

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende cemiplimab som mulig standard- behandling til 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 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	69821
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. 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, 22. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	7

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 anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** cemiplimab som mulig standardbehandling til lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets værdi og omkostninger forbundet ved behandling med cemiplimab.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende cemiplimab som mulig standardbehandling til lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Avanceret kutant planocellulært karcinom (aCSCC) defineres som enten lokoregional sygdom (laCSCC) eller fjernmetastaserende sygdom (mCSCC), der ikke er tilgængelig for behandling med kirurgi eller strålebehandling. Avanceret CSCC forekommer ofte i hoved-hals-regionen, hvor kirurgisk behandling kan resultere i markante både funktionelle og kosmetiske gener. Medianalderen estimeres at være 78 år.

Et estimat for median overlevelse hos patienter med aCSCC ligger på 16-17 måneder med 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 %. Overlevelsestallet for laCSCC er vanskeligere at belyse, men estimeres at have 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 %.

Frem til nu er der ingen godkendt eller etableret systemisk standardbehandling til patienter med aCSCC. Ved behandling med kemoterapi har det primært været behandling med platin- eller taxan-baseret kombinationsbehandling

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Den endelige ansøgning fra Sanofi blev modtaget den 6. september 2019 (se bilag 4). Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat og den sundhedsøkonomiske del valideret af Amgros. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol (se bilag 5).

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 22. januar 2020 er 19 uger og 5 dage (138 dage).

5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

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 kombinationsbehandling) **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.

6 Høring

Ansøger har accepteret Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og har ikke indsendt et høringssvar.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at omkostningerne ved at behandle med cemiplimab ikke er rimelige i forhold til den værdi, lægemidlet tilbyder. Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger, den indhentede pris for cemiplimab, samt gældende aftalepriser for platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling.

Amgros har indgået en aftale med Sanofi om indkøb af cemiplimab til en aftalepris, som er lavere end AIP. Baseret på denne aftalepris vil behandlingsomkostningerne ved at ibrugtage cemiplimab være meget højere end ved behandling med platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling over en tidshorisont på 30 år med en gennemsnitlig behandlingsvarighed for cemiplimab på 14,11 måneder og for platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling på 3,67 måneder.

Budgetkonsekvenserne ved at ibrugtage cemiplimab som standardbehandling ved de faktiske aftalepriser er angivet i Amgros' beslutningsgrundlag.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

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

Formand	Indstillet af
Marco Donia* Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
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 udpeging</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 Professor, 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

*har ikke deltaget i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Kathrine Juelsgaard Kenting (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (statistiker)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

1. Amgros' beslutningsgrundlag
2. Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
3. Vurdering af cemiplimab til behandling af lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom
4. Sanofis endelige ansøgning
5. Protokol for vurdering af cemiplimab til behandling af lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom. Vurderingen er baseret på en kombination af lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris), Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi og eventuel inddragelse af andre overvejelser.

Dato for Medicinrådsbeslutning	22-01-2020
Firma	Sanofi
Lægemiddel	Cemiplimab (Libtayo)
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

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at cemiplimab (Libtayo) til voksne patienter med avanceret kutant planocellulært karcinom (aCSCC) sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinations-behandling) giver:

- **Merværdi kan ikke kategoriseres**, med en evidenskvalitet der ikke kan vurderes. Medicinrådet forventer dog, at effekten af cemiplimab (Libtayo) samlet set er bedre end ved behandling med kemoterapi, og vurderer samtidig at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end kemoterapi

Behandling med cemiplimab (Libtayo) til voksne patienter med avanceret kutant planocellulært karcinom (aCSCC) sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinations-behandling) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med kemoterapi. Baseret på en sammenvejning af Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering og andre overvejelser, vurderer Amgros, at cemiplimab (Libtayo) behandlingspris **ikke** står i rimeligt forhold med den kliniske merværdi.

Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for cemiplimab (Libtayo) til behandling af voksne patienter med avanceret kutant planocellulært karcinom (aCSCC) sammenlignet med kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinations-behandling)

Andre overvejelser

Amgros forventer, at der vil blive ansøgt for indikationsudvidelse af andre immunterapier til denne indikation.

Amgros har indgået en fleksibel aftale fra november 2019 og indtil slutningen af 2021 og det er muligt at justerer prisen, når de næste indikationer skal igennem godkendelsesprocesserne.

Sundhedsøkonomisk vurdering

Tabel 1: Overblik over Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Evidens for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Voksne patienter med metastatisk CSCC eller lokalt avanceret CSCC som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	Platin- eller taxanbaseret kombinationskemoterapi	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke vurderes	Ikke rimeligt

Vurderingen er baseret på, at Medicinrådet har valgt kemoterapi som komparator for patientpopulationen, og vurderingen af meromkostninger og klinisk værdi beror på denne.

Resumé af resultaterne fra Amgros' afrapportering

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med cemiplimab (Libtayo) er forbundet med lægemiddelomkostninger på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med behandling med komparator.

I Tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi på ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 2: Resultat af Amgros' hovedanalyse for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi, DKK, SAIP.

Omkostningselement	Cemiplimab (Libtayo)	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	174.322	112.528	61.793
Bivirkningsomkostninger	2.584	17.024	-14.440
Patientomkostninger	28.301	13.977	14.323
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi ca. 966.000 DKK. Lægemiddelomkostningerne for cemiplimab (Libtayo) er 906.146 DKK og for kemoterapi er lægemiddelomkostningerne 1.708 DKK i AIP.

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af cemiplimab (Libtayo) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK per år. Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. 22 mio. DKK i år 5.

CEMIPLIMAB (LIBTAYO)

LOKALT AVANCERET OG METASTATISK KUTANT
PLANOCELLULÆRT KARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Cemiplimab (Libtayo) er indiceret som 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. Omkring 20-25 patienter årligt vurderes at være kandidater til den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Sanofi.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi som monoterapi til voksne patienter med lokalt avanceret CSCC og metastatisk CSCC.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for cemiplimab (Libtayo) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med kemoterapi. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 964.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne i år 5 ved anbefaling af cemiplimab (Libtayo) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 22 mio. DKK i år 5.

Konklusion

Behandling med cemiplimab (Libtayo) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cemiplimab (Libtayo).

Liste over forkortelser

aCSCC	Avanceret cutaneous squamous-cell carcinoma
AIP	Apotekernes indkøbspris
CSCC	Cutaneous squamous-cell carcinoma
EGFR	Epidermal growth factor receptor
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
laCSCC	Lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom
mCSCC	metastatisk cutaneous squamous-cell carcinoma
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produkt resumé
PFS	Progression-free survival
OS	Overall survival

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med cemiplimab (Libtayo)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	15

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	19
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.

5 Diskussion	20
---------------------	-----------

6 Referencer	21
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Sanofi
Handelsnavn:	Libtayo
Generisk navn:	Cemiplimab
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
ATC-kode:	L01XC33

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	02-09-2019
Endelig rapport færdig:	20-12-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	109 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Mark Friborg Camilla Nybo Holmberg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Cemiplimab (Libtayo) er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokal avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling samt patienter med metastatisk CSCC. Sanofi (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af cemiplimab (Libtayo) og har den 02.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af cemiplimab (Libtayo) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af cemiplimab (Libtayo) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med cemiplimab (Libtayo) med behandling med kemoterapi.

1.2 Patientpopulation

Kutane planocellulære karcinomer (CSCC) er den næst-hyppigste 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).

I 2017 var incidensen af non-melanom hudkræft i Danmark 2.907, svarende til ca. 1.860 nye tilfælde af CSCC pr. år (2,3). Fagudvalget vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft 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 lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom (laCSCC) og mCSCC. Medianalderen er i et tysk-østrigsk registerstudie opgjort til 78 år (4).

1.3 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).

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 (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 (5). Gefitinib havde en responsrate på 16 % og median PFS på 3,8 måned (6).

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.

1.4 Behandling med cemiplimab (Libtayo)

Indikation

Cemiplimab (Libtayo) er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling samt patienter med metastatisk CSCC.

Virkningsmekanisme

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-tumoresponset.

Dosering

Cemiplimab (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.

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling), se tabel 1.

Tabel 1: Defineret population og komparator.

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

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af cemiplimab (Libtayo) som monoterapi. Følgende kliniske spørgsmål er defineret i Medicinerådets protokol:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med cemiplimab (Libtayo) til voksne patienter med aCSCC sammenlignet med kemoterapi?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

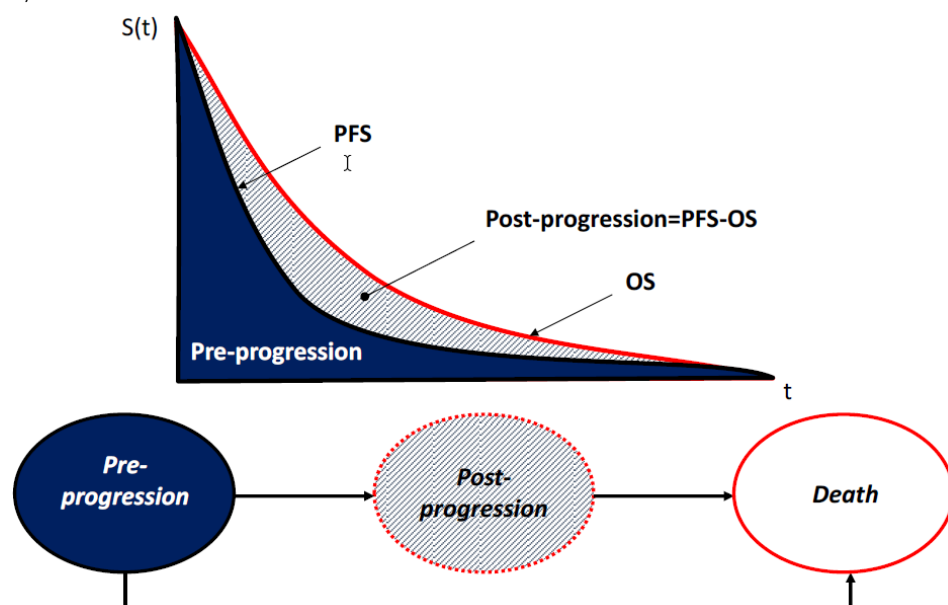
I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med cemiplimab (Libtayo) med kemoterapi. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, rutinemæssig pleje, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model med en cykluslængde på 30,4 dage til at estimere de inkrementelle omkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) og kemoterapi. Modellen er baseret på partitioned survival modelstruktur og modelstrukturen er illustreret i Figur 1.

Modellen består af tre helbredsstadier, som patienterne kan opholde sig i; præ-progression, post-progression og død.



Figur 1: Modelstruktur i indsendte partitioned survival model.

Patienter starter i stadiet præ-progression. Her modtager patienterne enten behandling med cemiplimab (Libtayo) eller komparator. Over tid vil patienterne bevæge sig videre til et af de andre to helbredsstadier; post-progression eller død.

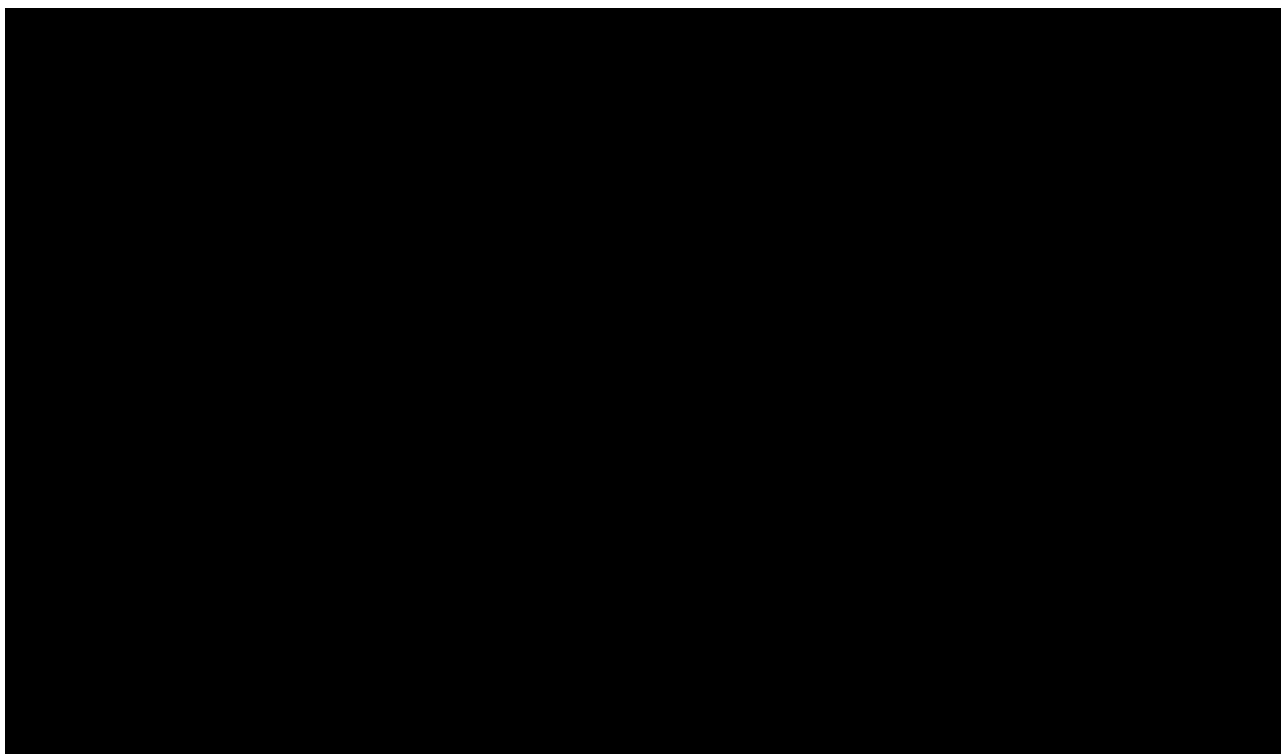
Patienter der opholder sig i stadiet post-progression kan kun bevæge sig til stadiet død. Andelen af patienter i post-progression stadiet er tilsvarende forskellen mellem antallet af patienter, der er i live, og antallet af patienter i præ-progressionsstadiet.

