

Medicinrådets protokol for vurdering af cemiplimab til behandling af lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom

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 mulig 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.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	08-08-2019
Ikrafttrædelsesdato	08-08-2019
Dokumentnummer	55815
Versionsnummer	1.1

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 ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 08-08-2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Cemiplimab	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	11
8	Andre overvejelser	12
9	Referencer	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Versionslog	16
12	Bilag	16

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Libtayo
Generisk navn	Cemiplimab
Firma	Regeneron Ireland U.C., Sanofi
ATC-kode	L01XC33
Virkningsmekanisme	PD-1 hæmmer
Administration/dosis	350 mg fast dosering som intravenøs infusion hver 3. uge frem til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.
Forventet EMA-indikation	Monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom (cutaneous squamous-cell carcinoma (CSCC), som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling samt patienter med metastatisk CSCC.

2 Forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CI:	Konfidensinterval
CSCC:	<i>Cutaneous squamous-cell carcinoma</i>
CTCAE:	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
EGFR:	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EGFR-hæmmer:	<i>Epidermal growth factor receptor inhibitor</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PFS:	<i>Progression free survival</i>
RECIST:	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
RR:	Relativ risiko

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af cemiplimab som mulig standardbehandling af voksne patienter med metastatisk kutant planocellulært karcinom (CSCC) eller lokalt avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende cemiplimab modtaget den 21. maj 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af cemiplimab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem cemiplimab og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Kutane planocellulære karcinomer (CSCC) er den næsthyppigste form for non-melanom hudkræft og udgør ca. 20 % af alle kutane kræftformer [1]. CSCC er en keratinocyt-deriveret tumor, der ofte opstår fra præmaligne forstadier som aktinisk keratose eller Bowens sygdom og viser sig som regel som en knude eller et sår, der ikke vil hele. Risikofaktorerne er langvarig udsættelse for sollys, lys hud, behandling med immunsupprimerende medicin (herunder organtransplanterede patienter), kroniske inflammatoriske sår eller fremskreden alder [1].

Prognosen for alle patienter med CSCC er god med en 5-årsoverlevelse på > 90 %. Omkring 4,6 % af patienterne oplever tilbagefald inden for 10 år, tilbagefald med lymfeknudeinvolvering ses hos 3,7 % af patienterne og sygdomsspecifik død blev registreret hos 2,1 % [1]. Omkring 75 % og 95 % af tilbagefald ses indenfor henholdsvis 2 år og 5 år efter den primære diagnose.

En lille andel af CSCC-patienter udvikler avanceret kutant planocellulært karcinom (aCSCC), som defineres som enten lokoregional sygdom (laCSCC) eller fjernmetastaserende sygdom (mCSCC), der ikke er tilgængelig for kurativt intenderet behandling med kirurgi eller strålebehandling. Avanceret CSCC forekommer kun hos meget få, og incidensen skønnes at være < 1 % af samtlige patienter med CSCC. Skønsmæssigt vil fordelingen mellem lokoregional avanceret sygdom (laCSCC) og metastaserende sygdom (mCSCC) være 1:1. Avanceret CSCC forekommer ofte i hoved-hals-regionen, hvor kirurgisk behandling kan resultere i markante både funktionelle og kosmetiske gener [2]. Ca. 85 % af metastaserne involverer regionale lymfeknuder efterfulgt af metastaser i lunger, lever, hjerne, hud og knogler.

Der findes ingen dansk opgørelse for prognosen for patienter med aCSCC. Et tysk-østrigsk retrospektivt registerstudie fra 2018 viser et estimat for median overlevelse hos patienter med mCSCC på 16-17 måneder, og en 1-års overlevelseshastighed (OS-rate) på 59-65 %, 2-års OS-rate på 37-41 % og en 3-års OS-rate på 24-26 % [3], prognosen er for hovedparten af patienterne efter systemisk antineoplastisk behandling. Overlevelsestallet for laCSCC er vanskeligere at belyse. Det tysk-østrigske studie viste for laCSCC en median overlevelse på 53 måneder, en 1-års OS-rate på 92 %, 2-års OS-rate på 77 % og en 3-års OS-rate på 71 %. Dog er en del af disse patienter stadig kandidater til lokoregional behandling, hvorfor OS-data for denne patientgruppe formentlig er overestimerede.

