

# Medicinrådets 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 indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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 vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	11. december 2019
Dokumentnummer	69822
Versionsnummer	1.1

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 11. december 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund.....	5
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	10
9	Lægemidlets værdi.....	11
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål.....	11
9.1.1	Gennemgang af studier.....	14
9.1.2	Resultater og vurdering.....	17
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	22
10	Andre overvejelser.....	22
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	23
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	24
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	24
14	Referencer.....	24
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	26
16	Versionslog.....	27

## 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.
EMA-indikation	Monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kutant planocellulært karcinom (CSCC) eller lokalt avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.

## 2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af behandling med cemiplimab til voksne patienter med avanceret kutant planocellulært karcinom (aCSCC) sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinations-behandling) **ikke kan kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder (evidens kan ikke vurderes).

Medicinrådet forventer dog, at effekten af cemiplimab samlet set er bedre end ved behandling med kemoterapi, og vurderer samtidig at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end kemoterapi.

### 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.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### 3 Forkortelser

AE:	<i>Adverse events</i> (uønskede hændelser)
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AR:	<i>adverse reactions</i> (lægemiddelrelaterede uønskede hændelser)
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

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af cemiplimab til voksne patienter med metastatisk kutant planocellulært karcinom (CSCC) eller lokalt avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om cemiplimab kan anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *Kutane planocellulære karcinomer*

Kutane planocellulære karcinomer (CSCC) er den næsthøypigste 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 immun-supprimerende 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 patienter, 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. Medianalderen er i et tysk-østrigsk registerstudie opgjort til 78 år og fagudvalget vurderer medianalderen for danske patienter er sammenlignelig [3].

Der findes ingen dansk opgørelse af 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 overlevelsesrate (OS-rate) på 59-65 %, 2-års OS-rate på 37-41 % og en 3-års OS-rate på 24-26 % [3]. Overlevelsestal 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 ca. 2.000 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, ligeligt fordelt imellem laCSCC og mCSCC.

### *Nuværende behandling*

Patienter med aCSCC vurderes i dag med henblik på systemisk antineoplastisk 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 af kasuistiske rapporter eller retrospektive opgørelser. Patienterne er primært behandlet med platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling, men også behandling med bleomycin, methotrexate, 5-fluorouracil, vinorelbine og antracykliner er rapporteret. Targeteret behandling, primært med EGFR (epidermal growth factor receptor) -hæmmere enten som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, repræsenterer et andet anvendt behandlingsprincip. En analyse af 119 patienter i 28 publikationer viste en responsrate på 72 % i en høj selekteret patientgruppe [6]. De undersøgelser, der foreligger, peger på, at varigheden af et opnået respons for de fleste patienters vedkommende er meget kort og uden kurativt potentiale. Behandlingen har derfor udelukkende et palliativt sigte.

#### Cytotoksisk 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 med en EGFR-hæmmer er vurderet i to 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].

#### Dansk praksis

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 palliativ medicinsk behandling, tilbydes patienterne kemoterapi, hyppigst platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling. På baggrund af 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 systemisk antineoplastisk behandling. Regimerne stiler typisk mod en samlet behandlingsvarighed på maksimalt seks behandlinger, hvilket svarer til en median behandlingsvarighed på 4-5 måneder. Det er dog udvalgets erfaring, at størstedelen af patienterne kun får 2-3 behandlinger, enten på grund af uacceptabel toksicitet eller manglende respons.

Det er fagudvalgets vurdering, at der i Danmark aktuelt er 8-10 patienter årligt, der får tilbudt systemisk antineoplastisk behandling i form af taxan- eller platinbaseret kombinationsbehandling eventuelt kombineret med en EGFR-hæmmer, alternativt EGFR-hæmmer som monoterapi.

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

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-celleresponsen, herunder anti-tumorresponsen.

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 at seponere behandlingen. I de foreliggende studier har man behandlet patienterne til progression eller kort efter progression, dvs. svarende til median PFS (ca. 18 måneder) baseret på R2810-ONC-1540-studiet [9].

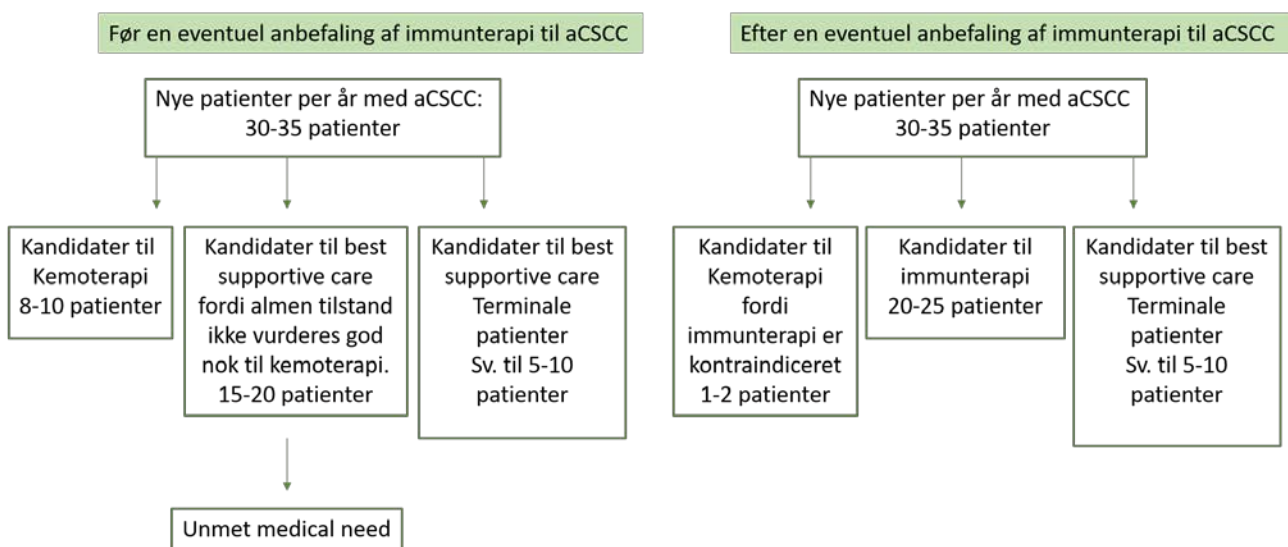
Indikationen for behandling med cemiplimab som monoterapi er til voksne patienter med metastatisk kutant planocellulært karcinom (CSCC) eller lokalt avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. EMA-godkendelsen for cemiplimab er betinget og der kræves opfølgning både på effekt og sikkerhed. EMAs tidsfrister er i 2022 og 2023 [9].