Omkostninger estimeres i modellen for hver behandlingsarm ved, at andelen af patienter i stadierne, præ- og post-progression multipliceres med det tilsvarende ressourceforbrug i stadierne.

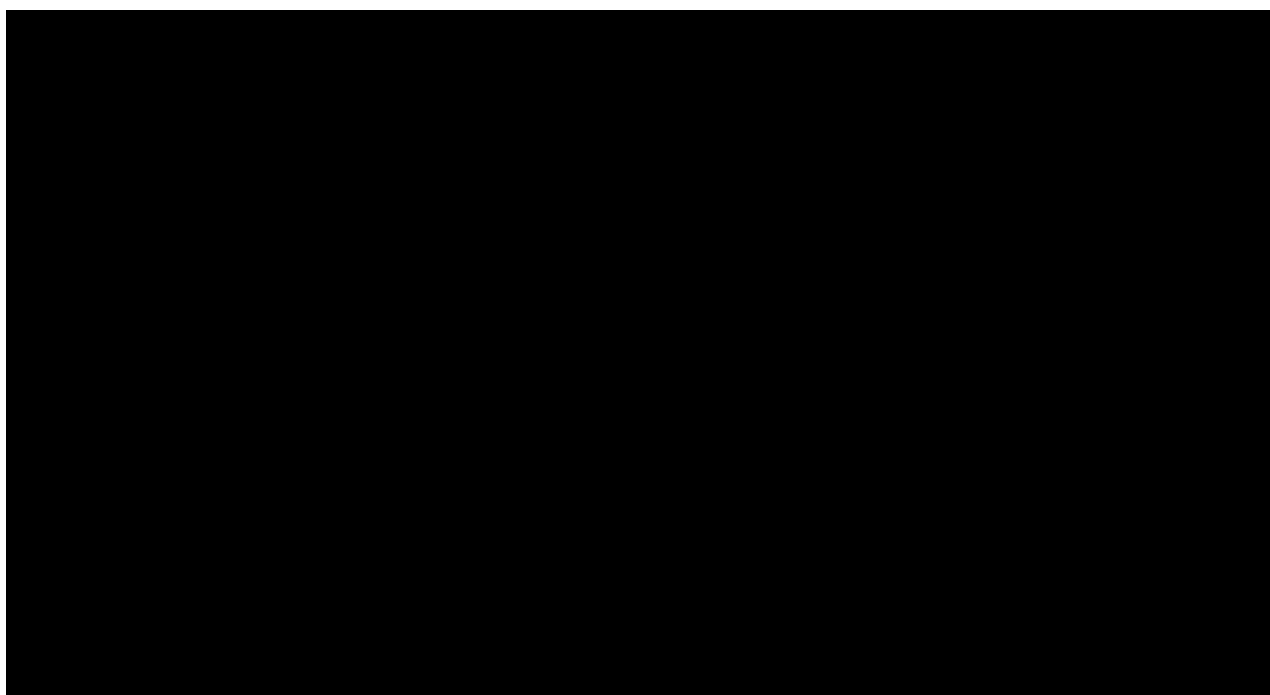
Ansøger har estimeret langtidseffekten ved at tilpasse parametriske funktioner til behandlingsarmene separat. Ved tilpasning af funktioner til Kaplan-Meyer kurven for cemiplimab (Libtayo) vælges Lognormal som bedste funktion til både PFS og OS, mens hhv. Weibull og Gompertz vælges som bedste funktioner for kemoterapi.

Ansøger vælger i sin analyse at antage, at cemiplimab (Libtayo) behandlingen maksimalt kan fortsætte i 22 måneder, uanset patientens respons på behandlingen. I kombination med denne antagelse argumenteres det, at efter behandlingsophør, så må effekten af lægemidlet samtidig aftage og blive lignende for patienter der er behandlet

med kemoterapi. Derfor vælger ansøger at antage, at hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) er ens med kemoterapi efter 36 uger, hvor studiedata ophører. I Figur 3 er ansøgers estimerede PFS og OS vist.



Figur 2: Ansøgers estimat af PFS for patienter behandlet med cemiplimab (Libtayo) eller kemoterapi i indsendte analyse.



Figur 3: Ansøgers estimat af OS for patienter behandlet med cemiplimab (Libtayo) eller kemoterapi i indsendte analyse.

Amgros' vurdering

Amgros har været i kontakt med kliniske eksperter for at få valideret de antagelser, ansøger har gjort i modellen. Ved behandling med cemiplimab (Libtayo) mener eksperterne, at behandlingen vil forløbe i maksimalt 24 måneder.

Eksperterne har været meget uenige i ansøgers antagelse om at hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) ikke vil fortsætte, da immunterapier inducerer en ændring, der er blivende, også når behandlingen ophører.

Amgros vælger på baggrund af udsagn fra kliniske eksperter at ændre den maksimale behandlingstid med cemiplimab (Libtayo) til 24 måneder i Amgros' egen hovedanalyse. Derudover ændres hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) til at fortsætte forløbet efter 36 uger.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv og en livslang tidshorisont på 30 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger, ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser baseret på de inkluderede kliniske forsøg, produktresumé (SPC) og kliniske guidelines, se tabel 2.

Ansøger anvender en fast dosis på 350 mg hver 3. uge jævnfør SPC'et.

Ansøger har kun inkluderet lægemiddelpild i analysen for komparatorerne, da det argumenteres at cemiplimab (Libtayo) anvendes som fast dosis og derfor ikke udsættes for lægemiddelpild.

Ansøger estimerer en behandlingstid på 14,11 måneder for cemiplimab (Libtayo) baseret på tid på behandlingen frem for PFS. For kemoterapi er behandlingstiden estimeret til 3,67 måneder. Begge behandlinger har et behandlingsstop, cemiplimab (Libtayo) har et behandlingsstop på 24 måneder og kemoterapi har et behandlingsstop på 4,18 måneder.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (december 2019)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]
Cemiplimab (Libtayo)	350 mg	1 stk.	██████████
Cisplatin	1 mg/ml	100 ml	██████
5-FU	50 mg/ml	100 ml	██████
Cetuximab	5 mg/ml	20 mg	██████
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	██████████

Amgros' vurdering

Amgros har udskiftet lægemiddelpriserne i ansøgers analyse med SAIP.

Amgros har været i kontakt med kliniske eksperter for at få valideret de kliniske antagelser i ansøgers analyse. Disse eksperter mener at der vil være lægemiddelpild, da cemiplimab (Libtayo) ikke er godkendt til samme indikationer som det er tilfældet for PD-1-hæmmere der anvendes i Danmark.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor lægemiddelspild er inkluderet.

Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger har estimeret omkostningerne til administration af lægemidlerne inkluderet i analysen, ved at estimere det forventede tidsforbrug for hospitalspersonalet og dertilhørende enhedsomkostninger. Det estimerede tidsforbrug er vist i Tabel 3.

Tabel 3: Estimeret tidsforbrug ved administration af lægemidler i ansøgers analyse.

Intervention	Tidsforbrug per administration [timer]	Kilde
Cemiplimab (Libtayo)	0,5	Libtayo SPC
Cisplatin	8,0	Pro.medicin.dk
5-FU	96,0	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin

Ansøger benytter DRG/DAGS-takster fra 2017 til at estimere enhedsomkostningerne. Taksterne er blevet konverteret fra 2017-værdier til 2019-værdier. De anvendte DRG/DAGS-takster er præsenteret i Tabel 4.

Tabel 4: DRG/DAGS-takster anvendt til estimering af lægemiddeladministrationsomkostninger.

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant – første time infusion	1.925,04	DRG 2017 – DG30L + BG50A
Ambulant – efterfølgende timer af infusion	684,10	DRG 2017 – BG50A
Indlæggelse (infusion over 96 timer)	21.305,72	DRG 2017 – DRG 0921

Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger forbundet med lægemiddelbehandling estimeres af ansøger gennem forventet antal besøg på ambulatorieret per måned relateret til monitorering samt enhedsomkostninger for de test, der forventes at blive udført i denne forbindelse, se Tabel 5 og

Tabel 6. Det forventede antal besøg på ambulatoriet er estimeret ud fra administrationshyppigheden, lægemidternes SPC'er samt indlægssedler.dk. Enhedsomkostningerne for de særskilte test er baseret på Rigshospitalets metodeliste.

Monitoreringsomkostningerne tilskrives kun i den periode, patienten er i aktiv lægemiddelbehandling.

Tabel 5: Enhedsomkostninger til estimering af monitoreringsomkostninger.

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Nyrefunktion	23	Kreatin – Rigshospitalets metodeliste 2019
Leverfunktion	69	ASAT, ALAT, BILI – Rigshospitalets metodeliste 2019
Leukocytter	15	DIFFMAS – Rigshospitalets metodeliste 2019
Thyroideafunktion	390	SOMARIN, SOMATCLO – Rigshospitalets metodeliste 2019

Tabel 6: Estimeret frekvens af monitoreringer per cyklus for behandlingsalternativerne.

	Nyrefunktion	Leverfunktion	Leukocytter	Thyroideafunktion
Cemiplimab	1,45	1,45	1,45	1,45
Libtayo				
Cisplatin + 5-FU	1,45	1,45	1,45	0
Cisplatin + cetuximab	4,35	4,35	4,35	0

Omkostninger til rutinemæssig pleje

Omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje estimeres af ansøger gennem DRG/DAGS-takster. Der estimeres en gennemsnitlig omkostning per stadie i modellen.

Patienter i præ-progressionsstadiet antages af ansøger at besøge en onkolog/plastikkirurg hver 3. måned for monitorering af sygdommens udvikling samt generelle helbredsstadie. Når patienten progredierer til post-progressionsstadiet, antages frekvensen af disse besøg at stige til et besøg om måneden. Disse rutinemæssige besøg takseres med DAGS-taksten; Ambulant besøg med journaloptagelse, se Tabel 7.

Tabel 7: Takster anvendt til estimering af omkostninger til rutinemæssig pleje.

Ressource	Enhedsomkostninger [DKK]	Kilde
Besøg hos onkolog/plastikkirurg	1.385,50	DAGS, BG50C: Ambulant besøg, med journaloptagelse

Omkostninger til terminalpleje

Der antages at være en omkostning til terminalpleje for alle patienter i modellen. Denne omkostning estimerer ansøger på baggrund af et engelsk studie, hvor omkostningen til terminalpleje er vurderet at være ca. 67.000 DKK, se Tabel 8. Ansøger beskriver at estimatet er usikkert, da det baserer sig på patienter i England, og det er en gennemsnitlig omkostning for terminalpleje til fire forskellige kræfttyper, som ikke inkluderer aCSCC. Det argumenteres dog, at det vil være mindre retvisende ikke at have omkostningen til terminalpleje med, da der er en reel omkostning til det.

Tabel 8: Omkostning til terminalpleje estimeret af ansøger.

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Terminalpleje i hjem, på hospital og på hospice	66.735	Cost of social care, cost of health care, and cost of charity care, Round et al (2015)

Amgros' vurdering

Amgros har været i kontakt med kliniske eksperter for at få valideret analysens antagelser. De kliniske eksperter mener ikke at patienter, der modtager kemoterapi til den pågældende indikation, vil være indlagt i 96 timer. De mener i stedet at kemobehandlingen vil bestå af en times infusion samt en halv times vurdering af patientens tilstand.

Ansøger har anvendt en omkostning fra et engelsk studie til at estimere omkostninger forbundet med terminalpleje. Amgros finder at der er stor usikkerhed forbundet med denne omkostning, da den baserer sig på et anden

land. Derudover har de patienter, der er inkluderet i analysen, en relativ høj alder, derved vil der være patienter i analysen der ikke dør af kræft, men af andre årsager. Derved vil der være andre omkostninger forbundet med disse patienter, end for det terminale sygdomsforløb, der antages af ansøger. Amgros accepterer ansøgers estimat af terminale omkostninger, grundet den meget begrænsede indflydelse det har på analysens resultat.

Amgros ændre i egen hovedanalyse tidsforbruget ved kemoterapi fra 96 timers indlæggelse til 1,5 timers ambulat besøg med infusion.

Omkostninger til bivirkninger

Bivirkninger af grad 3 og 4 er inkluderet i ansøgers analyse. På baggrund af dette antager ansøger at størstedelen af bivirkningerne vil medføre indlæggelse. De estimerede omkostninger baserer sig på DRG 2017-takster, der er multipliceret med hændelsesrater forbundet med de forskellige behandlingsalternativer inkluderet i analysen. De valgte DRG-takster er vist i Tabel 9.

Omkostningerne til bivirkninger falder i modellens første cyklus, da det argumenteres at bivirkninger oftest vil forekomme tidligt i behandlingen.

Tabel 9: Enhedsomkostninger til estimering af bivirkningsrelaterede omkostninger.

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Træthed	9.786	DRG,2304: DR539A "udmattelse"
Infektion	33.128	DRG, 1813: "Andre infektioner eller parasitære sygdomme"
Infusionsrelateret reaktion	684	DAGS, BG50A: DT809 "Komplikation efter infusion, transfusion eller injektion UNS"
Hypokaliæmi	11.154	Gennemsnit af DAGS, DG30G og DRG 1016: DE876 "Hypokaliæmi"
Stomatitis eller oral mucositis	2.336	DRG, 0336: DK121B "Stomatitis UNS"
Neutropeni	22.186	Gennemsnit af DAGS, BG50A og DRG 1608: DT888N "Neutropegen feber ved cytostatisk behandling"
Anæmi	35.541	Gennemsnit af DRG 1607; DD611: "Aplastisk anæmi forårsaget af lægemiddel" og DRG 1610, DD592: "Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel"
Thrombocytopeni	22.186	Gennemsnit af DAGS, BG50A og DRG 1608: DT888N "Trombocytopeni UNS"
Febril neutropeni	43.688	DRG, 1608: DT888N "Neutropegen feber ved cytostatisk behandling"

Bivirkningsfrekvenserne for cemiplimab (Libtayo) stammer fra Empower fase II studiet, mens bivirkningsfrekvenserne for kemoterapi er fra Vermorken et al. Hvis et af de valgte studier ikke inkluderer en bivirkningsfrekvens, har ansøger valgt at antage at denne er lig 0. Bivirkningsfrekvenser er vist i Tabel 10.