I 2017 var incidensen af non-melanom hudkræft i Danmark 2.907, svarende til ca. 1.860 nye tilfælde af CSCC pr. år [4,5]. Fagudvalget vurderer, at ca. 30-35 patienter diagnosticeres med aCSCC pr. år, heraf vil

cirka 20-25 patienter være kandidater til immunterapi eller kemoterapi. Heraf ca. 50 % med henholdsvis laCSCC og mCSCC. Medianalderen er i et tysk-østrigsk registerstudie opgjort til 78 år [3].

4.1 Nuværende behandling

Patienter med aCSCC vurderes i dag med henblik på systemisk antineoplastisk medicinsk behandling. Ifølge den europæiske konsensusbaserede behandlingsvejledning kan enkeltstof eller kombinationskemoterapi anvendes, men der findes indtil nu ingen godkendt eller etableret systemisk standardbehandling til aCSCC på europæisk niveau [1].

Evidensen for effekt af disse medicinske behandlingsmodaliteter er meget sparsom [1]. Den videnskabelige litteratur består primært af kasuistiske rapporter eller retrospektive opgørelser. De behandlingsmodaliteter, det drejer sig om, er cytotoxisk kemoterapi, primært platin- eller taxanbaseret eller bleomycin, methotrexate, 5-fluorouracil, vinorelbine, antracykliner eller targeteret behandling. En analyse af 119 patienter i 28 publikationer viste en responsrate på 72 % i et højt selekteret materiale [6]. De undersøgelser, der foreligger, peger på, at varigheden af et opnået respons for de fleste patienters vedkommende er meget kort. Behandlingen har derfor et palliativt sigte.

Cytotoxisk kemoterapi:

De regimer, der har vist bedst effekt, er enten platin- eller taxanbaseret kombinationskemoterapi. Enkeltstofbehandling kan komme i betragtning i udvalgte tilfælde, hvor mindre toksicitet ønskes med en fortsat bevaret, men mere begrænset, palliativ effekt.

Targeteret behandling:

Behandling rettet mod overekspression af EGFR (epidermal growth factor receptor) med en EGFR-hæmmer er vurderet i to single-arm fase II-studier med henholdsvis cetuximab og gefitinib. Cetuximab havde en responsrate på 22 %, en median PFS på 4,1 måned og en median OS på 8,1 måned [7]. Gefitinib havde en responsrate på 16 % og median PFS på 3,8 måned [8].

Medicinsk antineoplastisk behandling anvendes ikke rutinemæssigt i Danmark i dag på baggrund af ovenstående data. I udvalgte tilfælde, hvor der skønnes at være behov for medicinsk antineoplastisk behandling, tilbydes patienterne kemoterapi, hyppigst platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling. På baggrund af en høj toksicitet, der er fundet med ovenstående medicinske behandlingstilbud, kombineret med patienternes høje alder vil kun en udvalgt undergruppe af patienter med aCSCC få tilbudt behandling med systemisk medicinsk antineoplastisk behandling. Det er fagudvalgets vurdering, at der i Danmark aktuelt er 8-10 patienter pr. år, der får tilbudt systemisk medicinsk antineoplastisk behandling i form af taxan- eller platinbaseret kombinationsbehandling.

4.2 Cemiplimab

Cemiplimab er det aktive stof i Libtayo og er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, der binder til programmeret celledød-1 (PD-1)-receptoren og dermed blokerer interaktionen med antistoffets to ligander PD-L1 og PD-L2. Herved forstærkes T-celleresponset, herunder anti-tumorresponset.

Libtayo findes som koncentrat til infusionsvæske i hætteglas i en dosis af cemiplimab på 50 mg/ml. Den anbefalede dosis er 350 mg givet som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisreduktion anbefales ikke, men baseret på sikkerhed og tolerance kan det være nødvendigt at udsætte behandlingen eller seponering.

Libtayo fik i april 2019, som monoterapi, en positiv tilkendegivelse af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til at behandle voksne patienter med metastatisk kutant planocellulært karcinom (CSCC) eller lokalt

avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. Den endelige markedsføringstilladelse forventes givet af Europa-Kommissionen ultimo juni 2019.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med cemiplimab til voksne patienter med aCSCC sammenlignet med kemoterapi?