*Fagudvalgets forventning til dansk klinisk praksis, hvis cemiplimab anbefales som standardbehandling:*

Af de 30-35 patienter som årligt diagnosticeres med aCSCC vurderer fagudvalget, at mulighederne for medicinsk behandling ligger i følgende patientgrupper, se desuden Figur 1:

- Kandidater til enten cemiplimab eller kombinationsbehandling med kemoterapi (20-25 patienter)
  - Heraf patienter som kan tilbydes behandling med immunterapi (cemiplimab) (størstedelen af de 20-25 patienter)
  - Patienter, hvor immunterapi er kontraindiceret, og som dermed er kandidater til behandling med kombinationskemoterapi (1-2 patienter)
- Derudover er der en gruppe af aCSCC-patienter, som vurderes at være terminale (5-10 patienter). Denne patientgruppe er hverken kandidater til kombinationsbehandling med kemoterapi eller immunterapi pga. dårlig performance (performance status 3-4), komorbiditet eller efter patientens eget ønske. Disse patienter tilbydes best supportive care (palliativ behandling (smertebehandling, kirurgi, strålebehandling)). Denne patientgruppe indgår ikke i Medicinrådets vurdering af cemiplimab.

**Figur 1: Antal patienter med aCSCC fordelt på mulige behandlingsregimer før og efter anbefaling af immunterapi til denne indikation.**





## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 9. august 2019.

I protokollen opstillede fagudvalget følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

*Hvad er værdien af cemiplimab sammenlignet med kemoterapi til voksne patienter med lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom?*

Den endelige ansøgning blev modtaget den 6. september 2019.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvæjer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 7 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning som anført i protokollen. Ansøger har inkluderet data fra seks studier. Heraf tre interventionsstudier;

*Studier, der dækker cemiplimab:*

- R2810-ONC-1540 [9], fase 2 forsøg
- R2810-ONC-1423 [10], fase 1 forsøg

*Studier, der dækker kemoterapi:*

- Shin 2002 [11], fase 2 forsøg
- Sadek 1990 [12], prospektivt observationelt studie
- Guthrie 1990 [13], retrospektivt observationelt studie
- Jarkowski 2016 [14], retrospektivt observationelt studie

*Fagudvalget har ekskluderet tre af disse studier:*

Shin et al 2002: studiet ekskluderes, da behandlingen involverer interferon, som ikke anvendes i dansk klinisk praksis.

Sadek et al 1990: studiet ekskluderes, da behandlingen involverer interventionen bleomycin, som ikke anvendes i dansk klinisk praksis.

Guthrie et al 1990: studiet ekskluderes, da behandlingen involverer doxorubicin, som ikke anvendes i dansk klinisk praksis.

#### *Supplerende studier, der belyser uønskede hændelser*

Jarkowski et al 2016 inkluderer ikke data for uønskede hændelser ved behandling med kemoterapi. Fagudvalget har ikke kendskab til yderligere studier med patienter med aCSCC. For at belyse effektmålet finder fagudvalget det derfor nødvendigt at inddrage data med relevant kemoterapibehandling fra andre patientpopulationer. Fagudvalget vurderer, at patienter med planocellulær hovedhalskræft pga. tumortypen vil kunne inddrages i en sammenligning, når det drejer sig om bivirkninger ved behandling med relevant kemoterapi. Fagudvalget har kendskab til to studier for patienter med planocellulær hovedhalskræft, som behandles med relevant kemoterapi (platin, capecitabin, cetuximab eller taxan). Derfor inddrages nedenstående to studier i vurderingen:

- Bentzen et al 2018 [15], fase-2 studie (planocellulær hoved-hals kræft)
- Vermorken et al 2013 [16], fase 3 studie (planocellulær hoved-hals kræft)

De inkluderede studier beskrives yderligere i afsnit 9.1.1. Derudover inddrager ansøger data fra EMAs European Public assessment report (EPAR) for cemiplimab [9].

*Følgende kliniske studier indgår i Medicinrådets vurdering af cemiplimab til patienter med metastatisk CSCC eller lokalt avanceret CSCC som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling:*

**Tabel 1: Studier der indgår vurderingen**

<i>Reference</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie design</i>	<i>Intervention</i>	<i>Indgår direkte i datagrundlag for denne vurdering</i>
<i>Migden 2018 [10]</i>	<i>PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma</i>	<i>Single-arm fase 1 og 2</i>	<i>Cemiplimab</i>	<i>Ja For alle effektmål</i>
<i>Jarkowski 2016 [14]</i>	<i>Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature</i>	<i>Retrospektivt observationelt</i>	<i>Platin, taxan, capecitabin, cetuximab.</i>	<i>Delvist, OS, PFS, objektiv respons</i>
<i>Bentzen 2018 [15]</i>	<i>A non Platinum regimen for the Treatment of recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and neck region. results From an Extended Phase ii Study With Paclitaxel and Capecitabine</i>	<i>Single-arm fase 2</i>	<i>Paclitaxel og capecitabine</i>	<i>Delvist, uønskede hændelser</i>
<i>Vermorken 2013,[17]</i>	<i>Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial</i>	<i>Open label phase 3 randomised trial</i>	<i>Cisplatin, fluorouracil, panitumumab (kontrolarmen anvendes med cisplatin, fluorouracil)</i>	<i>Delvist, uønskede hændelser</i>

## 8 Databehandling

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor cemiplimab sammenlignes med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling), har ansøger foretaget en narrativ beskrivelse af data fra det ikke-kontrollerede cemiplimab fase 2 studie R2810-ONC-1540 [10] og fase 1 studiet R2810-ONC-1423 [10] og data fra Jarkowski et al [14], som undersøger kemoterapi (platin, taxan, capecitabin og cetuximab). Fagudvalget vurderer, ligesom ansøger, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning. Det understreges, at en narrativ syntese er lavere i evidenshierarkiet end en direkte eller indirekte analyse.

Fagudvalget vil i en narrativ gennemgang af data tage stilling til, hvilken effekt og sikkerhedsprofil cemiplimab har, sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling eventuelt kombineret med EGFR-hæmmeren cetuximab). Fagudvalget bemærker, at følgende forhold vanskeliggør sammenligning af data:

### *Vurdering af datagrundlag*

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at cemiplimab kan vurderes på baggrund af de indsendte analyser. Datagrundlaget tillader ikke lægemidlet bliver placeret i en specifik kategori vedrørende lægemidlets samlede værdi, jf. Medicinrådets metoder, men fagudvalget vil vurdere lægemidlet ud fra de nævnte studier i en narrativ syntese. Fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Evalueringen af respons varierer: RECIST v. 1.1 anvendes i Migden et al studiet, hvorimod WHO responskriterier anvendes i Jarkowski et al. På baggrund af studier, der belyser sammenligneligheden af RECIST og WHO responskriterier [18] vurderer fagudvalget, at denne forskel i evaluering ikke vil påvirke resultaterne væsentligt. Fagudvalget er opmærksomme på, at vurdering af respons ved CT-scanning ikke er udført ved prædefinerede faste tidsintervaller, og frekvensen af opfølgning med CT-scanning kan variere i Jarkowski et al studiet.
- R2810-ONC-1540 studiet [9] består af tre patientkohorter med hhv. mCSCC og laCSCC, forskelligt doseringsinterval samt forskel mellem vægtbaseret og fast dosis. Resultaterne for OS og PFS præsenteres for de poolede data, samt opdelt for hver kohorte i EPAR [9]. For bivirkninger er data pooled for alle patienter, der har modtaget mindst én dosis cemiplimab. Kohorterne er karakteriseret ved:
  - mCSCC 3 mg/kg hver 2. uge
  - laCSCC 3 mg/kg hver 2. uge
  - mCSCC 350 mg hver 3. uge