Tabel 10: Bivirkningsfrekvenser anvendt i ansøgers analyse.

Bivirkning	Cemiplimab (Libtayo) [%]	Kemoterapi [%]
Hudinfektion	1,6	0,0
Hypercalcæmi	1,6	0,0
Træthed	2,6	0,0
Hypokaliæmi	1,0	7,1
Stomatitis eller oral mucositis	0,0	8,6
Neutropeni	0,0	32,6
Anæmi	4,2	14,5
Thrombocytopeni	0,0	7,7
Febril neutropeni	0,0	5,2

Amgros' vurdering

Ansøger angiver i indsendte tekniske rapport, at takterne anvendt til estimering af omkostninger ved bivirkninger er fremskrevet fra 2017-niveau til 2019-niveau. Dette er dog ikke tilfældet i analysen.

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men fremskriver takterne til 2019-niveau i egen hovedanalyse.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Ansøger har udført envejsfølsomhedsanalyser hvor alle punktestimater i base-case varieres med +/- 20%.

Udover envejsfølsomhedsanalyser har ansøger udført en række scenarieanalyser. Følgende scenarier er blevet undersøgt:

- Anvende alternative parametriske PFS og OS distributioner for cemiplimab (Libtayo) baseret på laveste DIC, hvor haler ikke overlapper
- Anvende subgruppedata for laCSCC populationen med parametriske distributioner valgt baseret på laveste DIC, hvor haler ikke overlapper
- Anvende subgruppedata for mCSCC populationen med parametriske distributioner valgt baseret på laveste DIC, hvor haler ikke overlapper
- Anvende alternative parametriske PFS og OS distributioner for kemoterapi (cisplatin + 5-FU) baseret på laveste DIC, PFS: Gompertz; OS: Log-normal
- Ændre behandlingsscappen for cemiplimab (Libtayo) til 6 måneder
- Ændre behandlingsscappen for cemiplimab (Libtayo) til 12 måneder
- Ændre behandlingsscappen for cemiplimab (Libtayo) til 24 måneder
- Anvende "forsæt hazardtrenden"
- Anvende "hazard lig kemoterapi (cisplatin + 5-FU)" ved 22 måneder
- Anvende "hazard lig med kemoterapi (cisplatin + 5-FU)" ved 5 år
- Anvende BSC som komparator på baggrund af Sun, 2019 med OS: log-normal

Amgros' vurdering

Amgros vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser, grundet omfanget af ændringer i antagelser mellem ansøgers hovedanalyse og Amgros' hovedanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 11.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP, DKK.

	Cemiplimab (Libtayo)	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	173.057	241.691	-68.634
Bivirkningsomkostninger	2.584	17.024	-14.440
Patientomkostninger	27.089	101.209	-74.121
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at det er mere retvisende at hæve loftet på behandlingens længde fra 22 måneder til 24 måneder på cemiplimab (Libtayo). Amgros ændrer også hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) fra at være lig den for kemoterapi, til at være en fortsættelse af egen hazard trend. Dette baserer Amgros på samtale med udpegede kliniske eksperter. Administrationstiden for kemoterapi ændres fra at være 96 timer til at være 1,5 timer efter samtale med udpegede kliniske eksperter. DRG-taksterne fremskrives fra 2017 til 2019 og lægemiddelspild inkluderes i analysen.

Amgros accepterer ansøgers analyse, men ændrer antagelserne beskrevet ovenfor og opsummeret i afsnit 3.2.

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af følgende punkter:

- Behandlingsloftet for cemiplimab (Libtayo) hæves fra 22 måneder til 24 måneder
- Hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) ændres fra at være lig den for kemoterapi, til at være en fortsættelse af hazard trenden
- Administrationstiden for kemoterapi ændres fra at være 96 timer til at være 1,5 timer
- DRG-taksterne anvendt til at estimere omkostninger til bivirkninger fremskrives fra 2017-niveau til 2019-niveau
- Lægemedelspild inkluderes i analysen

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 12.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi på ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for cemiplimab (Libtayo) ca. 906.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 964.00 DKK per patient.

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med kemoterapi, DKK.

	Cemiplimab (Libtayo)	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	174.322	112.528	61.793
Bivirkningsomkostninger	2.584	17.024	-14.440
Patientomkostninger	28.301	13.977	14.323
Totale omkostninger	████████	████████	████████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at cemiplimab (Libtayo) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Cemiplimab (Libtayo) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Cemiplimab (Libtayo) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger baserer budgetkonsekvensanalysen på estimeret patientantal i Medicinrådets protokol for cemiplimab (Libtayo). Her angives 20-25 nye patienter årligt at være kandidater til behandlingen med cemiplimab (Libtayo).

Tabel 13 viser ansøgers estimat af patienter per år.

Tabel 13: Ansøgers estimat af antal patienter per år.

	Anbefales ikke som standardbehandling					Anbefales som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cemiplimab (Libtayo)	0	0	0	0	0	15	16	17	18	18
Kemoterapi	6	6	6	6	6	0	0	0	0	0
Cisplatin + cetuximab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cetuximab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumab	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Best supportive care	12	12	12	12	12	5	4	3	2	2

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ifølge Medicinrådets vurderingsrapport for cemiplimab (Libtayo) vil der før en eventuel anbefaling af cemiplimab (Libtayo) være 8-10 patienter årligt, der er kandidater til behandling med kemoterapi. Derfor findes ansøgers estimat på 6 patienter lavt, og vil i Amgros' budgetkonsekvensanalyse blive ændret til 9 patienter per år. Yderligere angiver vurderingsrapporten fra Medicinrådet, at ved godkendelse af cemiplimab (Libtayo) som mulig standardbehandling, forventes ca. 20-25 patienter årligt at blive behandlet med lægemidlet, hvilket vil indgå som en antagelse i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

Ansøger har inkluderet pembrolizumab som en behandlingsmulighed i indsendte budgetkonsekvensanalyse. Pembrolizumab er ikke godkendt til den omtalte indikation og ikke en del af de kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol og bliver derfor ekskluderet fra Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, undtaget omkostninger til patienttid og transport.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af cemiplimab (Libtayo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14.

Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Amgros' vurdering

Amgros udarbejdet egen budgetkonsekvensanalyse, hvor de antagelser der ligger til grund for Amgros' hovedanalyse videreføres til budgetkonsekvensanalysen. Samtidig ændres patientantal og kun cemiplimab (Libtayo) og kemoterapi inddrages i analysen, alle andre komparatorer ekskluderes.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Antagelser fra Amgros' hovedanalyse anvendes i analysen
- 9 patienter vil være kandidater til kemoterapi før en eventuel godkendelse
- 2 patienter vil være kandidater til kemoterapi efter en eventuel godkendelse, da immunterapi vil være kontraindiceret til disse patienter
- Kun kemoterapi indgår som komparator i analysen, alle andre komparatorer ekskluderes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af cemiplimab (Libtayo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5, se tabel 15.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 22 mio. i år 5.

Tabel 15: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 50 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med cemiplimab (Libtayo) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cemiplimab (Libtayo).

Budgetkonsekvenserne for ibrugtagning af cemiplimab (Libtayo) er høje, hvilket i høj grad er tilfældet, da komparator (kemoterapi) ikke kan anvendes til lige så mange patienter, som vil være tilfældet for cemiplimab (Libtayo), der angives at have en mildere bivirkningsprofil. På baggrund af dette, vil en højere andel af patienterne modtage en aktiv behandling, og ikke udelukkende "best supportive care".

6 REFERENCER

1. Stratigos A, Claus Garbe CL, Malveyh J, Marmol V del, Pehamberger H, Peris K, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 10];51(13):1989–2007. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3175764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Nørgaard M. Den kliniske database for non-melanom hudkræft håndteret i speciallægepraksis (NMSC-databasen). 2016.
3. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 2018;1–83.
4. 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* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 10];96:34–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665511>
5. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich 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* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2019 Oct 10];29(25):3419–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810686>
6. 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 Dec [cited 2019 Oct 10];77(6):1110-1113.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964539>

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

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].

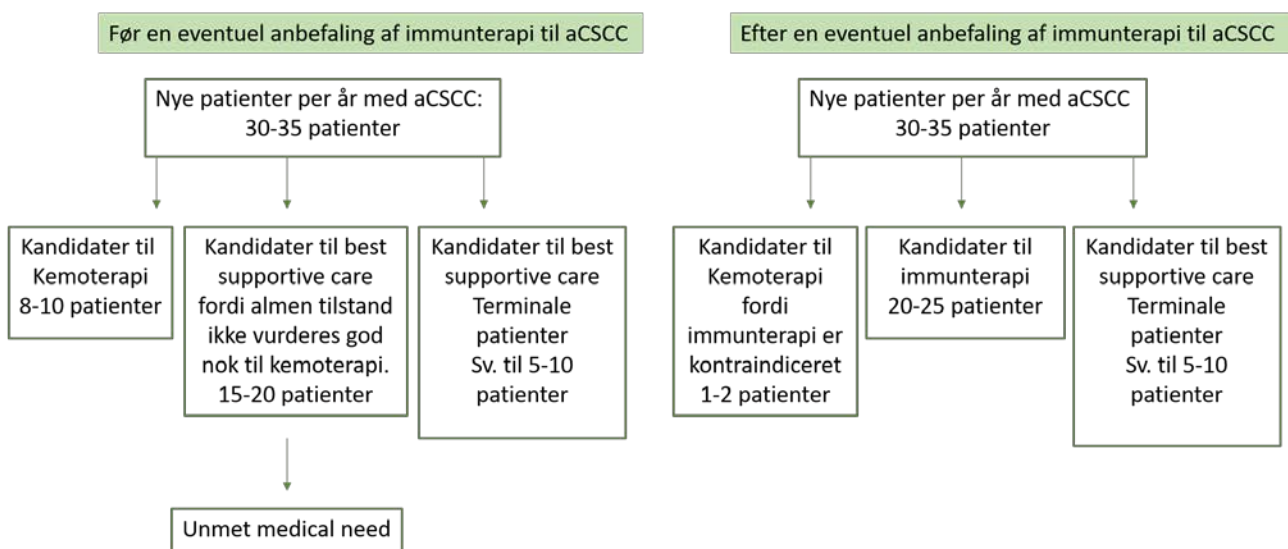
Indikationen for behandling med cemiplimab som monoterapi er til voksne patienter med metastatisk kutant planocellulært karcinom (CSCC) eller lokalt avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. EMA-godkendelsen for cemiplimab er betinget og der kræves opfølgning 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 Medicinerådet. Ansøgningen er valideret af Medicinerådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinerådet 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. Medicinerådet 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] ^a ; [NR] ^b ; [NR] ^c ;	Ikke nået (16,2-NE)	Samlet population: 10,9 (5,3-21,3) Platin: 15,2
	OS rate ved 12 måneder % (95 % CI)		85 % (79,6-90,1) {[81,3 % (68,7-89,2)] ^a ; [93,2 % (84,4-97,1)] ^b ; [76,1 % (56,9-87,6)] ^c }	83,3 % (61,3-93,4)	Ikke beskrevet
	OS rate ved 36 måneder % (95 % CI)		Ikke nået ^{a,b og c}	NR	22 %
	Median PFS måneder (95 % CI)	Vigtig	18,4 (9,1-NE) [18,4 (7,3-NE)] ^a [NR (9,2-NE)] ^b [10,4 (3,6-NE)] ^c	22,0 (5,4-NE)	5,5 (2,3-13,2)
	PFS rate ved 6 måneder % (95 % CI)		66,3 % (58,8-72,7) [66 % (52,0-76,8)] ^a [71,5 % (58,9-80,9)] ^b [59,3 % (45,0-71,0)] ^c	71,8 % (49,7-85,5)	Ikke beskrevet
	PFS rate ved 12 måneder % (95 % CI)		53,4 % (45,1-60,9) [53,1 % (39,1-65,2)] ^a [58,1 % (43,7-70,0)] ^b [44,6 % (26,5-61,3)] ^c	67,3 % (45,0-82,2)	Ikke beskrevet
Respons	Andel af patienter, der har objektivi t respons % (95 % CI)	Vigtig	44,0 % (36,9-51,3) [47,5 % (34,3-60,9)] ^a [43,6 % (32,4-55,3)] ^b [39,3 % (26,5-53,2)] ^c	50,0 % (29,9-70,1)	(44 %)
	Varighed af respons (DoR) måneder (95 % CI)		Ikke opnået (20,7-NE) [NR (20,7-NE)] ^a [NR (NE-NE)] ^b [NR (NE-NE)] ^c	20,3 (NE,NE)	Ikke beskrevet

	DoR \geq 6 måneder % (95 % CI)		75,3 % [93,1 %] ^a [67,6 %] ^b [63,6 %] ^c	84,6 %	Ikke beskrevet
	DoR \geq 12 måneder % (95 % CI)		40,0 % [75,9 %] ^a [35,3 %] ^b [0*] ^c	69,2 %	Ikke beskrevet
Bivirkninger	Andel af patienter som oplever \geq 1 grad 3-4 AE n (%)	Vigtig	96 (43,8%)* [21 (37,5%)]	12 (46,2 %)	Ikke beskrevet
	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger		Narrativ beskrivelse		
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres			
Kvalitet af den samlede evidens		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 ≤ 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	
										Regio nal	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) ^a	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) ^b	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) ^c	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) ^e	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. ≥ 6 måneder og ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 ≥ 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, 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*. 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 udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Formand	Indstillet af
Marco Donia* Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
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 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 (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 medicinraadet@medicinraadet.dk
<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.