Population

Voksne patienter med metastatisk CSCC eller lokalt avanceret CSCC som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.

Intervention

Cemiplimab 350 mg hver 3. uge.

Komparator

Kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling).

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median OS	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			OS rate ved 12 måneder	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
			OS rate ved 36 måneder	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder**	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			PFS rate ved 6 måneder**	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
			PFS rate ved 12 måneder**	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4	En forskel på ≥ 10 % point	≥ 5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Livskvalitet	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Ændring over tid i værktøjet EORTC-QLQ-C30 eller EQ-5D	Forskel svarende til den validerede mindste klinisk relevante forskel for EORTC-QLQ-C30 eller EQ-5D spørgeskemaet	Ændring svarende til halvdelen af de validerede MKRF
Respons	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har objektivi respons	En forskel på ≥ 10 %	≥ 5 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

** Hvis ansøger ikke kan levere data på OS, ønsker fagudvalget effektmålet opgjort på PFS.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. De to mål supplerer hinanden. Median OS giver svar på, hvornår halvdelen af patientgruppen er død, mens OS-raten ved 12 måneder giver et estimat for hvor mange, som er i live efter 12 måneder.

Fagudvalget vurderer OS som et kritisk effektmål for vurdering af cemiplimab. Udgangspunkt for vurdering af OS er en median overlevelse hos patienter med mCSCC på 16-17 måneder og en 1-års overlevelseshastighed (OS-rate) på 59-65 %, en 2-års OS-rate på 37-41 % og en 3-års OS-rate på 24-26 % [3]. Jf. afsnit 4 har hovedparten af patienterne modtaget systemisk antineoplastisk behandling. Fagudvalget vurderer, at en forskel i OS-median på 3 måneder eller en forskel på 10 % i OS-raten ved 12 og 36 måneder mellem cemiplimab og komparator er klinisk relevant. Baseret på erfaringer fra immunterapi ved behandling af malignt melanom understreger fagudvalget, at ved behandling med moderne immunterapi er det i højere grad OS-raterne efter 2-5 år end den mediane OS, der bedst karakteriserer de nye behandlings effekt, idet det belyser en langtidseffekt hos en mindre del af patienterne.

Fagudvalget vil som udgangspunkt vurdere overlevelseshastigheder ved 12 og 36 måneder. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 36 måneder, vil fagudvalget lave en vurdering baseret på overlevelseshastigheder efter længst mulig opfølgningstid.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Hvis ansøger ikke kan levere de ønskede data på OS, ønsker fagudvalget effektmålet opgjort på PFS. PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [9] eller dødsfald.

Fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel for PFS med udgangspunkt i, at fagudvalget anser PFS som et surrogatmål for OS. Da fagudvalget ikke har kendskab til litteratur, der viser, hvorledes OS og PFS er korreleret, sætter fagudvalget de mindste klinisk relevante forskelle for PFS som ved OS, dog ved tidligere måletidspunkter. Fagudvalget finder således, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS og en forskel på 10 %-point i PFS-raten ved 6 og 12 måneder mellem cemiplimab og komparator er klinisk relevant. Usikkerheden om korrelationen vil give sig til udtryk i en ændring af effektmålets vigtighed fra kritisk til vigtig. Fagudvalget har ikke kendskab til PFS-data ved platin- eller taxanbaseret kemoterapi hos aCSCC-patienter.

Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger (adverse reactions (AR)) grad 3-4, da det belyser, hvordan cemiplimab tolereres. Bivirkninger suppleres med en kvalitativ gennemgang.

Bivirkninger grad 3-4 (AR)

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [10], er relevant for vurderingen. Frekvens og gradering ved behandling med kemoterapi er meget dårligt belyst i litteraturen. Derudover rummer kemoterapien mulighed for at dosisjustere baseret på klinisk vurdering. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point mellem cemiplimab og komparator.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker at gøre opmærksom på, at bivirkningstyperne for behandling med komparator og immunterapi er forskellige. Derfor ønsker fagudvalget som supplement til den kvantitative vurdering en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med behandling med cemiplimab og platin- og taxanbaseret kemoterapi med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Fagudvalget lægger særligt vægt på følgende kemoterapi-relaterede bivirkninger: kvalme, opkastning, febril neutropeni, sepsis, neuropati, nefropati samt immunterapi-relaterede bivirkninger, herunder reversibilitet af bivirkninger. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.

Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandling af aCSCC. Avanceret CSCC forekommer ofte i hoved-hals-regionen, hvor patienterne ikke er egnede til kirurgi og/eller strålebehandling, og sygdommen kan medføre svære funktionelle og kosmetiske gener [2]. Ved effekt af medicinsk behandling kan disse gener formentlig reduceres. Måling af livskvalitet er også et udtryk for, om patienten oplever, at eventuelle bivirkninger ved behandlingen har indflydelse på livskvaliteten.

Livskvalitet vurderes ud fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30). EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [11,12]. 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. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som ≥ 5 point

Såfremt der ikke foreligger data fra EORTC QLQ-C30, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med CSCC, eksempelvis det generiske EQ-5D

EQ-5D-spørgeskemaet er et velvalideret 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). EQ-5D index scoren går fra 0-1, hvor 1 er det bedst tænkelige helbred. Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [13]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem cemiplimab og observation som en klinisk relevant forskel.

Respons

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. ORR underinddeles i følgende kategorier, jf. RECIST v 1.1 [14]:

- Komplet respons (CR): Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partiel respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsionernes størrelse sammenlignet med baseline.

Objektiv respons (OR) opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og objektiv responsrate (ORR) defineres som antallet med komplet respons + antallet med partiel respons delt med det samlede patientantal.

Fagudvalget vurderer at respons er et vigtigt effektmål, da det anvendes i klinikken som et mål for sygdomskontrol. Tumorreduktion vurderet på responsrate er vigtigt for disse patienter, da de ofte har synlig tumorvækst i hud og omgivelser med indvækst i eksempelvis knogler, kar- og nervebaner.

Responsraten varierer mellem 30 og 72 % i de små studier, som har undersøgt behandling af aCSCC med medicinsk antineoplastisk behandling [1,3,15]. Desuden viser de sparsomme data, at flertallet af de patienter, der responderer, har kort varighed af deres respons. Fagudvalget finder det vanskeligt at fastlægge en

relevant forskel på den baggrund. Fagudvalget har valgt, at en forskel på 10 %-point i andel af patienter, der oplever respons mellem behandling med cemiplimab og komparator, er klinisk relevant.

Fagudvalget er bekendt med fra f.eks. modernmærkekræft, at behandling med immunterapi kan medføre et længerevarende respons hos en mindre del af patienterne end f.eks. ved behandling med kemoterapi. Derfor ønsker fagudvalget, i tillæg til andel af patienter der opnår et respons, information om varigheden af respons for både cemiplimab og komparator i henhold til RECIST v 1.1 [14].

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor cemiplimab er sammenlignet direkte med komparator, jf. afsnit 5.1.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af cemiplimab og platin- eller taxanbaseret kemoterapi.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af cemiplimab og platin- eller taxanbaseret kemoterapi. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af cemiplimabs effekt og efter studier, der beskriver forløbet af sygdommen med platin- eller taxanbaseret kemoterapi. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for cemiplimab.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer end de valgte samt studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Det kliniske spørgsmål vedrørende immunterapi baserer sig på EMAs indikation, som er uafhængig af PD-L1-ekspression. Fagudvalget ønsker dog data for hvorvidt behandlingseffekten af cemiplimab er afhængig af tumors ekspression af PD-L1 vurderet ved immunhistokemisk undersøgelse, herunder hvorvidt PD-L1 status relateres til PFS og varighed af respons. Fagudvalget ønsker i denne forbindelse oplyst, hvilket set-up som er anvendt for at teste ekspression af PD-L1, herunder platform, antistof (clon) og scoringsprincipper.