Data for alle tre patientkohorter ligger til grund for godkendelsen i EMA til både laCSCC og mCSCC. EMA vurderer, at dosering på 350 mg hver 3. uge og 3 mg/kg hver 2. uge overordnet set er lige effektivt og sikkert, hvorfor dosering på 350 mg hver 3. uge er anbefalet i EMA-indikationen. Fagudvalget foretager vurderingen baseret på den samlede patientkohorte.

- Designs af studierne, der belyser cemiplimab og kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling eventuelt kombineret med cetuximab) er heterogene, og varierer fra et fase 1 og fase 2 ikke-kontrollerede studier til et retrospektiv observationelt studie. Da det er de eneste tilgængelige data på denne patientpopulation, accepterer fagudvalget, at den narrative sammenligning kan baseres på dette datagrundlag.
- Jf. protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger belyst ved lægemiddelrelaterede uønskede hændelser grad 3-4. Ansøger har kun leveret data for interventionen cemiplimab i form af uønskede hændelser grad 3-4 samt en kvalitativ gennemgang af bivirkninger for cemiplimab. Fagudvalget har kendskab til to studier, der anvender kemoterapiregimer, som anvendes i dansk klinisk praksis. Fagudvalget bruger disse studier til sammenligningen for effektmålet bivirkninger [15,17].

*Fagudvalgets bemærkning til det kliniske spørgsmål:*

- I protokollen opstillede fagudvalget kun ét klinisk spørgsmål med en sammenligning mellem cemiplimab og kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling eventuelt i kombination med cetuximab). Denne beslutning blev truffet, da det er det eneste tilgængelige data i mangel af en historisk kohorte af patienter med aCSCC.
- En sammenligning mellem cemiplimab og *best supportive care* ville have været lige så relevant. Fagudvalget vurderer dog, at en sådan kohorte (*best supportive care*) ikke kan tilvejebringes uden et placebo-kontrolleret studie og fagudvalget konstaterer samtidig, at både FDA og EMA har accepteret, at et kontrolleret studie, som sammenligner cemiplimab med *best supportive care* (placebo) ikke kan tilvejebringes. Fagudvalget er heller ikke bekendt med en historisk kohorte for denne patientgruppe.

*Tidshorisont*

De tilgængelige data for cemiplimab har en median opfølgningstid på 9,4 måneder [10]. Det retrospektive observationelle studie af Jarkowski et al har en opfølgningstid på 42,8 måneder (patienter med ukomplette opfølgingsdata blev ekskluderet).

## 9 Lægemidlets værdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

*Hvad er værdien af cemiplimab sammenlignet med kemoterapi til voksne patienter med lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom?*

Fagudvalget finder, at *den samlede værdi* af behandling med cemiplimab til voksne patienter med aCSCC sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinations-behandling) **ikke kan kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder (evidens kan ikke vurderes).

Fagudvalget forventer dog, at effekten af cemiplimab samlet set er bedre end ved behandling med kemoterapi, og vurderer samtidig at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end kemoterapi.

I tabel 2 herunder fremgår effekten for hvert effektmål for hvert studie, som indgår i den narrative gennemgang samt den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens.

**Tabel 2: Kategorier og resultater**

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Cemiplimab		Kemoterapi (Jarkowski 2016)
			1540	1423	
OS	Median OS måneder (95 % CI)	Kritisk	Ikke nået {[NR] <sup>a</sup> ; [NR] <sup>b</sup> ; [NR] <sup>c</sup> ;	Ikke nået (16,2-NE)	Samlet population: 10,9 (5,3-21,3) Platin: 15,2
	OS rate ved 12 måneder % (95 % CI)		<b>85 % (79,6-90,1)</b> {[81,3 % (68,7-89,2)] <sup>a</sup> ; [93,2 % (84,4-97,1)] <sup>b</sup> ; [76,1 % (56,9-87,6)] <sup>c</sup> }	83,3 % (61,3-93,4)	Ikke beskrevet
	OS rate ved 36 måneder % (95 % CI)		Ikke nået <sup>a,b og c</sup>	NR	22 %
	Median PFS måneder (95 % CI)	Vigtig	<b>18,4 (9,1-NE)</b> [18,4 (7,3-NE)] <sup>a</sup> [NR (9,2-NE)] <sup>b</sup> [10,4 (3,6-NE)] <sup>c</sup>	22,0 (5,4-NE)	5,5 (2,3-13,2)
	PFS rate ved 6 måneder % (95 % CI)		<b>66,3 % (58,8-72,7)</b> [66 % (52,0-76,8)] <sup>a</sup> [71,5 % (58,9-80,9)] <sup>b</sup> [59,3 % (45,0-71,0)] <sup>c</sup>	71,8 % (49,7-85,5)	Ikke beskrevet
	PFS rate ved 12 måneder % (95 % CI)		<b>53,4 % (45,1-60,9)</b> [53,1 % (39,1-65,2)] <sup>a</sup> [58,1 % (43,7-70,0)] <sup>b</sup> [44,6 % (26,5-61,3)] <sup>c</sup>	67,3 % (45,0-82,2)	Ikke beskrevet
Respons	Andel af patienter, der har objektivi t respons % (95 % CI)	Vigtig	<b>44,0 % (36,9-51,3)</b> [47,5 % (34,3-60,9)] <sup>a</sup> [43,6 % (32,4-55,3)] <sup>b</sup> [39,3 % (26,5-53,2)] <sup>c</sup>	50,0 % (29,9-70,1)	(44 %)
	Varighed af respons (DoR) måneder (95 % CI)		<b>Ikke opnået (20,7-NE)</b> [NR (20,7-NE)] <sup>a</sup> [NR (NE-NE)] <sup>b</sup> [NR (NE-NE)] <sup>c</sup>	20,3 (NE,NE)	Ikke beskrevet

	DoR ≥ 6 måneder % (95 % CI)		<b>75,3 %</b> [93,1 %] <sup>a</sup> [67,6 %] <sup>b</sup> [63,6 %] <sup>c</sup>	84,6 %	Ikke beskrevet
	DoR ≥ 12 måneder % (95 % CI)		<b>40,0 %</b> [75,9 %] <sup>a</sup> [35,3 %] <sup>b</sup> [0*] <sup>c</sup>	69,2 %	Ikke beskrevet
Bivirkninger	Andel af patienter som oplever ≥1 grad 3-4 AE n (%)	Vigtig	<b>96 (43,8%)*</b> [21 (37,5%)]	12 (46,2 %)	Ikke beskrevet
	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger		Narrativ beskrivelse		
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres			
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering, da der er tale om en narrativ syntese sammenholdt med ekspertudtalelse.			