Ansøgning for vurdering af Libtayo til behandling af lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom

Indhold

1	Basisinformation.....	4
2	Forkortelser	5
3	Opsummering.....	6
4	Litteratursøgning.....	7
4.1	Relevante studier.....	11
4.2	Karakteristika af inkluderede studier	11
4.2.1	Cemiplimab.....	11
4.2.2	Cisplatin + 13-cis-retinsyre + interferon alfa	15
4.2.3	Cisplatin, 5-fluorouracil og bleomycin.....	16
4.2.4	Cisplatin og doxorubicin	17
4.2.5	Kemoterapi med platin.....	18
5	Kliniske spørgsmål	19
5.1	Præsentation af relevante studier.....	19
5.1.1	Behandlingskarakteristika	19
5.1.2	Patientkarakteristika	21
5.1.3	Rapporterede effektmål	23
5.1.4	Opsummering.....	26
5.2	Resultater per studie	27
5.2.1	EMPOWER-CSCC 1	27
5.2.2	R2810-ONC-1423	30
5.2.3	Shin 2002	32
5.2.4	Sadek 1990	34
5.2.5	Guthrie 1990.....	36
5.2.6	Jarkowski 2016	38
5.3	Sammenlignende analyser	40
5.3.1	Overlevelse (OS)	40
5.3.2	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	41
5.3.3	Andel af patienter der har objektivt respons (ORR).....	42
5.3.4	Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	43
5.3.5	Livskvalitet	44
5.3.6	PD-L1 status.....	44
6	Konklusion	45
7	References	46

8	Appendix.....	47
8.1	Inklusion- og eksklusionskriterier	47
Tabel 1	Kontakt information.....	4
Tabel 2	Oversigt af lægemidlet.....	4
Tabel 3	Resultater for søgning i MedLine (via PubMed) 12.08.2019	7
Tabel 4	Resultater for systematisk søgning i CENTRAL (via Cochrane Library) 12.08.2019	8
Tabel 5	Publikationer vurderet på fuldtekstniveau	10
Tabel 6	Relevante studier inkluderet i vurderingen	11
Tabel 7	Studiekarakteristik af EMPOWER-CSCC 1	11
Tabel 8	Studiekarakteristik af R2810-ONC-1423	14
Tabel 9	Studiekarakteristik af Shin 2002	15
Tabel 10	Studiekarakteristik af Sadek 1990	16
Tabel 11	Studiekarakteristik af Guthrie 1990.....	17
Tabel 12	Studiekarakteristik af Jarkowski 2016	18
Tabel 13	Opsummering af behandlingsinformation for de inkluderede studier	20
Tabel 14	Opsummering af baseline patient karakteristika i inkluderede studier	21
Tabel 15	Opsummering af tumorkarakteristika og tidligere behandling i inkluderede studier.....	22
Tabel 16	Opsummering af rapporterede effektmål per studie	23
Tabel 17	Opsummering af OS og PFS effektmål per studie.....	24
Tabel 18	Opsummering af objektivt respons og responsvarighed i inkluderede studier.	25
Tabel 19	Opsummering af bivirkninger i inkluderede studier.....	25
Tabel 20	Opsummering af livskvalitet data i inkluderede studier.....	26
Tabel 21	Resultater fra EMPOWER-CSCC 1	27
Tabel 22	Resultater fra R2810-ONC-1423	30
Tabel 23	Resultater fra Shin 2002	32
Tabel 24	Resultater fra Sadek 1990.....	34
Tabel 25	Resultater fra Guthrie 1990	36
Tabel 26	Resultater fra Jarkowski 2016.....	38
Tabel 27	Oversigt af overall survival resultater.....	40
Tabel 28	Estimerede antal vundne leveår	Error! Bookmark not defined.
Tabel 29	Oversigt af progressionsfri overlevelse resultater.....	42
Tabel 30	Oversigt af objektivt responsrate resultater	43
Tabel 31	oversigt af uønskede hændelser resultater.....	43

1 Basisinformation

TABEL 1 KONTAKT INFORMATION

Navn	Jesper Kofoed Damm
Titel	Medical Advisor
Ansvarsområde	Medical Affairs
Telefon	+45 23679594
E-mail	Jesper.Damm@sanofi.com
Navn	Birgitte Fyhn
Titel	Head of Market Access
Ansvarsområde	Økonomi og forhandling
Telefon	+45 24886032
E-mail	Birgitte.Fyhn@sanofi.com

TABEL 2 OVERSIGT AF LÆGEMIDLET

Handelsnavn	Libtayo®
Generisk navn	Cemiplimab
Markedsføringsindehaver i Danmark	Regeneron Ireland U.C., Sanofi
ATC-kode	L01XC33
Farmakoterapeutisk gruppe	Monoklonalt antistof
Aktivt stof	Cemiplimab
Lægemedelform	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).
Virkningsmekanisme	Cemiplimab er et fuldt humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, som bindes til programmeret celledød-1 (PD-1) receptoren og blokerer dens interaktion med dens ligander PD-L1 og PD-L2.
Doseringsregime	Den anbefalede dosis cemiplimab er 350 mg hver 3. uge administreret som intravenøs infusion over en periode på 30 minutter. Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Terapeutisk indikation relevant for vurdering (som defineret af det Europæiske Lægemedelagentur, EMA)	LIBTAYO® som 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.
Andre godkendte terapeutiske indikationer	Nej
Vil udlevering være forbeholdt hospitaler?	Ja
Kombinationsterapi og/eller co-medicinering	Nej

Pakning – types, størrelse/antal enheder og koncentrationer	Et hætteglas med 7 ml indeholder 350 mg cemiplimab
Orphan drug betegnelse?	Nej

2 Forkortelser

IgG4	Immunglobulin G4
PD-1	Programmeret celledød-1
CSCC	Kutant planocellulært karcinom
EMA	Europæiske lægemiddelagentur
aCSCC	Avanceret kutant planocellulært karcinom
laCSCC	Lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom
mCSCC	Metastatisk kutant planocellulært karcinom
EPAR	European public assessment report
INF- α	Interferon alfa
5-FU	5-flourouracil
Q2W	Hver anden uge
Q3W	Hver tredje uge
ECOG	Eastern cooperative oncology group
DoR	Varighed af respons (Duration of response)
PFS	Progression-free survival
OS	Overall survival
TTR	Tid til respons
ITT	Intention-to-treat
TEAE	Behandlingsrelaterede utilsigtede hændelser
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
WHO	World Health Organization
irRC	Immun-relaterede respons kriterier
i.v	Intravenøs
SD	Standard deviation
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
CI	Konfidensinterval
STC	Simulated treatment comparison
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
ORR	Objektivt responsrate
RCT	Randomiseret kontrolleret studie
IPD	Individuel patient data
DIC	Deviance information criteria
LYG	Vundne leveår
HR	Hazard ratio

3 Opsummering

Kutane planocellulære karcinomer (CSCC) er den næsthøypigste form for non-melanom hudkræft og udgør ca. 20 % af alle kutane kræftformer. 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. Prognosen for mCSCC patienter med nuværende behandling er en 1-års overlevelseshastighed (OS-rate) på 59-65 % og en 3-års OS-rate på 24-26 %. For laCSCC patienter er prognosen en 1-års OS-rate på 92 % og en 3-års OS-rate på 71 %.

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. Fagudvalget vurderer, 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.

Derfor er det kliniske spørgsmål: Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med cemiplimab til voksne patienter med aCSCC sammenlignet med kemoterapi?

Libtayo® (cemiplimab) blev den 28. juni 2019 godkendt til indikationen: Libtayo® som 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.

OVERLEVELSE (OS):

Cemiplimab har demonstreret en OS-rate ved 12 måneder for aCSCC patienter på 85,7%, hvilket er en signifikant forbedring ift. platinbaserede regimer (66%). Median OS er endnu ikke nået grundet få events (dødsfald) i EMPOWER-CSCC 1- studiet.

PROGRESSIONSFRI OVERLEVELSE (PFS):

Cemiplimab har demonstreret en estimeret median PFS på 18,4 måneder for aCSCC patienter i EMPOWER-CSCC 1 (faktisk median PFS ikke nået, estimeret baseret på Kaplan-Meier kurven(6)) sammenlignet med 9,8 måneder for platinbaserede regimer. Tendensen fra den mediane PFS underbygges yderligere med en PFS-rate ved 12 måneder på 53,4% for cemiplimab sammenlignet med 44% for platinbaseret regimer.

UØNSKEDE HÆNDELSER:

I betragtning af den underliggende sygdom og patientpopulationens alder er bivirkningsprofilen for cemiplimab, ifølge EMA, i overensstemmelse med, hvad der kan forventes af anti-PD-1 behandling.

OBJEKTIVT RESPONSRATE (ORR):

Cemiplimab har demonstreret en ORR på 44% for aCSCC, hvilket er sammenligneligt platinbaserede regimer. Varighed af respons for cemiplimab var ved 6 måneder på 75,3% for aCSCC patienter. Median varighed af respons var ved seneste follow-up endnu ikke nået.

LIVSKVALITET (QOL):

Cemiplimab er forbundet med en reduktion af smertedomænet i livskvalitetsredskabet EORTC QLQ-C30.

Cemiplimab har demonstreret væsentlig og vedvarende tumorreduktion og betydelig længere tid til sygdomsprogression og død end nuværende behandlingstilbud. Cemiplimab har demonstreret god tolerabilitet med en forventelig håndterbar sikkerhedsprofil, som er favorabel sammenlignet med eksisterende kemoregimer. Baseret på tolerabiliteten af cemiplimab og fagudvalgets vurdering jf. protokollen, forventes det at en andel af patienter, som i dag ikke tåler kemoterapi, kan tolerere og tilbydes behandling med cemiplimab (ca. 2/3 af den samlede patientpopulation).

4 Litteratursøgning

En systematisk litteratursøgning blev foretaget for at identificere relevante publikationer til at besvare det kliniske spørgsmål: "Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med cemiplimab til voksne patienter med aCSCC sammenlignet med kemoterapi?"

Baseret på søgestrengen beskrevet i Medicinrådets protokol blev en systematisk litteratursøgning foretaget i databaserne CENTRAL (via Cochrane Library) og Medline (via PubMed) d. 12.08.2019. Resultaterne af søgningerne er illustreret i tabel 3 og 4.

TABEL 3 RESULTATER FOR SØGNING I MEDLINE (VIA PUBMED) 12.08.2019

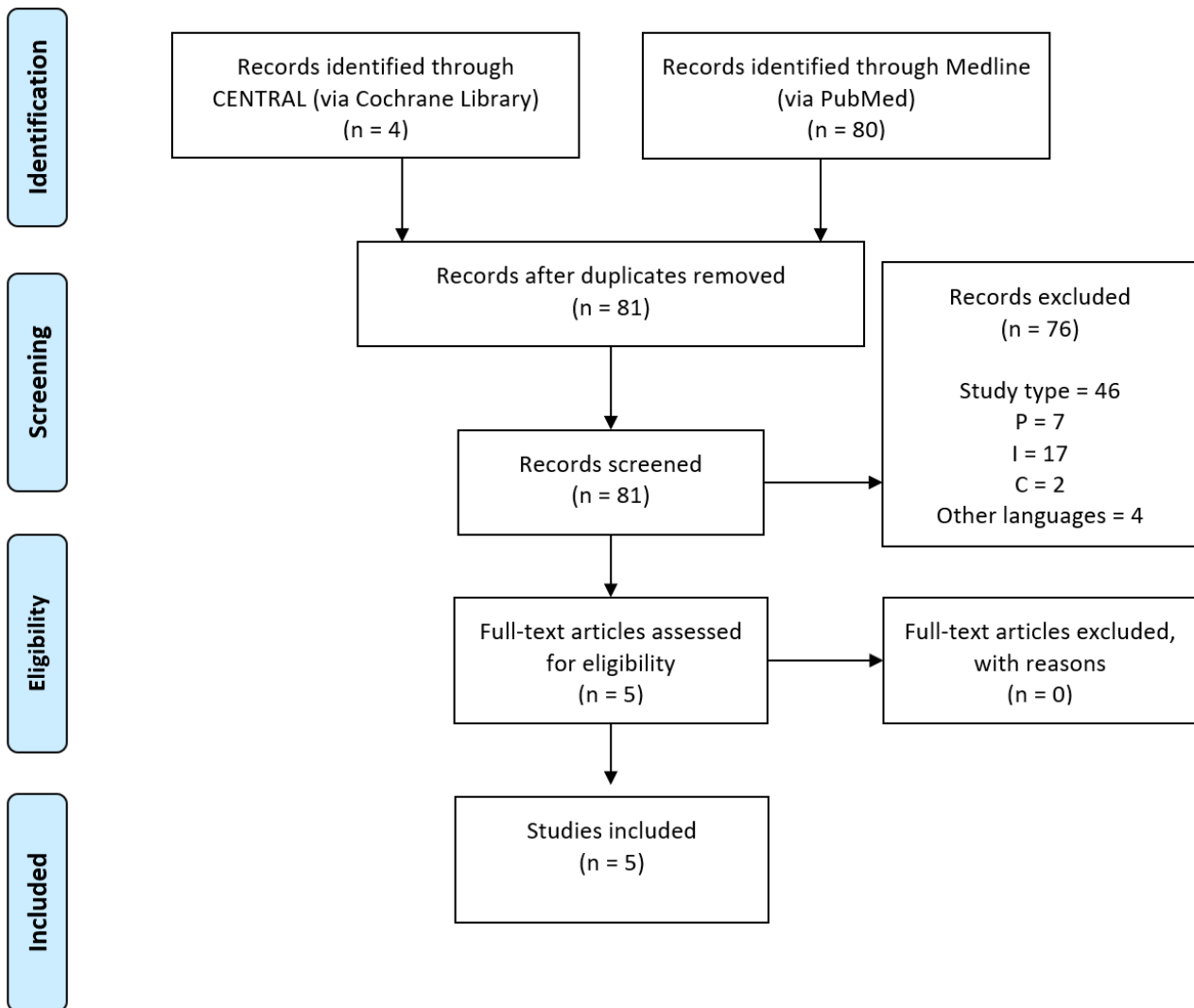
#	Søgetermer	Hits
1	Search (Carcinoma, Squamous Cell[mh] AND Skin Neoplasms[mh])	14176
2	Search (cutaneous squamous cell carcinoma*[tiab] OR squamous cell carcinoma* of the skin[tiab] OR squamous cell carcinoma* of skin[tiab] OR cutaneous squamous cell cancer[tiab] OR skin squamous cell carcinoma*[tiab])	299
3	Search (squamous cell[tiab] AND (skin cancer[tiab] OR skin carcinoma*[tiab]))	3488
4	Search (#1 OR #2 OR #3)	15752
5	Search (advanced[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tw])	866315
6	Search (#4 AND #5)	2856
7	Search (Taxoids[mh] OR Docetaxel[mh] OR Paclitaxel[mh])	35498
8	Search (taxane*[tiab] OR taxoid*[tiab] OR paclitaxel[tiab] OR docetaxel[tiab])	43959
9	Search (Platinum Compounds[mh] OR Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh])	69354
10	Search (platin*[tiab] OR cisplatin[tiab] OR cis-platin[tiab] OR carboplatin[tiab])	114442
11	Search cemiplimab[nm]	3
12	Search (cemiplimab[tiab] OR Libtayo*[tiab] OR REGN2810[tiab])	23
13	Search (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	169716
14	Search (#4 AND #13)	148
15	Search (case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt])	5796898
16	Search (#14 NOT #15)	80