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

9 Referencer

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1989–2007.
2. Chen T, Bertenthal D, Sahay A, Sen S, Chren MM. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. [Erratum appears in *Arch Dermatol*. 2008 Feb;144(2):230]. *Arch Dermatol* [internet]. 2007;143(11):1386–92. Tilgængelig fra: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med5&AN=18025362> http://rd8hp6du2b.search.serialssolutions.com/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:med5&rft.genre=article&rft_id=info:doi/
3. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018;96(2018):34–43.
4. AI NM et. Den kliniske database for nonmelanom hudkræft håndteret i speciallægepraksis (NMSC-databasen). Landsdækkende database for patienter med NMSC, morbus Bowen og keratoakantom i huden. ÅRSRAPPORT 2016 (for perioden 1. januar - 31. december 2016). 2016.
5. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>
6. Behshad R, Garcia-Zuazaga J, Bordeaux JS. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1169–77.
7. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3419–26.
8. William WN, Feng L, Ferrarotto R, Ginsberg L, Kies M, Lippman S, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1110–1113.e2.
9. 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* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
10. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
11. 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.
12. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [internet]. Bruxelles: EORTC Data center; 2001. Tilgængelig fra: <http://www.eortc.be/qol/files/scmanualqlq-c30.pdf>
13. 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.
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. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of Unresectable and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2010;15(12):1320–8.

10 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.

Formand	Indstillet af
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Fungerende formand 1. april-30. juni 2019 Lars Bastholt Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nordjylland
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
Jakob Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Pernille Lassen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkolog (DSKO)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Sanne Wiingreen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevald (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (statistiker)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	08.08.2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	13.08.2019	Afsnit 1: lægemidlets oplysninger vedr. virkningsmekanisme. I version 1 stod der: cemiplimabs virkningsmekanisme er en PD-L1 og PD-L2 antagonist. Dette er i version 1.1 rettet til: en PD-1 hæmmer

12 Bilag

Bilag 1

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Carcinoma, Squamous Cell[mh] AND Skin Neoplasms[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract
2	cutaneous squamous cell carcinoma*[tiab] OR squamous cell carcinoma* of the skin[tiab] OR squamous cell carcinoma* of skin[tiab] OR cutaneous squamous cell cancer[tiab] OR skin squamous cell carcinoma*[tiab]	
3	squamous cell[tiab] AND (skin cancer[tiab] OR skin carcinoma*[tiab])	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	advanced[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tw]	
6	#4 AND #5	
7	Taxoids[mh] OR Docetaxel[mh] OR Paclitaxel[mh]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance, og som fritekst i titel og abstract
8	taxane*[tiab] OR taxoid*[tiab] OR paclitaxel[tiab] OR docetaxel[tiab]	
9	Platinum Compounds[mh] OR Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh]	
10	Search (platin*[tiab] OR cisplatin[tiab] OR cis-platin[tiab] OR carboplatin[tiab])	
11	cemiplimab[nm]	
12	cemiplimab[tiab] OR Libtayo*[tiab] OR REGN2810[tiab]	
13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	Indikation og lægemidler kombineres
14	#4 AND #13	
15	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Afgrænsning (eksklusion) på publikationstype.
16	#14 NOT #15	Linje 16 = Endeligt resultat

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Carcinoma, Squamous Cell"] AND [mh "Skin Neoplasms"]	Søgeord for indikationen. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
#2	"squamous cell skin carcinoma":kw	
#3	"skin carcinoma":kw AND "squamous cell":ti,ab,kw	
#4	((cutaneous OR skin) near/4 "squamous cell*") near/4 (cancer OR carcinoma* OR neoplasm*):ti,ab	
#5	{or #1-#4}	
#6	(metastatic OR metastas* OR advanced):ti,ab,kw	
#7	#5 AND #6	
#8	(taxoids OR docetaxel OR paclitaxel):kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekserede termer fra Medline og Embase
#9	(taxane* OR taxoid* OR paclitaxel OR docetaxel):ti,ab	
#10	("Platinum Compounds" OR cisplatin OR "Organoplatinum Compounds" OR carboplatin):kw	
#11	(organoplatinum OR platin* OR cisplatin OR cis-platin OR carboplatin):ti,ab	
#12	(cemiplimab OR Libtayo* OR "REGN-2810" OR REGN2810 OR "SAR-439684" OR SAR439684):ti,ab,kw	
#13	{or #8-#12}	
#14	#7 AND #13	Indikation og lægemidler kombineres
#15	("conference abstract" OR review):pt	Afgrænsning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov.
#16	NCT*:au	
#17	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	
#18	#15 OR #16 OR #17	
#19	#14 NOT #18	
		Linje 19 = Endeligt resultat

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type