\*Ingen patienter har været i behandling i 12 måneder endnu, hvorfor DoR ved 12 måneder ikke er nået. \*\* ikke rapporteret i studiet, NR: not reached; a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W).

### 9.1.1 Gennemgang af studier

#### *Karakteristika*

#### **Studier med cemiplimab**

##### ***R2810-ONC-1540*** [9]

Studiet er ikke publiceret, men fremgår af EPARen. R2810-ONC-1540 er et åbent fase 2 ikke-randomiseret multicenter registreringsstudie uden kontrolarm, hvor behandling med cemiplimab undersøges hos 193 patienter med ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk CSCC. Studiet inkluderer tre arme, heraf to med patienter med mCSCC (dosering: 3 mg/kg hver 2. uge (n=59) eller 350 mg hver 3. uge (n=56)), og én med patienter med laCSCC (dosering: 3 mg/kg hver 2. uge (n = 78)). Studiet blev opstartet i 2016 og afsluttet inklusion marts 2018[9].

Inklusionskriterierne omfatter patienter med aCSCC, ECOG performancestatus  $\leq 1$ , tilstrækkelig funktion af knoglemarv, nyrer og lever. Eksklusionskriterierne omfatter tidligere behandling med immunsupprimerende midler, tidligere behandling med checkpoint-hæmmere, ubehandlede aktive hjernemetastaser, HIV-infektion, hepatitis B eller C, pneumonitis  $< 5$  år og tidligere organtransplantation.

Studiets primære endepunkt er objektiv responsrate (ORR), vurderet ved uafhængig central reviewkomite, jf. RECIST 1.1 for patienter med mCSCC, mens patienter med laCSCC vurderes ud fra modificerede WHO kliniske reponskriterier. De sekundære endepunkter er varighed af repons (DoR), progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS), tid til respons (TTR), livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, samt sikkerhed. Alle effektanalyser er foretaget på baggrund af "full analysis set", som inkluderer alle patienter med mCSCC (3 mg/kg) (ITT). Alle sikkerhedsanalyser er foretaget på alle patienter, som modtog mindst én dosis cemiplimab.

Median opfølgningstid for den samlede population var ved EMA-godkendelse 9,4 måneder.

Opfølgningstider for de tre arme er henholdsvis 16,5 måneder (mCSCC, 3 mg/kg), 9,3 måneder (laCSCC) og 8,1 måneder (mCSCC, 350 mg).

##### ***R2810-ONC-1423*** [10]

R2810-ONC-1423 er et åbent, ikke-randomiseret fase 1 dosis eskaleringsstudie af cemiplimab som monoterapi eller i kombination med andre anti-cancer terapier til patienter med avanceret malign sygdom. Studiet inkluderer 26 patienter, heraf 16 patienter med mCSCC og 10 med laCSCC. Resultaterne opgives i studiet for den samlede population (aCSCC). Dosering af cemiplimab var 3 mg/kg hver 2. uge. Studiet blev opstartet i 2015 og forventes afsluttet i december 2019.

Studiets primære endepunkter var behandlingsrelaterede utilsigtede hændelser (TEAE), incidens af abnorme laboratoriefund og antallet af patienter med dosisbegrænsende toksicitet. De sekundære endepunkter var responsrate v. RECIST 1.1, immunrelaterede responskriterier, incidens af anti-cemiplimab-antistoffer og antitumor-aktivitet målt ved samlet overlevelse. Alle effektanalyser er foretaget på baggrund af ITT-populationen, mens sikkerhedsanalyser er på alle patienter, som modtog mindst én dosis cemiplimab.

## **Studie med kemoterapi med platin, taxan, capecitabin, eller cetuximab.**

### ***Jarkowski 2016*** [14]

Jarkowski 2016 er et retrospektivt observationelt studie som evaluerer effekten af systemisk behandling med henholdsvis platin, taxan, capecitabin, eller cetuximab hos 25 patienter med laCSCC eller mCSCC. Studiet blev opstartet i 2001 og afsluttet i 2011.

Studiets primære endepunkter er objektiv responsrate (ORR), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Patienterne blev fulgt i 42,8 måneder. Patienter med ukomplette opfølgingsdata blev ekskluderet.

Andelen af patienter, der modtog:

- Platin: 72 % (18/25)
- Taxan: 76,6 % (19/25)
- Capecitabine: 8 % (2/25)
- Cetuximab: 48 % (12/25)

I studiet indgår patienter (N:12), som har fået behandling med cetuximab (en EGFR-hæmmer). I Danmark gives cetuximab sjældent til denne patientpopulation, og hvis det vælges som behandling, tilbydes det som regel i form af monoterapi. Cetuximab indgik ikke som en del af den prædefinerede komparator i protokollen.

Der er ikke bivirkningsresultater i studiet. Fagudvalget inddrager derfor viden om bivirkninger ved platin, capecitabin, cetuximab (evt. som kombination til de øvrige lægemidler) eller taxaner fra to andre studier[15,17].

## **Studier til belysning af effektmålet bivirkninger med relevant kemoterapi anvendt i dansk klinisk praksis (platin, capecitabin, cetuximab eller taxan).**

Fagudvalget har kendskab til to studier, der anvender kemoterapiregimer, som anvendes i dansk klinisk praksis. Der er ikke tale om behandling af patienter med aCSCC, da sådanne studier ikke er lavet, men derimod om studier på patienter med recidiverende/metastatisk plano-cellulær hoved-hals-kræft (HNSCC). Fagudvalget finder det relevant at bruge disse studier til sammenligningen for effektmålet bivirkninger [15,17], da det som anført typisk er den kombination af kemoterapi, man ville vælge til behandling af aCSCC også.

Bentzen et al [15] publicerede et udvidet fase-2 studie på 183 danske patienter behandlet i perioden 2000-2005 med kombinationsbehandlingen paclitaxel/capicetabine. Resultater på den oprindelige kohorte på 50 patienter blev publiceret i 2007. I Danmark er dette det foretrukne behandlingsregime.

Vermorken et al [17] er et åbent randomiseret fase 3-studie, som undersøger behandling med kemoterapi (cisplatin og fluoruracil) +/- EGFR-hæmmeren panitumumab hos patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-hals-kræft. Patienterne blev inkluderet i 2007-2009. Fagudvalget anvender kun data fra kemoterapi-armen til at vurdere sikkerhedsprofilen ift. den valgte komparator i denne vurdering.