TABEL 4 RESULTATER FOR SYSTEMATISK SØGNING I CENTRAL (VIA COCHRANE LIBRARY) 12.08.2019

#	Søgetermer	Hits
1	[mh "Carcinoma, Squamous Cell"] AND [mh "Skin Neoplasms"]	159
2	"squamous cell skin carcinoma":kw	27
3	"skin carcinoma":kw AND "squamous cell":ti,ab,kw	83
4	((((cutaneous OR skin) near/4 "squamous cell*") near/4 (cancer OR carcinoma* OR neoplasm*)):ti,ab	41
5	{or #1-#4}	265
6	(metastatic OR metastas* OR advanced):ti,ab,kw	77087
7	#5 AND #6	49
8	(taxoids OR docetaxel OR paclitaxel):kw	7411
9	(taxane* OR taxoid* OR paclitaxel OR docetaxel):ti,ab	14326
10	("Platinum Compounds" OR cisplatin OR "Organoplatinum Compounds" OR carboplatin):kw	9566
11	(organoplatinum OR platin* OR cisplatin OR cis-platin OR carboplatin):ti,ab	19695
12	(cemiplimab OR Libtayo* OR "REGN-2810" OR REGN2810 OR "SAR- 439684" OR SAR439684):ti,ab,kw	30
13	{or #8-#12}	30836
14	#7 AND #13	9
15	("conference abstract" OR review):pt	175199
16	NCT*:au	140377
17	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	262585
18	#15 OR #16 OR #17	437855
19	#14 NOT #18	4

Inklusions- og eksklusionskriterierne anvendt i de systematiske søgninger var baseret på PICO, beskrevet i protokollen (se [appendix 8.1](#)).

Den systematiske litteratursøgning identificerede i alt 84 publikationer, hvoraf 80 publikationer blev identificeret via PubMed og fire via Cochrane Central. Tre duplikater blev fjernet, og 81 publikationer blev vurderet relevante til screening på titel- og abstraktniveau. To reviewere screenede uafhængigt publikationerne for inklusion på titel- og abstraktniveau. Screeningen resulterede i eksklusion af 76 publikationer. Fem publikationer blev inkluderet i anden screening på fuldtekstniveau. Alle fem publikationer blev vurderet relevante.

FIGUR 1 LITTERATURSELEKTION ILLUSTRERET VIA ET PRISMADIAGRAM


Følgende fem studier blev vurderet relevante på fuldtekstniveau: Migden 2018(1), Shin 2002(2), Sadek 1990(3), Guthrie(4) 1990 og Jarkowski 2016(5).

TABEL 5 PUBLIKATIONER VURDERET PÅ FULDTEKSTNIVEAU

Forfatter, år	Titel	Studiedesign	Intervention	NCT-nummer	Inklusion /eksklusion	Begrundelse
Migden 2018(1)	PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma	Single-arm fase 1 og 2	Cemiplimab	Fase 1: NCT02383212 Fase 2: NCT02760498	Inkluderet	Inkluderer cemiplimab. Pivotalstudie
Shin 2002(2)	Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer	Single-arm fase 2	Cisplatin + 13-cis-retinsyre + interferon alfa	NA	Inkluderet	Inkluderer cisplatin kombinationsbehandling
Sadek 1990(3)	Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin	Prospektivt observationelt	Cisplatin + 5-fluorouracil + bleomycin	NA	Inkluderet	Inkluderer cisplatin kombinationsbehandling
Guthrie 1990(4)	Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy	Prospektivt observationelt	Cisplatin	NA	Inkluderet	Inkluderer cisplatin baseret regime
Jarkowski 2016(5)	Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature	Retrospektivt observationelt	Platin eller cetuximab eller taxan eller capecitabin	NA	Inkluderet	Inkluderer systemisk terapi, herunder platin i laCSCC og mCSCC

4.1 Relevante studier

De fem publikationer identificeret via den systematiske litteratursøgning rapporterer data for i alt seks studier, og danner, sammen med EMAs European Public Assessment Report (EPAR) for cemiplimab (6), grundlaget for denne ansøgning.

TABEL 6 RELEVANTE STUDIER INKLUDERET I VURDERINGEN

Studie	Studiedesign	Intervention	N	Population	Studiedatoer
Interventionsstudier					
EMPOWER-CSCC 1 (NCT02760498)	Fase 2 non-randomiseret multikohortestudie	Cemiplimab	193	Ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk CSCC	Start dato: april 2016 Forventet slutdato: februar 2020
R2810-ONC-1423 (NCT02383212)	Fase 1 non-randomiseret multikohortestudie	Cemiplimab	26	Ikke-resektabel avanceret eller metastatisk CSCC	Start dato: februar 2015 Forventet slutdato: december 2019
Shin 2002 (NCT ikke oplyst)	Single-arm fase 2 studie	Cisplatin + 13-cis-retinsyre + INF- α	39	Avanceret CSCC	Start dato: 1993 Slutdato: 1999
Prospektive observationelle studier					
Sadek 1990 (NCT ikke oplyst)	Multicenter prospektive caseserier	Cisplatin + 5-FU + bleomycin	14	CSCC lokaliseret på hud eller læbe	Start dato: 1986 Slutdato: 1988
Retrospektive observationelle studier					
Guthrie 1990 (NCT ikke oplyst)	Retrospektivt multicenterstudie	Cisplatin + doxorubicin	28	BCC eller CSCC	Startdato: 1979 Slutdato: 1988
Jarkowski 2016 (NCT ikke oplyst)	Retrospektivt observationelt studie	Systemisk terapi: Platin, capecitabin, cetuximab eller taxan.	25	Ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk CSCC	Startdato: 2001 Slutdato: 2011

BCC, basaltceller carcinom; CSCC, Kutane planocellulære karcinomer; INF- α , interferon alfa; 5-FU, 5-fluorouracil.

4.2 Karakteristika af inkluderede studier

Karakteristika for de seks inkluderede studier præsenteres i tabel 7. Studierne beskrives yderligere i afsnit 5.

4.2.1 Cemiplimab

TABEL 7 STUDIEKARAKTERISTIK AF EMPOWER-CSCC 1

Navn på kliniske forsøg	EMPOWER-CSCC-1 / R2810-ONC-1540
NCT-nummer	NCT02760498
Formål	Det primære formål med studiet var at estimere den kliniske effekt af cemiplimab monoterapi for patienter med mCSCC behandlet Q2W (kohorte 1), laCSCC behandlet Q2W (kohorte 2) eller mCSCC behandlet Q3W (kohorte 3), målt ved ORR ifølge uafhængigt centralt review af hver gruppe.

Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma, Migden et al., NEJM, 2018(1)
Studietype og design	Studie 1540 er et åbent, ikke-randomiseret, globalt fase 2 multicenter registreringsstudie uden kontrolarm med 193 patienter med mCSCC (lymfemetastaser eller fjernmetastaser) eller laCSCC (uegnet til kirurgisk behandling). Studiet inkluderer tre arme: mCSCC med lymfemetastaser eller fjernmetastaser (kohorte 1), laCSCC lokalavanceret (kohorte 2) og mCSCC med lymfemetastaser eller fjernmetastaser (kohorte 3).
Opfølgningstid	<p>Median opfølgningstid for fase 2 studiets samlede ITT population (aCSCC) var 9,4 måneder og nedenfor ses median opfølgningstid for de individuelle kohorte(6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg): 16,5 måneder. • Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg): 9,3 måneder. • Kohorte 3: mCSCC (350 mg): 8,1 måneder.
Population (inklusion- og eksklusionskriterier)	<p>Inklusionskriterier: Avanceret CSCC Mindst 1 mållæsion Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1 Tilstrækkelig knoglemarvsfunktion Tilstrækkelig nyre- og leverfunktion Tidligere eller nyanskaffet tumorprøve Samtykke til biopsier af eksterne, synlige mållæsioner (kun patienter i gruppe 2) Kirurgisk eller radiologisk behandling kontraindiceret</p> <p>Eksklusionskriterier: Igangværende eller tidligere (indenfor 5 år) autoimmun sygdom behandlet med systemisk immunsupprimerende midler Tidligere immunterapi med checkpoint-hæmmere (BRAF eller anti-PD-1/PD-L1) Behandling med andre immunmodulerende midler indenfor 4 uger før første dosis, eller med immunmedierede uønskede hændelser \geq grad 1 toksicitet indenfor 90 dage før første dosis, eller associeret med toksicitet der har medført ophør af behandling Ubehandlede hjernemetastaser, der anses for aktive Immunsupprimerende kortikosteroid doser (>10 mg prednison/dag eller tilsvarende) indenfor 4 uger før første dosis HIV-infektion, eller kronisk/aktiv hepatitis B eller C Pneumonitis inden for de sidste 5 år Tidligere organtransplantation</p>
Intervention	<p>Samlede population af aCSCC patienter administreret med cemiplimab (n=193)(6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: mCSCC med lymfemetastaser eller fjernmetastaser administreret 3 mg/kg hver 2. uge (n = 59) • Kohorte 2: laCSCC lokalavanceret administreret 3 mg/kg hver 2. uge (n = 78) • Kohorte 3: mCSCC med lymfemetastaser eller fjernmetastaser administreret 350 mg cemiplimab hver 3. uge (n = 56)

Baseline karakteristika	<p>Migden et al. 2018 publikationen rapporterer for EMPOWER-CSCC 1 kun baselinedata for kohorte 1 (mCSCC, n=59)(1), men EMAs EPAR præsenterer baselinedata for alle tre kohorter i safety analysen af studiet(6).</p> <table border="1" data-bbox="488 360 1430 770"> <thead> <tr> <th>SAFETY POOL</th> <th>Kohorte 1 (n=59): mCSCC 3 mg/kg Q2W</th> <th>Kohorte 2 (n=55): laCSCC 3 mg/kg Q2W</th> <th>Kohorte 3 (n=23): mCSCC 350 mg Q3W</th> <th>Total (n=137)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Alder</td> </tr> <tr> <td>- Median</td> <td>71,0</td> <td>73,0</td> <td>69,0</td> <td>71,0</td> </tr> <tr> <td>- Range</td> <td>38-93</td> <td>45-96</td> <td>38-87</td> <td>38-96</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Køn</td> </tr> <tr> <td>- Mand</td> <td>54 (91,5%)</td> <td>42 (76,4%)</td> <td>21 (91,3%)</td> <td>117 (85,4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">ECOG Performance Score, n (%)</td> </tr> <tr> <td>- 0</td> <td>23 (39,0%)</td> <td>31 (56,4%)</td> <td>8 (34,8%)</td> <td>62 (45,3%)</td> </tr> <tr> <td>- 1</td> <td>36 (61,0%)</td> <td>24 (43,6%)</td> <td>15 (65,2%)</td> <td>75 (54,7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">M stage, n (%)</td> </tr> <tr> <td>- M0</td> <td>14 (23,7%)</td> <td>55 (100%)</td> <td>5 (21,7%)</td> <td>74 (54,0%)</td> </tr> <tr> <td>- M1</td> <td>45 (76,3)</td> <td>--</td> <td>18 (78,3%)</td> <td>63 (46,0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Tidligere systemisk behandling, n (%)</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>33 (55,9%)</td> <td>12 (21,8%)</td> <td>10 (43,5%)</td> <td>55 (40,1%)</td> </tr> </tbody> </table>	SAFETY POOL	Kohorte 1 (n=59): mCSCC 3 mg/kg Q2W	Kohorte 2 (n=55): laCSCC 3 mg/kg Q2W	Kohorte 3 (n=23): mCSCC 350 mg Q3W	Total (n=137)	Alder					- Median	71,0	73,0	69,0	71,0	- Range	38-93	45-96	38-87	38-96	Køn					- Mand	54 (91,5%)	42 (76,4%)	21 (91,3%)	117 (85,4%)	ECOG Performance Score, n (%)					- 0	23 (39,0%)	31 (56,4%)	8 (34,8%)	62 (45,3%)	- 1	36 (61,0%)	24 (43,6%)	15 (65,2%)	75 (54,7%)	M stage, n (%)					- M0	14 (23,7%)	55 (100%)	5 (21,7%)	74 (54,0%)	- M1	45 (76,3)	--	18 (78,3%)	63 (46,0%)	Tidligere systemisk behandling, n (%)					-	33 (55,9%)	12 (21,8%)	10 (43,5%)	55 (40,1%)
SAFETY POOL	Kohorte 1 (n=59): mCSCC 3 mg/kg Q2W	Kohorte 2 (n=55): laCSCC 3 mg/kg Q2W	Kohorte 3 (n=23): mCSCC 350 mg Q3W	Total (n=137)																																																																			
Alder																																																																							
- Median	71,0	73,0	69,0	71,0																																																																			
- Range	38-93	45-96	38-87	38-96																																																																			
Køn																																																																							
- Mand	54 (91,5%)	42 (76,4%)	21 (91,3%)	117 (85,4%)																																																																			
ECOG Performance Score, n (%)																																																																							
- 0	23 (39,0%)	31 (56,4%)	8 (34,8%)	62 (45,3%)																																																																			
- 1	36 (61,0%)	24 (43,6%)	15 (65,2%)	75 (54,7%)																																																																			
M stage, n (%)																																																																							
- M0	14 (23,7%)	55 (100%)	5 (21,7%)	74 (54,0%)																																																																			
- M1	45 (76,3)	--	18 (78,3%)	63 (46,0%)																																																																			
Tidligere systemisk behandling, n (%)																																																																							
-	33 (55,9%)	12 (21,8%)	10 (43,5%)	55 (40,1%)																																																																			
Primære og sekundære endepunkter	<p>Det primære endepunkt var objektiv responsrate ORR ifølge uafhængigt centralt review af hver gruppe jf. RECIST v 1.1 for gruppe 1 og 3. For gruppe 2 anvendes modificerede WHO kliniske responskriterier.</p> <p>Sekundære endepunkter var varighed af respons (DoR), progressionsfri overlevelse (PFS), overall survival (OS), tid til respons (TTR), livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 og safety.</p>																																																																						
Analysemetoder	<p>Alle effektanalyser blev foretaget på baggrund af "Full analysis set", som inkluderede alle patienter i gruppe 1 (ITT). Alle safetyanalyser blev foretaget på alle patienter som modtog minimum en dosis cemiplimab. Kaplan–Meier metoden blev anvendt til at estimere tid-til-event effektmål. Konfidensintervaller for bedste objektive responsrate blev udregnet med Clopper-Person metoden.</p>																																																																						
Subgruppeanalyser	<p>Subgruppeanalyser af responsrate for patienter med hhv. PD-L1 <1% og ≥1% rapporteres i EMAs EPAR. Data er pooled fra fase 1- og 2 studierne for cemiplimab, og inkluderer 22 patienter i gruppen <1% og 53 patienter i gruppen ≥1%.(6)</p>																																																																						

