.0 [19], er relevant for vurderingen. Den mindste klinisk relevante forskel sættes til 15 %-point mellem grupperne. Baggrunden for denne MKRF er en klinisk vurdering baseret på, at patienterne er meget påvirkede af deres sygdom, og fagudvalget forventer derfor, at patienterne vil acceptere en del bivirkninger til gengæld for at modtage en effektiv behandling.

#### **Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser**

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med lægemidlerne for at vurdere typer af bivirkninger, håndterbarhed og reversibilitet af bivirkningerne.



## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data<sup>1</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at cemiplimab er godkendt på baggrund af et ublindat, singlearm, fase 2-studie, og at der således ikke findes studier, hvor cemiplimab er sammenlignet direkte med placebo. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning. Dertil er Medicinrådet blevet orienteret om, at studiet, som undersøger effekten af cemiplimab blandt patienter med metastatisk BCC, endnu ikke er udgivet i et fagfællebedømt tidsskrift. Det publicerede hovedstudie inkluderer dermed kun patienter med lokalt fremskreden BCC. Søgestrængene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for det aktuelle lægemiddel.

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

### **Kriterier for litteratursøgning**

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

### **Kriterier for udvælgelse af litteratur**

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Ansøger skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort.

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## 5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.





- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### **Metaanalyser**

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.



### **Sundhedsøkonomiske analyser**

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen uden diskontering og patientomkostninger.

## **6. Evidensens kvalitet**

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tillid til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.



## 7. Andre overvejelser

1. I tillæg til andel af patienter, der opnår et respons, ønsker fagudvalget information om varigheden af respons i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), vers. 1.1 [14].
2. I tillæg til andel af patienter, som opnår stabilisering af BCC, ønsker Medicinrådet, at ansøger indsender et waterfall plot for at kvalificere informationen om varigheden af respons.
3. Fagudvalget ønsker en opgørelse over antallet af patienter, der bliver dosisreduceret grundet bivirkninger.

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 9. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 19122019 [internet]. 2019;84. Tilgængelig fra: [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft\\_-\\_cancerregisteret](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft_-_cancerregisteret)
2. www.sundhed.dk. Sundhed.dk - basalcellekarcinom [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/papuloese-tilstande/basalcellekarcinom/>
3. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Basalcelle carcinom, BCC. 2016;7–9.
4. DDS (Dansk Dermatologisk Selskab). Guidelines vedrørende behandling af basalcellecarcinomer. 2019;1–21.
5. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118(2019):10–34.
6. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):456–66.
7. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* [internet]. 2018;64:1–10. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.009>
8. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171–9.
9. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): A multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):716–28.
10. Lear JT, Basset-Seguín N, Kaatz M, Jouary T, Mortier L, Fabrizio T, et al. Treatment patterns and outcomes for patients with locally advanced basal cell carcinoma before availability of hedgehog pathway inhibitors: A retrospective chart review. *Eur J Dermatology*. 2017;27(4):386–92.
11. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–10.
12. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1709030.
13. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). KRIS - ikke-anbefalede lægemidler [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/kris/services/ikke-anbefalede-laegemidler>
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
15. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
16. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.



18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
19. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

**Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft**  
Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Marco Donia <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Schmidt <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Lars Bastholt <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
Merete Schmiegelow <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Sanne Wiingreen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jakob Henriksen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mathilde Skaarup Larsen <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lisbet Rosenkrantz Hölmich <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	13. august 2021	Godkendt af Medicinrådet.





# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgestreng	Kommentar
#1	Carcinoma, Basal Cell[mh]	Population
#2	basal cell carcinoma*[ti] OR basal cell epithelioma*[ti] OR basal cell cancer*[ti]	
#3	basal cell nevus syndrome[ti] OR nevoid basal cell carcinoma syndrome[ti] OR Gorlin syndrome[ti]	
#4	rodent ulcer*[ti] OR basalioma*[ti]	
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
#6	metasta*[tw] OR recurren*[tw] OR advanced[tiab] OR relaps*[tiab] OR refractory[tiab] OR treatment resistan*[tiab] OR unresect*[tiab] OR inoperable[tiab]	
#7	#5 AND #6	
#8	cemiplimab[nm] OR cemiplimab[tiab] OR Libtayo*[tiab]	Behandling
#9	supportive care[tiab] OR symptom control[tiab] OR symptoms control[tiab] OR symptomatic control[tiab]	
#10	symptom management[tiab] OR symptomatic management[tiab] OR symptoms management[tiab]	
#11	Palliative Care[mh] OR palliation[tiab] OR palliative[tiab]	
#12	2L[tiab] OR second line[tiab] OR later line*[tiab] OR previously treat*[tiab] OR prior treatment[tiab] OR beyond progression[tiab]	
#13	((failure[tiab] OR intoleran*[tiab] OR discontinu*[tiab] OR toxicity[tiab]) AND (hhi[tiab] OR hedgehog[tiab] OR smoothened[tiab] OR smo[tiab] OR vismodegib[tiab] OR sonidegib[tiab]))	
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	
#15	#7 AND #14	



#16	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Irrelevante publikationstyper
#17	#15 NOT #16	
#18	English[la] AND hasabstract	Afgrænsninger
#19	("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	
#20	#17 AND #18 AND #19	Endelig søgning

Søgestreng til CENTRAL: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgestreng	Kommentar
#1	[mh "Carcinoma, Basal Cell"] or "basal cell carcinoma":kw	Population
#2	(basal next cell* next (carcinoma* or epithelioma* or cancer*)):ti	
#3	("basal cell nevus syndrome" or "nevroid basal cell carcinoma syndrome" or "Gorlin syndrome"):ti,kw	
#4	(rodent next ulcer* or basalioma*):ti,kw	
#5	#1 or #2 or #3 or #4	
#6	(metasta* or advanced or recurren* or relaps* or refractory or unresect* or inoperable or treatment near/1 resistant):ti,ab,kw	
#7	#5 and #6	
#8	(cemiplimab or Libtayo*):ti,ab,kw	Behandling
#9	(supportive next care or symptom* next (control or management)):ti,ab,kw	
#10	[mh "Palliative Care"] or (palliation or palliative):ti,ab,kw	
#11	(2L or "second line" or later next line* or previously next treat* or "prior treatment" or "after progression" or "beoynd progression"):ti,ab	



#12	((failure or intoleran* or discontinu* or toxicity) near/5 (hhi or hedgehog or smoothed or smo or vismodegib or sonidegib)):ti,ab	
#13	#8 or #9 or #10 or #11 or #12	
#14	#7 and #13	
#15	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Irrelevante publikationstyper
#16	NCT*:au	
#17	#15 or #16	
#18	#14 not #17	Endelig søgning, afgræns til Trials