**Tabel 3: Opsummering af studiedesign og intervention for de inkluderede studier:**

Studie	Studiedesign	Behandlings-regime	Median follow-up (måneder)	Dosering
R2810-ONC-1540 [9]	Fase 2 studie ikke kontrolleret	Cemiplimab (aCSCC)*	9,4(6)	Cemiplimab (3 mg/kg i.v. hver 2. uge max. behandlingsvarighed: 96 uger  Cemiplimab (350 mg i.v. hver 3. uge max. behandlingsvarighed: 54 uger)
	-	Cemiplimab (mCSCC)	16,5(6)	Cemiplimab (3 mg/kg i.v. hver 2. uge) max. behandlingsvarighed: 96 uger
	-	Cemiplimab (laCSCC)	9,3(6)	
	-	Cemiplimab (mCSCC)	8,1(6)	Cemiplimab (350 mg i.v. Q3W) max. behandlingsvarighed: 54 uger
R2810-ONC-1423 [10]	Fase 1 studie	Cemiplimab	--	Cemiplimab, (3 mg/kg i.v. dag 1) cykluslængde: 2 uger; max. behandlingsvarighed: 48 uger
Jarkowski 2016 [14]	Retrospektivt observationelt studie	Kemoterapi	42.8 (11.5 - 62)	Systemiskbehandling inkluderede minimum en af følgende: platin, taxan, cetuximab eller capecitabin. Dosering og frekvens oplyses ikke.
Bentzen 2018 [15]	Single-arm fase 2	kemoterapi	Ikke oplyst, patienter inkluderet i perioden 2000-2005	Paclitaxel og capecitabine
Vermorken 2013 [16]	Open label phase 3 randomised trial	kemoterapi	35,0 (16,0–66,0) I kontrolarmen	Cisplatin, fluorouracil, panitumumab (kontrolarmen anvendes med cisplatin, fluorouracil)

## Population

Af tabel 4 nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål.

**Tabel 4: Baselinekarakteristika**

Studie	Behandling	N	Medianalder (range)	Mænd n (%)	ECOG performance score				Sygdomsstadie		
					0	1	2	3	laCSCC	mCSCC	
										Regional	Fjern
R2810-ONC-1540 [9]	Cemiplimab (aCSCC)*	137	71 (38:96)	117 (85,4)	62 (45,3)	75 (54,7)	0 (0)	0 (0)	55 (40,1)	19 (13,9)	63 (46,0)
	Cemiplimab (mCSCC) <sup>a</sup>	59	71 (38-93)	54 (91,5)	23 (39,0)	36 (61,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (23,7)	45 (76,3)
	Cemiplimab (laCSCC) <sup>b</sup>	55	73 (45-96)	42 (76,4)	31 (56,4)	24 (43,6)	0 (0)	0 (0)	55 (100)	0 (0)	0 (0)
	Cemiplimab (mCSCC, fixed) <sup>c</sup>	23	69 (38-87)	21 (91,3)	8 (34,8)	15 (65,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (21,7)	18 (78,3)
R2810-ONC1423 [10]	Cemiplimab	26	72.5 (52-88)	21 (80,8)	10 (38,5)	16 (61,5)	0 (0)	0 (0)	10 (38,5)	9 (34,6)	7 (26,9)
Jarkowski 2016 [14]	Kemoterapi	25	66.4 (2.8) <sup>e</sup>	18 (72)	Ikke oplyst				19 (76)	6 (24)	
Bentzen 2018 [15]	Kemoterapi	183	56 (23-75)	146 (79,8)	31 (16,8)	107 (58,7)	45 (24,5)	0 (0)	Anden patientpopulation		
Vermorken 2013 [16]	Kemoterapi (kontrolarm)	330	59 (53-64)	287 (87)	98 (30)	228 (69)	4 (1)	0 (0)	Anden patientpopulation		

- Performance status: patienter inkluderet i cemiplimabstudiet har haft PS 0-1. PS er ikke oplyst i Jarkowski et al studiet jf. studiedesign.
- I cemiplimab fase 1 og 2 studiet blev immunkompromitterede- eller immunsupprimerede patienter ekskluderet. Lignende eksklusionskriterier er ikke beskrevet i Jarkowski et al studiet jf. studiedesign. Immunsupprimerede må forventes at have en dårligere prognose pga. sygdommens biologi (pga. en aggressiv tumorbiologi). Patientgruppen i cemiplimab studiet må anses at være gruppen med bedst mulig almen tilstand af aCSCC-patienter. Man kan derfor risikere at overestimere effekten af cemiplimab, hvis der indgår immunkompromitterede patienter i Jarkowski et al studiet.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

En gennemgang af resultater for de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

På baggrund af det manglende statistiske datagrundlag er det ikke muligt at kategorisere de enkelte effektmål i resultatafsnittet. I stedet kommer fagudvalget med en samlet udtalelse om den kliniske værdi af cemiplimab sidst i rapporten. Konklusionen baseres på sparsomme data og fagudvalgets ekspertudtalelse.

#### Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af aCSCC. OS er derfor et kritisk effektmål. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. For OS belyses effekten ved en median OS og OS-rate.

Cemiplimab: OS-data er ikke modne, hvorfor estimerer for median OS og OS-rate ved 36 måneder ikke kan estimeres på baggrund af den korte opfølgningstid [9,10]. Ved hjælp af aflæsning på en Kaplan Meier kurve aflæses OS-raten ved 12 måneder. Med en kort opfølgningstid på 9,4 måneder vil denne 12 måneders OS-rate være behæftet med stor usikkerhed, hvilket kan vanskeliggøre en sikker tolkning. OS-raten ved 12 måneder var 85 % (95 % CI: 79,6;90,1) for den samlede aCSCC population i R2810-ONC-1540-studiet [9].

Jarkowski et al: Median OS var 10,9 måneder (5,3;21,3) for den samlede population [14]. OS-raten ved 12 måneder er ikke opgivet, men OS-raten ved 36 måneder rapporteres til 22 %. Patienter, der fik behandling med platin ser ud til at leve længere med en median overlevelse på 15,1 måneder.

*På baggrund af umodne OS-data belyses PFS kort:*

Cemiplimab: Der er endnu ikke opnået en median PFS i R2810-ONC-1540-studiet, men jf. EMAs EPAR [9] er en median PFS estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven til at være 18,4 måneder (9,1;NE) for den totale population. I cemiplimab fase 1 studiet var den mediane PFS 22,0 måneder (5,4;NE).

Jarkowski et al: For den samlede kemoterapigruppe var median PFS estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven på 5,5 måneder (2,3;13,2) [14].

*Objektivt respons (vigtig)*

Jf. afsnit 8 er fagudvalget opmærksom på, at vurdering af respons ved CT-scanning ikke er udført ved prædefinerede faste tidsintervaller, og frekvensen af opfølgning med CT-scanning kan variere i Jarkowski et al studiet. Sammenligneligheden skal derfor tages med forbehold.