TABEL 8 STUDIEKARAKTERISTIK AF R2810-ONC-1423

Navn på kliniske forsøg	R2810-ONC-1423
NCT-nummer	NCT02383212
Formål	Studiet var et fase 1 dosisstudie.
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810., Falchook et al., J Immunother Cancer, 2016. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma, Migden et al., NEJM, 2018(1)
Studietype og design	Studiet var et åbent, ikke-randomiseret fase 1 dosiseskaleringsstudie af cemiplimab som monoterapi eller i kombination med andre anti-cancer terapier i patienter med avanceret malign sygdom. Studiet inkluderede 26 patienter, hvoraf 16 havde mCSCC og 10 havde laCSCC. Referencer til og resultater fra dette studie i denne ansøgning er fra den samlede population (aCSCC).
Population (inklusion- and eksklusionskriterier)	Inklusionskriterier: Histologisk eller cytologisk bekræftet diagnose af malignitet med demonstreret progression. Mindst en målbar læsion if. RECIST 1.1 ECOG PS på 0-1 Eksklusionskriterier: Nuværende eller tidligere forekomst af signifikant autoimmun sygdom, som krævede immunsupprimerende behandling. Tidligere anti-PD-1 behandling Tidligere behandling med andre immunmodulerende behandlinger. Ubehandlede CNS-metastaser, som kan anses som aktive.
Intervention	N=26 Cemiplimab 3 mg/kg hver 2. uge.
Baseline karakteristika	Af de 26 patienter i fase 1 studiet havde 31% fjernmetastaser, 31% regionale metastaser og 38% kun lokalavanceret progression. Patienterne var hovedsageligt mænd (80,8%). Medianalderen var 72,5 år og langt den største del af patienterne (81%) var 65 år eller ældre. Patienternes ECOG performance score var 0 (38%) eller 1 (62%). 58% havde tidligere havde modtaget 1 eller flere systemiske anti-cancerbehandlinger for CSCC og 77% var tidligere blevet behandlet med stråleterapi.
Primære og sekundære endepunkter	De primære endepunkter var behandlingsrelaterede utilsigtede hændelser (TEAE), incidens af abnorme laboratoriefund og antallet af patienter med dosisbegrænsende toksicitet. Sekundære endepunkter var responsrate (RECIST 1.1), immun-relaterede responskriterier (irRC), incidens af anti-cemiplimab-antistoffer og antitumor-aktivitet målt ved overall survival.
Analysemetoder	Alle effektanalyser blev foretaget på baggrund af ITT. Alle safety-analyser blev foretaget på alle patienter, som modtog minimum en dosis. Kaplan–Meier-metoden blev anvendt til at estimere tid-til-event effektmål.
Subgruppeanalyser	Ikke relevant

4.2.2 Cisplatin + 13-cis-retinsyre + interferon alfa

TABEL 9 STUDIEKARAKTERISTIK AF SHIN 2002

Navn på kliniske forsøg	Shin et al. 2002(2)
NCT-nummer	NCT-nummer blev ikke rapporteret i publikationen, og det har ikke været muligt at identificere studieoplysningerne i andre databaser.
Formål	Det primære formål med studiet var at undersøge interferon alfa (IFN- α), 13-cis-retinsyre og cisplatin i avanceret SCC.
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer, Shin et al., J Clin Oncol, 2002(2)
Studietype og design	Studiet er et åbent, ikke-randomiseret fase 2 uden kontrolarm med 39 avanceret CSCC-patienter
Opfølgningstid	Median opfølgningstid var 37,9 måneder (range: 3,3 til 80,4)
Population (inklusion- and eksklusionskriterier)	Inklusionskriterier: Avanceret SCC defineret som tumor ≥ 2 cm i diameter med histologisk konfirmation af SCC og en af følgende kriterier: (1) ikke-resektabel tumor; (2) kirurgisk resektion vil resultere i signifikant funktionel eller kosmetisk defekt; (3) dybt invasiv tumor med involvering af muskelvæv, nerve, knogle eller lymfeknuder. Forventet levetid over 12 uger En Zubrod performance status ≤ 2 Tilstrækkelig knoglemarvsfunktion Tilstrækkelig nyre- og leverfunktion
Intervention	N=39 IFN- α (5×10^6 IU/m ² , subkutan injektion tre gange ugentligt) 13-cis-retinsyre (1 mg/kg oralt dagligt) Cisplatin (20 mg/m ² i.v. ugentligt)
Baseline karakteristika	Af de 39 patienter i studiet var 82% mænd. Medianalderen var 64 år (38-77). Størstedelen af læsioner var lokaliseret i nakke og hoved (64%), og størstedelen havde tidligere modtaget kirurgi og stråleterapi (67%). Patienternes ECOG-performance score var 0 (10%), 1 (72%) eller 2 (18%). Ved studiestart havde 12 patienter (31%) lokalavanceret sygdom, 16 (41%) havde regionale metastaser, og 11 (28%) havde fjerne metastaser.
Primære og sekundære endepunkter	Det primære endepunkt var objektiv responsrate ORR. Sekundære endepunkter var overall survival (OS) og safety.
Analysemetoder	Alle effektanalyser blev foretaget på baggrund af ITT. Alle safety-analyser blev foretaget på alle patienter, som modtog minimum en dosis. Kaplan–Meier- metoden blev anvendt til at estimere tid-til-event effektmål.
Subgruppeanalyser	Ikke relevant

4.2.3 Cisplatin, 5-fluorouracil og bleomycin

TABEL 10 STUDIEKARAKTERISTIK AF SADEK 1990

Navn på kliniske forsøg	Sadek 1990(3)
NCT-nummer	NCT-nummer blev ikke rapporteret i publikationen, og det har ikke været muligt at identificere studieoplysningerne i andre databaser.
Formål	Det primære formål med studiet var at undersøge effekten af cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU) og bleomycin i patienter med CSCC.
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin, Sadek et al., Cancer, 1990(3)
Studietype og design	Studiet var et multicenter prospektivt case-series-studie.
Opfølgningstid	Størstedelen af patienter blev fulgt i mindst 8 måneder. Opfølgningstiden rapporteres for hver patient.
Population (inklusion- and eksklusionskriterier)	Inklusionskriterier: CSCC Normale hæmatologiske værdier Normal nyre- og lungefunktion Eksklusionskriterier: Ingen
Intervention	N= 14 Cisplatin (100 mg/m ² i.v.dag 1); cykluslængde: 3-4 uger; max. behandlinglængde: 4 cykler. Bleomycin (15 mg i.v.dag 1, og derefter 16 mg/m ² /dag 2-6); cykluslængde: 3-4 uger; max. behandlinglængde: 4 cykler. 5-FU (650 mg/m ² i.v. dag 1-5); cykluslængde: 3-4 uger; max. behandlinglængde: 4 cykler
Baseline karakteristika	Af de 14 patienter i studiet var 78,6% mænd. Medianalderen var 59 år. Alle læsioner var lokaliseret i nakke og hoved (100%), og størstedelen havde tidligere modtaget kirurgi (53,3%) eller stråleterapi (26,7%). ECOG PS blev ikke rapporteret. Ved studiestart havde 5 patienter (35,7%) lokalavanceret sygdom og 9 (64,3%) havde regionale metastaser.
Primære og sekundære endepunkter	Det primære endepunkt var responsrate jf. WHO.
Analysemetoder	Studiet redegør ikke for anvendte analysemetoder.
Subgruppeanalyser	Ikke relevant

4.2.4 Cisplatin og doxorubicin

TABEL 11 STUDIEKARAKTERISTIK AF GUTHRIE 1990

Navn på kliniske forsøg	Guthrie 1990(4)
NCT-nummer	NCT-nummer blev ikke rapporteret i publikationen, og det har ikke været muligt at identificere studieoplysningerne i andre databaser.
Formål	Det primære formål med studiet var at undersøge effekten af cisplatin og doxorubicin i patienter med basalcelle karcinom eller CSCC.
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy, Guthrie et al., J Clin Oncol, 1990(4)
Studietype og design	Studiet var et retrospektivt multicenterstudie med 28 patienter
Opfølgningstid	Publikationen rapporterer ikke data for opfølgningstid.
Population (inklusion- og eksklusionskriterier)	Inklusionskriterier: CSCC eller basalcellekarcinom Eksklusionskriterier: Studiet rapporterer ikke eksklusionskriterier
Intervention	N=28 Cisplatin (75 mg/m ² i.v. dag 1); cykluslængde: 3 uger; max. behandlingstid: 4 cykler. Doxorubicin (50 mg/m ² i.v. dag 1); cykluslængde: 3 uger; max. behandlingstid: 4 cykler.
Baseline karakteristika	Af de 28 patienter inkluderet i studiet var 12 CSCC-patienter. Af disse var 75% mænd. Medianalderen var 66,5 år (58-78). Størstedelen af læsioner var lokaliseret i nakke og hoved (58%), og størstedelen havde tidligere modtaget kirurgi (83,3%). ECOG PS blev ikke rapporteret. Ved studiestart havde 9 patienter (75%) lokalavanceret sygdom og 3 (25%) havde mCSCC.
Primære og sekundære endepunkter	Det primære endepunkt var responsrate og sikkerhed jf. WHO.
Analysemetoder	Studiet redegør ikke for anvendte analysemetoder.
Subgruppeanalyser	Ikke relevant

4.2.5 Kemoterapi med platin

TABEL 12 STUDIEKARAKTERISTIK AF JARKOWSKI 2016

Navn på kliniske forsøg	Jarkowski 2016(5)
NCT-nummer	NCT-nummer blev ikke rapporteret i publikationen, og det har ikke været muligt at identificere studieoplysningerne i andre databaser.
Formål	Det primære formål med studiet var at evaluere effekt og effektmål for patienter med lokalt avanceret ikke-resektabel CSCC eller mCSCC behandlet med systemisk behandling.
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC) The Roswell Park Experience and a Review of the Literature, Jarkowski et al., Am J Clin Oncol, 2016(5)
Studietype og design	Studiet var et retrospektivt observationelt studie med 25 patienter.
Opfølgningstid	Patienter blev fulgt i 42,8 måneder. Patienter med ukomplette opfølgningsdata blev ekskluderet.
Population (inklusion- and eksklusionskriterier)	Inklusionskriterier: laCSCC eller mCSCC Eksklusionskriterier: Ukomplette opfølgningsdata
Intervention	N=25 Platin, capecitabin, cetuximab eller taxan.
Baseline karakteristika	Af de 25 patienter i studiet var 72% mænd. Gennemsnitsalderen var 66,4 år (SD: 2,8). Størstedelen af læsioner var lokaliseret i nakke og hoved (44%), og cirka en tredjedel havde tidligere modtaget kemoterapi (32%). ECOG PS blev ikke rapporteret. 19 patienter havde (76%) lokalavanceret sygdom og 6 (24%) havde mCSCC.
Primære og sekundære endepunkter	De primære endepunkter var objektiv respons rate ORR, progression-free survival (PFS) og overall survival (OS).
Analysemetoder	Deskriptive resultater blev vurderet med Wilcoxon rank-sum test for ordinal respons og Pearson χ^2 test for kategorisk respons. OS endepunktet blev defineret som tid (måneder) fra kemoterapibehandling til død. Patienter som ikke døde blev censurerede ved datoen for sidste follow-up. PFS blev defineret som tid (måneder) fra kemoterapibehandling til død eller progression. Association mellem potentielle confounders og OS og PFS blev vurderet i univariate og multivariate proportional hazards-modeller. Forskelle i respons- og platinstatus blev vurderet ved log-rank test med tid-til-event-distributioner baseret på Kaplan-Meier metoden. Kaplan-Meier blev ligeledes anvendt til at estimere median tid-til-event og event-free andel 3 år efter kemoterapi. Wald 95% konfidensintervaller blev udregnet for median OS of PFS for hvert stratum.
Subgruppeanalyser	Ikke relevant

5 Kliniske spørgsmål

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

Nuværende standardbehandling af aCSCC er, som nævnt i Medicinrådets protokol, ikke veletableret i Danmark. I Europa findes der på nuværende tidspunkt ingen godkendt systemisk behandling til aCSCC. Systemisk behandling anvendes i nogen grad på trods af, at der ikke er godkendte lægemidler og få kliniske studier til at supportere brugen. I henhold til Medicinrådets protokol for cemiplimab antages kemoterapi at være den eneste tilgængelige systemiske behandling i Danmark. Fagudvalget vurderer, at ca. 20-25 patienter pr. år kandiderer til enten immunterapi eller kemoterapi. Hovedparten af patienter vil dog ikke modtage kemoterapi på grund af den høje toksicitet af de nuværende behandlingstilbud kombineret med patienternes høje alder. Det er fagudvalgets vurdering, at der aktuelt er 8-10 patienter pr. år der får tilbudt systemisk medicinsk antineoplastisk behandling i form af taxan- eller platinbaseret kombinationsbehandling.(7) Protokollen specificerer ikke behandlingsmodaliteten for patienter, som ikke tåler systemisk behandling, men som kandiderer til immunterapi (10-17 patienter).

5.1 Præsentation af relevante studier

Tre af studierne var kliniske forsøg, og de resterende tre var observationelle studier. Ingen af de kliniske forsøg var randomiserede eller kontrollerede. To af de kliniske studier var fase 2-studier og et fase 1-studie. Cemiplimab-studierne (fase 1- og et fase 2-studie) inkluderede flere kohorter. Af de tre observationelle studier var to retrospektive og et prospektivt. Alle studier inkluderede en blanding af laCSCC og mCSCC populationer. For studierne med cemiplimab gælder det, at de præsenteres med samlet aCSCC data efterfulgt af kohorte inddelt data for hhv. mCSCC (3 mg/kg Q2W), laCSCC (3 mg/kg Q2W) og mCSCC (350 mg Q3W).

To studier inkluderede kun patienter med ECOG PS på 0-1. Kun Shin et al. 2002(2) (Cisplatin + retinsyre + INF- α) inkluderede patienter med ECOG PS på 0-2. De resterende studier specificerede ikke inklusionskriterierne for ECOG PS. Kun cemiplimab-studierne EMPOWER-CSCC 1 og R2810-ONC-1423 ekskluderede immunkompromitterede eller immunsupprimerede patienter(1).

5.1.1 Behandlingskarakteristika

Median opfølgningstiden (follow-up) blev rapporteret i tre ud af seks studier, og varierede mellem 8,1 og 42,8 måneder. Opfølgningstiden i Shin 2002(2) (cisplatin + retinsyre + INF- α) og Jarkowski 2016(5) var betydelige længere (henholdsvis 37,9 og 42,8 måneder) end de resterende studier.

Dosering og administrationsfrekvens for kemoterapi med platin blev ikke rapporteret i Jarkowski 2016(5). Patienterne modtog kemoterapi, der blev defineret som minimum én af følgende systemiske behandlinger: platin, cetuximab, taxan, eller capecitabin. Dosis og frekvens blev ikke rapporteret i studiet, men patienterne i studiet er formentlig behandlet med doser og behandlingsfrekvenser tilsvarende doser anvendt i andre CSCC-studier eller kliniske forsøg f.eks.: Cisplatin (100 mg/m² i.v. hver 3. uge), docetaxel (75 mg/m² i.v. hver 3. uge), og cetuximab (250 mg/m² i.v. ugentligt).

TABEL 13 OPSUMMERING AF BEHANDLINGSINFORMATION FOR DE INKLUDEREDE STUDIER

Studie	Behandlings-regime	Median follow-up (måned)	Dosering
EMPOWER-CSCC 1(1,6)	Cemiplimab (aCSCC)*	9,4(6)	Cemiplimab (3 mg/kg i.v. Q2W) max. behandlingsvarighed: 96 uger Cemiplimab (350 mg i.v. Q3W) max. behandlingsvarighed: 54 uger
	Cemiplimab (mCSCC)	16,5(6)	Cemiplimab (3 mg/kg i.v. Q2W) 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(1)	Cemiplimab	--	Cemiplimab, (3 mg/kg i.v. dag 1) cykluslængde: 2 uger; max. behandlingsvarighed: 48 uger
Shin 2002(2)	Cisplatin + retinsyre + INF- α	37,9 (3,3-80,4)	IFN- α ((5x10 ⁶ IU/m ² , subkutan injektion tre gange ugentligt) 13-cis-retinsyre (1 mg/kg oralt dagligt) Cisplatin (20 mg/m ² i.v. ugentligt)
Sadek 1990(3)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin	--	Cisplatin (100 mg/m ² i.v. dag 1); cykluslængde: 3-4 uger; max. behandlingslængde: 4 cykler Bleomycin (15 mg i.v. dag 1, og derefter 16 mg/m ² /dag 2-6); cykluslængde: 3-4 uger; max. behandlingslængde: 4 cykler. 5-FU (650 mg/m ² i.v. dag 1-5); cykluslængde: 3-4 uger; max. behandlingslængde: 4 cykler
Guthrie 1990(4)	Cisplatin + doxorubicin	--	Cisplatin (75 mg/m ² i.v. dag 1); cykluslængde: 3 uger; max. behandlingslængde: 4 cykler Doxorubicin (50 mg/m ² i.v. dag 1); cykluslængde: 3 uger; max. behandlingslængde: 4 cykler
Jarkowski 2016(5)	Kemoterapi	42.8 (11.5 - 62)	Systemiskbehandling inkluderede minimum en af følgende: platin, taxan, cetuximab eller capecitabin. Dosering og frekvens oplyses ikke.

*Median follow-up for alle kohorte samlet set (aCSCC); 5-FU, 5-fluorouracil; INF- α , interferon alfa; i.v. intravenøs.

5.1.2 Patientkarakteristika

Sygdomsstadie (laCSCC og mCSCC) blev rapporteret i alle studier. I Jarkowski 2016 anvendes termerne lokoregionalt og Ikke-resektabel lokalavanceret udkifteligt, og det fremgår ikke tydeligt hvorvidt den metastatiske gruppe inkluderer regional- og fjernmetastaserede patienter, eller om gruppen kun inkluderer patienter med fjernmetastaser.

Alder og køn blev rapporteret i alle studier. Medianalderen var generelt over 60 år med en variation fra 59 til 73 år. Patienterne var hovedsageligt mænd.

Baseline ECOG performance score blev rapporteret i tre ud af seks studier. Ingen af de observationelle studier rapporterede ECOG status.

Baseline patientkarakteristika for de inkluderede studier er opsummeret i tabel 14. For cemiplimab gælder det, at data er præsenteret i EMAs EPAR og stammer fra Safety Pool (n = 137).

TABEL 14 OPSUMMERING AF BASELINE PATIENT KARAKTERISTIKA I INKLUDEREDE STUDIER

Studie	Behandling	N	Medianalder (range)	Mænd n (%)	ECOG performance score				Sygdomsstadie		
					0	1	2	3	laCSCC	mCSCC	
										Regio nal	Fjern nal
EMPOWER-CSCC 1(1,6)	Cemiplimab (aCSCC)*	137	71 (38-96)	117 (85,4)	62 (45,3)	75 (54,7)	0 (0)	0 (0)	--	74 (54,0)	63 (46,0)
	Cemiplimab (mCSCC) ^a	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) ^b	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) ^c	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-ONC-1423(1)	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)
Shin 2002(2)	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39	64 (38-77)	32 (82)	4 (10)	28 (72)	7 (18)	0 (0)	12 (31)	16 (41)	11 (28)
Sadek 1990(3)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin	14	59 (7-80)	11 (78,6)	--				5 (35,7)	9 (64,3)	0 (0)
Guthrie 1990(4)	Cisplatin + doxorubicin	12	66.5 (58-78) ^b	9 (75) ^b	--				9 (75)	3 (25)	
Jarkowski 2016(5)	Kemoterapi	25	66.4 (2,8) ^c	18 (72)	--				19 (76)	6 (24)	

Alle værdier er rapporteret som n (%) medmindre andet er angivet. *Data for alle EMPOWER-CSCC 1 kohorte samlet set; a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W). d) udregnet e) kun gennemsnit (standardafvigelse) var rapporteret. Forkortelser: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Tidligere behandling blev rapporteret i fire af seks studier. Størstedelen af patienterne i både cemiplimab-studierne og de resterende studier havde tidligere modtaget kirurgi. Studierne var dog ikke konsistente ift. tidligere behandling med stråleterapi eller kemoterapi. Andelen af patienter tidligere behandlet med hvilken som helst systemisk cancerterapi var 40,1% for den samlede aCSCC population, og var henholdsvis 55,9%, 21,8% og 43,5% for kohorte 1, 2 og 3. For patienterne i R2810-ONC-1423 studiet havde 48% fået en tidligere hvilken som helst systemisk cancerterapi., hvilket kombineret med fase 2 studiet er en højere andel end i de resterende studier(1,6). Tilsvarende heterogenitet ses for tidligere behandling med stråleterapi.

Distributionen af tumorlokation blev rapporteret i fem ud af seks studier. Tumorlokation blev kategoriseret som hhv. hoved og hals, krop og ekstremiteter. Den prædominante lokation for CSCC-læsioner på tværs af alle 6 studier var hoved og hals. Kun R2810-ONC-1423-studiet rapporterede histologisk tumorgradering(1). Baseline tumorkarakteristika og tidligere behandlinger for de inkluderede studier er opsummeret i

tabel 15. For cemiplimab gælder det, at data er præsenteret i EMAs EPAR og stammer fra Safety Pool (n = 137).

TABEL 15 OPSUMMERING AF TUMORKARAKTERISTIKA OG TIDLIGERE BEHANDLING I INKLUDEREDE STUDIER

Studie	Intervention	N	Tumorlokation ^a			Tidligere behandling		
			HH	Krop	Ekstremitet	Kirurgi	RT	KT
EMPOWER-CSCC 1(1,6)	Cemiplimab (aCSCC)^{a,b,c}	137	--	126 (92,0)	98 (71,5)	55 (40,1)		
	Cemiplimab (mCSCC) ^a	59	38 (64,4)	9 (15,3)	12 (20,3)	58 (98,3)	50 (84,7)	33 (55,9)
	Cemiplimab (laCSCC) ^b	55		--		49 (89,1)	33 (60,0)	12 (21,8)
	Cemiplimab (mCSCC, fixed) ^c	23		--		19 (82,6)	15 (65,2)	10 (43,5)
R2810-ONC-1423(1)	Cemiplimab	26	19 (73)	2 (7,7)	5 (19,2)	24 (92,3)	21 (80,8)	15 (57,7)
Shin 2002(2)	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39	25 (64)	5 (13)	9 (23)	36 (93)	0 (0)	1 (3)
Sadek 1990(3)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin	14	14 (100)	0 (0)	0 (0)	8 (53,3)	4 (26,7)	1 (6,7)
Guthrie 1990(4)	Cisplatin + doxorubicin	12	7 (58,3)	--	3 (25)	10 (83,3)	4 (33,3)	--
Jarkowski 2016(5)	Kemoterapi	25	11 (44)	7 (28)	3 (12)	--	--	8 (32)

Alle værdier er rapporteret som n (%) mindre andet er angivet. INF- α : interferon alfa; KT, kemoterapi; HH, hoved og hals; RT, stråleterapi. a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W).

5.1.3 Rapporterede effektmål

I det følgende afsnit gennemgås rapporterede effektmål for de inkluderede studier. En oversigt over de rapporterede effektmål per studier kan findes i tabel 16.

TABEL 16 OPSUMMERING AF RAPPORTEREDE EFFEKTMÅL PER STUDIE

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5- FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Median OS	Ja ^{a,b,c}	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja
OS rate ved 12 måneder	Ja ^{a,b,c}	Ja	Ja	Nej	Nej	Delvist (KM- kurve rapporteret for platin)
OS rate ved 36 måneder	Nej ^{a,b,c}	Nej	Ja (60 mdr.)	Nej	Nej	Ja
Median PFS	Ja ^{a,b,c}	Ja	Nej	Nej	Nej	Ja
PFS rate ved 6 måneder	Ja ^{a,b,c}	Ja	Nej	Nej	Nej	Delvist (KM- kurve rapporteret for platin)
PFS rate ved 12 måneder	Ja ^{a,b,c}	Ja	Nej	Nej	Nej	Delvist (KM- kurve rapporteret for platin)
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	Ja ^a	Ja	Nej	Delvist	Nej	Nej
Gennemgang af bivirkningsprofil	Ja ^a	Ja		Ja	Ja	Nej
Livskvalitet	Ja ^{*a,b,c}	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Andel af patienter, der har objektivt respons	Ja ^{a,b,c}	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Varighed af respons (DoR)	Ja ^{a,b,c}	Ja	Ja	Nej	Ja	Nej

*EMAs EPAR rapporterer begrænset data livskvalitet for EMPOWER-CSCC 1 studiet; a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W).