Ifølge RECIST v. 1.1 [20] defineres komplet respons (CR) som: patienten er klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri, hvor alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet. Partiel respons (PR) defineres som mindst 30 % reduktion af tumorlæsionernes størrelse sammenlignet med baseline. Overall respons rate (ORR) defineres som antal af patienter med komplet respons + antal af patienter med partiel respons delt med det samlede patientantal. Fagudvalgets forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel var 10 %-point mellem cemiplimab og kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling).

Andelen af patienter med respons for hele populationen i cemiplimab R2810-ONC-1540-studiet var 44,0 % (36,9;51,3) [9]. For fase 1 1423-studiet var andelen af patienter med respons 50,0 % (29,9;70,1).

Jarkowski studiet [14] rapporterede partiel respons hos 44 % af patienterne.

Der ses en sammenlignelig respons for cemiplimab og for kombinationskemoterapi. Forskellen imellem behandlingsregimerne ses på varigheden af respons, som beskrives nedenfor.

*Fagudvalget ønskede jf. protokollen information om varigheden af respons.*

Fagudvalget er bekendt med fra f.eks. modernærkekraft, at behandling med immunterapi kan medføre en højere andel af patienter med længerevarende respons efter immunterapi, sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi.

Varighed af respons (duration of response (DoR)) er kun rapporteret i R2810-ONC-1540- og 1423-studierne. DoR er et udtryk for hvor stor en procentdel af patienter med respons, der har et vedvarende respons hhv.  $\geq 6$  måneder og  $\geq 12$  måneder. Jf. EPARen er data for DoR umodne, kun data for patientkohorte 1 i 1540-studiet havde modne data med en median opfølgningstid på 16,5 måneder. I patientkohorte 1 havde 93 % af de patienter, der responderer på behandling en DoR  $\geq 6$  måneder. Ved aflæsning på Kaplan Meier kurven er median DoR endnu ikke nået i 1540-studiet: NR (20,7;NE) [9]. I fase 1 1423-studiet var den estimerede DoR på 20,3 måneder (NE;NE) [10].

Varigheden af respons er ikke undersøgt i Jarkowski et al. Baseret på klinisk erfaring er varigheden af et opnået respons ved behandling med kemoterapi for de fleste patienters vedkommende kort (max 6 måneder).

### *Bivirkninger (vigtig)*

Fagudvalget ønsker at belyse bivirkninger som lægemiddelrelaterede bivirkninger (AR) (adverse reactions) grad 3-4 data, da det belyser, hvordan cemiplimab tolereres. Jf. afsnit 8 har ansøger i stedet indsendt uønskede hændelser (AE) (adverse events). Uønskede hændelser er rapporteret i cemiplimab-studierne, mens Jarkowski et al ikke opgiver bivirkninger eller uønskede hændelser. Jf. afsnit 9.1. anvendes i vurderingen af dette effektmål derfor i stedet data fra kemoterapibehandling af patienter med recidiverende/metastatisk plano-cellulær hoved-hals-kræft (HNSCC) [15,17].

### *Cemiplimab:*

Sikkerheden ved behandling med cemiplimab er evalueret i 519 patienter med avanceret solide tumorer. Der er data for 219 patienter, der har modtaget mindst én dosis cemiplimab i 1540- og 1423-studierne [9,10]. Andelen af patienter, som oplevede mindst én grad 3-4 uønsket hændelse i 1540-studiet var 43,8 % og 46,2 % i fase 1-studiet 1423. I 1540-studiet døde tre patienter grundet uønskede hændelser, mens der døde én patient grundet en uønsket hændelse i fase 1-studiet.

Sikkerhedsdata for cemiplimabstudierne er sammensat i forskellige grupper, hvoraf de mest relevante ift. CSCC, er safety pool 1 og 2. Safety pool 1 består af alle CSCC-patienter administreret cemiplimab (N=219), mens safety pool 2 består af 219 CSCC-patienter og 78 non-CSCC patienter (N=297), som alle modtog behandling med cemiplimab som monoterapi. Af de 297 patienter modtog 56 patienter cemiplimab 350 mg hver 3. uge [9].

### *Kombinationskemoterapi:*

*Cisplatin plus floururacil* [16]: 98 % af patienterne oplevede en uønsket hændelse (uanset grad), mens 214 patienter (66 %) oplevede en grad 3-4 behandlingskrævende uønsket hændelse ved behandling med cisplatin og floururacil. 45 % af patienterne oplevede hæmatologiske bivirkninger. 8 patienter (2 %) døde af en behandlingsrelateret uønsket hændelse.

*Capecitabine og taxan* [15]: Andelen af patienter, som oplevede en uønsket hændelse, er ikke angivet, og der er anvendt WHO's kriterier til vurderingen. Det angives, at toksiciteten generelt var lav. To patienter (1 %) døde af en behandlingsrelateret uønsket hændelse.

### *Kendte bivirkninger*

Fagudvalget gjorde i protokollen opmærksom på, at bivirkningstyperne for behandling med kemoterapi og immunoterapi er forskellige. For at kunne vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne, foretager fagudvalget derfor en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med behandling med cemiplimab og behandling med kombinationskemoterapi. I protokollen lagde fagudvalget særligt vægt på de kemoterapi-relaterede bivirkninger; kvalme, opkastning, febril neutropeni, sepsis, neuropati og nefropati samt de immunoterapi-relaterede bivirkninger; herunder reversibilitet af bivirkninger.

Frekvens af behandlingsrelaterede uønskede hændelser angives ikke i studier og/eller EPAR for cemiplimab samt ikke i studierne for kombinationskemoterapi. Den kvalitative gennemgang tager derfor udgangspunkt i uønskede hændelser. Frekvensen af uønskede hændelser (grad 3-4) for henholdsvis cemiplimab og kombinationskemoterapi fremgår af tabel 5.

**Tabel 5: Oversigt over uønskede hændelser (grad 3-4) ved de forskellige behandlingsregimer.**

	Cemiplimab* (alle CSCC-patienter, N: 219) [9]	Cemiplimab* 350 mg/3. uge (CSCC- patienter, N: 56) [9]	Cisplatin og fluoruracil [16]	Capecitabine og taxan Bentzen et al [15]**
Alle typer	43,8 %	37,5 %		
Hud (sår og fissurer hænder og fødder)	2,3 %	1,8 %		8,8 %
Mucostitis				2,2 %
Diarré				15,4 %
Kvalme				1,6 %
Opkastning				1,6 %
Hårtab				34,4 %
Neurotoxicitet				6,6 %
Infektion				12,6 %
Febril neutropeni			5 %	
Fatigue	2,3 %	5,4 %		
Anæmi	2,7 %	5,4 %	14 %	
Neutropeni			33 %	12,1 %
Trombocytopeni			8 %	0 %
Pneumoni	2,7 %			
Leukopeni				6,0
Hjerte-kar hændelser				0,5 %
Sepsis	2,3 %			
Hypokalemi			7 %	
Hypercalcæmi	2,3 %	1,8 %		
<i>Immunrelaterede uønskede hændelser</i>				
Hudreaktioner	1,4 %	3,6 %		
Colitis	0,5 %			
Hepatitis	1,8 %	1,8 %		
Pneumonitis	1,8 %			
Autoimmun myocarditis	0,5 %			
Hypophysitis	0,5 %			
Ledsmerter	0,5 %			
Encephalitis	0,5 %			
Binyrebarkinsufficiens	0,5 %			
Meningitis	0,5 %			

\*Grad 3-5 ( $\geq 2\%$  i grupper, behandlingsnødvendige uønskede hændelser), \*\* WHO-kriterier

Fagudvalget kommenterer, at man ikke kan udelukke, at fatigue og anæmi skyldes grundsygdommen, men i øvrigt opfattes hændelserne som behandlingsrelaterede.

#### *Cemiplimab:*

Tabel 6 viser de hyppigste immunrelaterede uønskede hændelser hos CSCC-patienter behandlet med cemiplimab.

**Tabel 6. De hyppigste immunrelaterede uønskede hændelser hos alle CSCC-patienter behandlet med cemiplimab [9]**

	Cemiplimab alle grader N (%)	Cemiplimab grad 3-5 N (%)
Hudreaktion	48 (21,9)	3 (1,4)
Kløe (pruritus)	27 (12,3)	0
Colitis	27 (12,3)	1 (0,5)
Hypothyroidisme	21 (9,6)	0
Hyperthyroidisme	6 (2,7)	0
Hypofysitis	1 (0,5)	1 (0,5)
Ledsmerter (arthralgi)	11 (5,0)	0
Hepatit	19 (8,7)	4 (1,8)
Pneumonit	11 (5,0)	4 (1,8)
Nefrit	6 (2,7)	0
Muskelsmerter (myalgi)	5 (2,3)	0
Arthrit	3 (1,4)	1 (0,5)

Fagudvalget vurderer, at hændelserne er håndterbare, og frekvensen er som forventelig for denne form for immunterapi. I betragtning af den underliggende sygdom og patientpopulationens alder, er bivirkningsprofilen for cemiplimab ifølge EMA og fagudvalget, i overensstemmelse med, hvad der kan forventes af anti-PD-1 behandling [9].

#### *Kemoterapi:*

De uønskede hændelser, som er opstået ved behandling med kombinationskemoterapi afspejler fagudvalgets erfaring med behandlingerne. De uønskede hændelser er generelt dosisrelaterede og kumulative.

Fagudvalgets erfaring med bivirkninger ved kemoterapi, specielt febril neutropeni, er sværere at tolerere for ældre patienter sammenlignet med immunterapi. Dette er vurderet ved behandling af patienter med metastaserende malignt melanom, hvor den mediane alder efter fremkomst af behandling med checkpoint hæmmere er steget fra 59 år ved behandling med IL2 til 70 år (PD1-hæmmer) [21].

#### *Livskvalitet*

Livskvalitet blev defineret som et vigtigt effektmål i protokollen for vurderingen af behandling af aCSCC. aCSCC 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]. Fagudvalget forventer, at disse gener formentlig vil reduceres ved effekt af medicinsk behandling. Måling af livskvalitet er også et udtryk for, om patienten oplever, at eventuelle bivirkninger ved behandling har indflydelse på livskvaliteten.

Fagudvalget ønskede livskvalitet belyst ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30). Skalaen går fra 0 – 100. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [22,23]. En lille ændring defineres som en ændring på 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget satte den mindste klinisk relevante forskel svarende til en lille ændring defineret som  $\geq 5$  point.

Kun 1540-studiet inkluderer livskvalitetsdata målt ved EORTC-QLQ-C30. Disse resultater fremgår som grafer for hhv. den globale skala og smertedomænet [9]. Der rapporteres ingen konsistente ændringer i

livskvalitet målt ved den globale skala. For smertedomænet ses en hældning på kurven med en ændring i gennemsnitsværdien for alle tre kohorter. For kohorte 1 (mCSCC): ses en reduktion på 20 point (28 ved baseline og 8 ved 20 måneders opfølgning), for kohorte 2 (laCSCC): ses en reduktion på 15 point (26 ved baseline og 11 ved 20 måneders opfølgning) og for kohorte 3 (mCSCC): ses en reduktion på 26 point (37 ved baseline og 10 ved 11 måneders opfølgning). For alle tre kohorter indikerer det en moderat til stor positiv ændring i livskvalitet, hvad angår smerter.

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering, da der er tale om en narrativ syntese sammenholdt med ekspertudtalelse.

## 10 Andre overvejelser

### *Dansk klinisk praksis ved introduktion til immunterapi*

Jf. figur 1 i afsnit 5 og afsnit 8 ønsker fagudvalget at fremhæve, at der ved eventuel introduktion af immunterapi til patienter med aCSCC forventeligt vil blive mulighed for behandling af en patientgruppe, hvor der tidligere har været et unmet medical need. Det drejer sig om de patienter, der ikke har almen tilstand til at kunne gennemgå kemoterapi og som endnu ikke er terminale.

### *Overvejelser vedr. efterfølgende behandlingslinjer*

Fagudvalget har i protokollen spurgt ansøger om information, der kunne belyse hvorvidt og hvordan indførelsen af cemiplimab i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt. Dette er ikke besvaret af ansøger. Fagudvalget har kendskab til et studie vedrørende patienter med planocellulært hovedhals karcinom, der indikerer, at eksponering af checkpoint inhibitorer (PD-1 inhibitorer) kan øge tumorsensitiviteten for kemoterapi [24]. Det er fagudvalgets vurdering, at eventuel systemisk behandling efter behandling med cemiplimab bør foregå indenfor rammerne af kliniske studier i det omfang, det overhovedet er muligt.

### *Overvejelser vedr. PD-L1 ekspresion*

Fagudvalget har i protokollen udtrykt ønske om data for cemiplimab, som kan belyse hvorvidt behandlingseffekten er afhængig af tumors ekspresion af PD-L1, vurderet ved immunhistokemisk undersøgelse med Dako 22C3.

Ansøger oplyser, at forholdet mellem PD-L1 status og effekt blev analyseret post-hoc for patienter med tilgængelige vævsprøver, og ikke fra systematiske biopsiprøver af patienternes tumorer. Baseret på det begrænsede antal patienter med vævsprøver, observeres den kliniske effekt uanset PD-L1 ekspresion status. I en analyse i EMAs EPAR præsenteres objektiv responsrate for 75 patienter med registreret PD-L1 status ud af 219 patienter med aCSCC behandlet med cemiplimab. ORR for patienter med aCSCC med PD-L1 <1% var 41%, fordelt mellem mCSCC og laCSCC med henholdsvis 60 % og 35,3 %. For patienter med PD-L1 ≥1% var ORR på 55 %, fordelt mellem mCSCC og laCSCC med henholdsvis 56,3 % og 54,1 %. Kun 21 ud af 75 patienter havde mCSCC og de resterende havde laCSCC [9]. EMA har ikke fundet datagrundlaget sufficient til at begrænse indikationen for cemiplimab baseret på PD-L1-ekspresionen.

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

### *Konklusion af klinisk spørgsmål 1*

Fagudvalget finder, at *den samlede værdi* af behandling med cemiplimab til voksne patienter med aCSCC sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinations-behandling) **ikke kan kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder (evidens kan ikke vurderes). Fagudvalget forventer dog, at effekten af cemiplimab samlet set er bedre end ved behandling med kemoterapi, og vurderer samtidig at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end kemoterapi.

- Konklusionen er baseret på det sparsomme tilgængelige datagrundlag og en ekspertudtalelse fra fagudvalget.
- Som beskrevet i afsnit 8 skal sammenligningen tages med forbehold, idet der er tale om forskellige studiedesigns, uklarhed om inklusionskriterier, samt forskelle i metode til evaluering af respons efter immunterapi og kemoterapi.

### Effekt:

- Fagudvalget anerkender, at OS-data fortsat ikke er modne for cemiplimab. Med de forbehold, der er for OS data med en kort opfølgningstid indikerer overlevelseraten ved 12 måneder, at patienter med aCSCC behandlet med cemiplimab opnår en bedre overlevelse end hvad man kan forvente ved behandling med kemoterapi.
- Effektdata vedr. OS understøttes af lovende foreløbige resultater ift. PFS og respons, idet varighed af respons synes at være markant længere end tilsvarende for kemoterapi. Sammenholdt med erfaring fra melanombehandling med immunterapi forventes dette at korrelere til længere overlevelse hos patienter med metastatisk sygdom [25].
- Fagudvalget tilkendegiver, at der er behov for at fremskaffe data på mulige prædiktive biomarkører, som feks. PD-L1, der kan assistere i den kliniske beslutningsproces. Dette er også i overensstemmelse med den betingede godkendelse fra EMA.

### Bivirkninger:

- Det er fagudvalgets vurdering, at gennemgangen af de uønskede hændelser, svarer til de bivirkningsprofiler, som allerede kendes fra behandling PD1-hæmmere ved andre kræftformer (herunder modermærkekræft) og kemoterapi generelt. Bivirkningerne for begge behandlingsformer vurderes at være håndterbare i klinikken.
- Behandling med cemiplimab (PD1-hæmmer) afstedkommer en anderledes bivirkningsprofil end behandling med kemoterapi. Da der ofte er tale om ældre patienter med betydelig komorbiditet, som har været igennem intensive behandlingsforløb i form af kirurgi og strålebehandling, vil bivirkningerne ved cemiplimab være mindre belastende end ved kemoterapi, med bl.a. risiko for febril neutropeni, og derfor at foretrække hos patienter med aCSCC. Dette vil medføre et behandlingstilbud til gruppen af patienter, som ikke tidligere var kandidater til systemisk behandling for aCSCC.

### Livskvalitet:

- Vurderingen af livskvalitet er vanskelig med de data, som foreligger, idet der ikke er data til at sammenligne med komparator. Cemiplimab-data indikerer dog, at patienterne får bedre livskvalitet i form af færre smerter i takt med behandlingsrespons.



## 12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af behandling med cemiplimab til voksne patienter med avanceret kutant planocellulært karcinom (aCSCC) sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinations-behandling) **ikke kan kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder (evidens kan ikke vurderes).

Medicinrådet forventer dog, at effekten af cemiplimab samlet set er bedre end ved behandling med kemoterapi, og vurderer samtidig at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end kemoterapi.

### **Baggrund for konklusion:**

Medicinrådet er enig i fagudvalgets ovenstående konklusioner vedrørende effekt, bivirkninger og livskvalitet.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen RADS-behandlingsvejledning for aCSCC. Cemiplimab er det første EMA-godkendte lægemiddel til denne indikation.

## 14 Referencer

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvey 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*. 2007;143(11):1386–92.
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. Al 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-Senjarich 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 [internet]. 2017;77(6):1110–1113.e2. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.048>

9. European Medicines Agency EMA. European Product Assessment report Libtayo. 2019;(Sept).
10. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(4):341–51. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805131>
11. Shin BDM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and Biologic Study of Interferon Alfa , Retinoic Acid , and Cisplatin in Advanced Squamous Skin Cancer. 2019;20(2):364–70.
12. Sadek, Hussein, Azli, Nacer, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, Guillaume JC, Armand JP, Avril MF. Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the skin with Cisplatin, 5-Fluorouracil, and Bleomycin. 1990;1692–6.
13. Guthrie BTH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. 2019;8(2):342–6.
14. Jarkowski A, Hare R, Loud P. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma ( CSCC ). 2016;39(6):545–8.
15. Bentzen JKD, Kristensen CA, Overgaard M, Rytter C. A non Platinum regimen for the Treatment of recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and neck region . results From an Extended Phase ii Study With Paclitaxel and Capecitabine. 2018;8(June).
16. Vermorken JB. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(July 2013):697–710.
17. Vermorken JB, Stöhlmacher-williams J, Davidenko I, Licitra L, Winqvist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck ( SPECTRUM ): an open-label phase 3 randomised trial. 2013;697–710.
18. Park JO, Lee S Il, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW, et al. Measuring Response in Solid Tumors : Comparison of RECIST and WHO Response Criteria. 2003;33(10):533–7.
19. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Ph D, Rottey S, Ph D, Hitt R, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. 2008;1116–27.
20. 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.
21. Svane IM, Schmidt H, Bastholt L. Danish Metastatic Melanoma Database Report on the Treatment of Danish Patients with Metastatic Melanoma. 2018;
22. 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>
23. 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.
24. Saleh K, Daste A, Martin N, Pons-Tostivint E, Auperin A, Herrera-Gomez RG, et al. Response to

salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer. 2018;121:123–9.

25. Larkin J, Vanna Chiarion-Sileni MD, Rene Gonzalez MD, Jean-Jacques Grob MD, Piotr Rutkowski, M.D. PD, Christopher D. Lao MD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019;

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft og non-melanom hudkræft

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Marco Donia* Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Lars Bastholt Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
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 udpegnings</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 (DSKR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Sanne Wiingreen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

\*har ikke deltaget i denne vurdering

## Medicinrådets sekretariat

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

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet. Under afsnit 2 og 12 er følgende formulering slettet: ”Medicinrådet opfordrer til, at der i klinikken systematisk indsamles relevante effekt- og bivirkningsdata for patienter med aCSCC, der sættes i behandling med cemiplimab”.
1.0	11. december 2019	Godkendt af Medicinrådet.