Effektmål for overlevelse

Median OS og PFS blev rapporteret i hhv. fire ud af seks og tre ud af seks studier. Median OS varierede fra 10,9 måneder (for den samlede kemoterapigruppe i Jarkowski 2016(5)) til 14,6 måneder (cisplatin + retinsyre + INF- α i Shin 2002(2)). Median OS var ikke nået for cemiplimab i fase 1 studiet 1423 og EMPOWER-CSCC 1, hverken i den samlede population eller subgrupper, efter 16 måneders opfølgning(6). Median PFS varierede fra 5,5 måneder (for den samlede kemoterapi gruppe i Jarkowski 2016(5)) til 22,0 måneder (cemiplimab i 1423-studiet). Median PFS for cemiplimab i EMPOWER-CSCC 1 estimeres i EMAs EPAR for den totale population ud fra Kaplan-Meier kurven til 18,4 (Kohorte 1 (mCSCC): 18,4; Kohorte 2 (laCSCC): NR; Kohorte 3 (mCSCC): 10,4)(6). Faktisk median PFS er endnu ikke nået i EMPOWER-CSCC 1. OS rater ved 12 og 36 måneder blev rapporteret i hhv. 3/6 og 1/6 studier. OS raten ved 12 måneder varierede fra 58% for cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002(2)) til 85% for den samlede cemiplimab behandlede

aCSCC population i EMPOWER-CSCC 1 (Kohorte 1 (mCSCC): 81,3%; Kohorte 2 (laCSCC): 93,2%; Kohorte 3 (mCSCC): 76,1%)(6). OS raten ved 36 måneder blev kun rapporteret i Jarkowski 2016 (22% for den samlede kemoterapi gruppe)(5), dog rapporterede Shin 2002(2) en OS rate på 21% ved 60 måneder for cisplatin + retinsyre + INF- α . PFS rater ved 6 og 12 måneder blev kun rapporteret i cemiplimab studierne.

TABEL 17 OPSUMMERING AF OS OG PFS EFFEKTMÅL PER STUDIE

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Median OS måneder (95% CI)	NR {{[NR] ^a ; [NR] ^b ; [NR] ^c };	NR (16,2-NE)	14,6 (9,2-32,2)	Nej	Nej	Samlet population: 10,9 (5,3-21,3) Platin: 15,2
OS rate ved 12 måneder % (95% CI)	85% (79,6-90,1) {{[81,3% (68,7-89,2)] ^a ; [93,2% (84,4-97,1)] ^b ; [76,1% (56,9-87,6)] ^c };	83,3% (61,3-93,4)	58% (61,3-93,4)	Nej	Nej	Nej
OS rate ved 36 måneder % (95% CI)	Nej ^{a,b,c}	NR	60 måneder: 21%	Nej	Nej	22%
Median PFS måneder (95% CI)	18,4 (9,1-NE) {{[18,4 (7,3-NE)] ^a ; [NR (9,2-NE)] ^b ; [10,4 (3,6-NE)] ^c };	22,0 (5,4-NE)	Nej	Nej	Nej	5,5 (2,3-13,2)
PFS rate ved 6 måneder % (95% CI)	66,3% (58,8-72,7) {{[66% (52,0-76,8)] ^a ; [71,5% (58,9-80,9)] ^b ; [59,3% (45,0-71,0)] ^c };	71,8% (49,7-85,5)	Nej	Nej	Nej	Nej
PFS rate ved 12 måneder % (95% CI)	53,4% (45,1-60,9) {{[53,1% (39,1-65,2)] ^a ; [58,1% (43,7-70,0)] ^b ; [44,6% (26,5-61,3)] ^c };	67,3% (45,0-82,2)	Nej	Nej	Nej	Nej

NE: not estimated; NR: not reached; * Faktisk median PFS ikke nået, estimeret er baseret på Kaplan-Meier kurven for PFS; a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W).

Effektmål for respons

Andelen af patienter, der havde objektivt respons blev rapporteret i alle inkluderede studier, og varierede fra 34% for behandling med cisplatin + retinsyre + INF- α i Shin 2002(2) til 84,6% for behandling med cisplatin, 5-FU og bleomycin i Sadek 1990(3). Jarkowski 2016(5) rapporterede ORR-data for både den samlede kemoterapigruppe og for hver gruppe, der som minimum havde modtaget enten platin (56,6%), cetuximab (58,0%), taxan (47,0%) eller capecitabin (0%).

Varighed af respons (DoR) blev rapporteret i 4 ud af 6 studier. Median DoR varierede fra 5 måneder for behandling med cisplatin + doxorubicin i Guthrie 1990(4) til 35,4 måneder for behandling med cisplatin + retinsyre + INF- α i Shin 2002(2). Estimeret median DoR var 20,3 i cemiplimab 1423-studiet og ikke nået i EMPOWER-CSCC 1-studiet(6). Efter 12 måneder havde 69,2% af patienter, som havde opnået respons, stadig respons i 1423-studiet(6). For den samlede aCSCC population i EMPOWER-CSCC 1-studiet var dette tal 40%, og henholdsvis 75,9% og 35,3% for kohorte 1 og 2. Ingen patienter havde opnået behandling i 12 måneder i kohorte 3, hvorfor raten ikke kan beskrives.

TABEL 18 OPSUMMERING AF OBJEKTIVT RESPONS OG RESPONSVARIGHED I INKLUDEREDE STUDIER

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Andel af patienter, der har objektivt respons (95% CI)	44,0% (36,9-51,3) {{[47,5% (34,3-60,9)] ^a }; [43,6% (32,4-55,3)] ^b }; [39,3% (26,5-53,2)] ^c }}	50,0% (29,9-70,1)	12 (34,0%)	11 (84,6%)	9 (75%)	11 (44%)
Varighed af respons (DoR) måneder (95% CI)	NR (20,7-NE) {{[NR (20,7-NE)] ^a }; [NR (NE-NE)] ^b }; [NR (NE-NE)] ^c }}	20,3 (NE,NE)	35,4 (9,0-NR)	--	5 (3-12)	--
DoR ved 6 måneder (95% CI)	75,3% {{[93,1%] ^a }; [67,6%] ^b }; [63,6%] ^c }}	84,6%	--	--	--	--
DoR ved 12 måneder (95% CI)	40,0% {{[75,9%] ^a }; [35,3%] ^b }; [0*] ^c }}	69,2%	--	--	--	--

*Ingen patienter har været i behandling i 12 måneder endnu, hvorfor DoR ved 12 måneder ikke er nået. NE: ikke estimeret; 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).

Uønskede hændelser

Andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 rapporteres kun for cemiplimab (43,8% for alle CSCC patienter total administreret cemiplimab)(6). Shin 2002(2) og Sadek 1990(3) rapportere begge det samlede antal uønskede hændelser, men ikke andelen af patienter, som oplevede en eller flere hændelser. Alle studier rapporterer de mest forekommende uønskede hændelser, bortset fra Jarkowski 2016 der ikke inkluderede bivirkninger(5).

TABEL 19 OPSUMMERING AF BIVIRKNINGER I INKLUDEREDE STUDIER

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5- FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE n (%)	96 (43,8%)* [21 (37,5%)] ^c	12 (46,2%)	Delvist** (52 grad 3-4 events i 35 patienter)	Delvist** (9 grad 3-4 events i 14 patienter)	Nej	Nej
Gennemgang af bivirkningsprofil	Ja^a	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej

*Baseret på data fra EMA's EPAR for alle CSCC patienter administreret cemiplimab (n=219); **rapporterede det samlede antal grad 3-4 uønskede hændelser, men ikke andelen af patienter der oplever en eller flere hændelser; c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W).

Helbredsrelateret livskvalitet

Kun EMPOWER-CSCC 1 studiet inkluderer livskvalitetsdata, målt med spørgeskemaet EORTC QLQ-C30. Data er udelukkende publiceret i EMAs EPAR.(6)

TABEL 20 OPSUMMERING AF LIVSKVALITET DATA I INKLUDEREDE STUDIER

Effekt mål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5- FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Helbredsrelateret livskvalitet	Delvist	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej

5.1.4 Opsummering

Avanceret CSCC er en sjælden sygdom, hvilket gør det til en udfordring at udføre studier med mange patienter. Dette kan forklare, hvorfor ingen store kliniske forsøg kan identificeres i litteraturen, og at nuværende behandling af CSCC-patienter ikke er underbygget af robust evidens.

Evidensbasen består af i alt 6 studier publiceret i 5 publikationer. Ingen af studierne er randomiserede eller kontrollerede studier, og halvdelen er observationelle. Ikke-kontrollerede og ikke-randomiserede studier er forbundet med risici for kendte og ukendte confounders, som potentielt kan påvirke den sande effektstørrelse af effektmålene. Retrospektive studiedesign er forbundet med velkendte udfordringer, såsom manglede data i patientjournaler, og risiko for selektionsbias som kan påvirke kvaliteten af studiet.

Udover heterogeniteten i studiedesign på tværs af studierne ses også heterogenitet imellem studierne fordelingen af laCSCC- og mCSCC-populationer. Patientkarakteristika som ECOG PS og tidligere behandling, varierer ligeledes på tværs af studierne.

Protokollens brede specificering af komparator, som værende kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling) medfører inklusion af interventioner, som antages at have begrænset relevans og anvendelse i behandling af laCSCC og mCSCC i nuværende klinisk praksis.

5.2 Resultater per studie

5.2.1 EMPOWER-CSCC 1

Resultaterne for EMPOWER-CSCC 1 er præsenteret i tabel 21, og tager hovedsagligt udgangspunkt i EMA's EPAR for cemiplimab for at sikre længst mulig opfølgningstid, som specificeret i protokollen.

TABEL 21 RESULTATER FRA EMPOWER-CSCC 1

Trial navn:	R2810-ONC-1540 / EMPOWER-CSCC 1(1,6)			
NCT-nummer:	NCT02760498			
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Beskrivelse af anvendte metode(r)
Median OS	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	NR {NR ^a ; NR ^b ; NR ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
OS rate ved 12 måneder	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	85,7% (79,6-90,1) {[81,3% (68,7-89,2)] ^a ; [93,2% (84,4-97,1)] ^b ; [76,1% (56,9-87,6)] ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
OS rate ved 36 måneder	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	NR {NR ^a ; NR ^b ; NR ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
Median PFS	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	18,4* (9,1-NE) {[18,4* (7,3-NE)] ^a ; [NR* (9,2-NE)] ^b ; [10,4* (3,6-NE)] ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6) * Faktisk median PFS ikke nået, estimatet er baseret på Kaplan-Meier kurven for PFS.
PFS rate ved 6 måneder	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	66,3% (58,8-72,7) {[66% (52,0-76,8)] ^a ; [71,5% (58,9-80,9)] ^b ; [59,3% (45,0-71,0)] ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
PFS rate ved 12 måneder	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	53,4% (45,1-60,9) {[53,1% (39,1-65,2)] ^a ; [58,1% (43,7-70,0)] ^b ; [44,6% (26,5-61,3)] ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)

Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	Cemiplimab	219*	96 (43,8%)*	Uønskede hændelser blev kodet jf. Preferred Terms of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 20.0. Alvorligheden blev graderet jf. CTCAE version 4.03.(6) *Baseret på safety pool data fra EMAs EPAR for alle CSCC patienter administreret cemiplimab (n=219)
Livskvalitet	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}		Livskvalitet blev vurderet via EORTC QLQ-C30. Ændringer i gennemsnitlige værdier indikerede generelt ikke konsistente ændringer i livskvalitet, med undtagelse for smerte. Migden 2018(1) rapporterer ikke data for QoL, men baseret på visuel inspektion af grafen for smertedomænet i EMAs EPAR, kan en ændring i gennemsnitsværdi aflæses på alle tre kohorter(6): Reduktion i smertedomænet på EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Reduktion på 20 (28 ved baseline til 8 ved 20 måneder), • Kohorte 2: Reduktion på 15 (26 ved baseline til 11 ved 20 måneder), • Kohorte 3: Reduktion på 26 (37 ved baseline til 10 ved 11 måneder).
Andel af patienter, der har objektivt respons	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	44,0% (36,9-51,3) {{49,2% (35,9-62,5)} ^a ; [43,6% (32,4-55,3)] ^b ; [39,6% (26,5-53,2)] ^c }	Objektivt respons rate var baseret på centraliseret evaluering ved hvert tidspunkt for response vurdering (RECIST 1.1) for gruppe 1 og 3. For gruppe 2 anvendes modificerede WHO kliniske responskriterier.(6)
Median varighed af respons (DoR), Måneder (95% CI)	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	NR (20,7-NE) {{NR (20,7-NE)} ^a ; [NR (NE-NE)] ^b ; [NR (NE-NE)] ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelseshraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
DoR ved 6 måneder, % (95% CI)	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	75,3% {{93,1%} ^a ; [67,6] ^b ; [63,6] ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelseshraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
DoR ved 12 måneder, % (95% CI)	Cemiplimab	193 ^{a,b,c}	40% {{75,9%} ^a ; [35,5%] ^b ; [0]* ^c }	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelseshraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6) * Ingen patienter fra kohorte 3 har endnu haft follow-up på 12 måneder.

NE: not estimated, NR: not reached; DoR: duration of response; a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W).

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Sikkerheden og tolerabiliteten af cemiplimab er blevet evalueret i 519 patienter med avanceret solide tumorer, inklusiv 219 avanceret CSCC patienter, som modtog cemiplimab monoterapibehandling i to kliniske studier (EMPOWER-CSCC 1 og R2810-ONC-1423). Jævnfør EMA's EPAR er safety data for cemiplimab studierne pooled i flere 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), og safety pool 2 består af 219 CSCC-patienter og 78 non-CSCC patienter, som alle modtog cemiplimab monoterapibehandling. Af de 297 patienter modtog 56 patienter cemiplimab 350 mg hver 3. uge.(6)

I den poolede safety population oplevede næsten alle monoterapipatienter (98%) mindst én uønsket hændelse, og 43,8% var grad 3-4. De mest forekomne uønskede hændelser i safety pool 1 var diarré (22,8%), kvalme (20,1%), forstoppelse (12,3%), udmattelse (31,5%), udslæt (14,2%), hudkløe (18,3%), makulopapuløst udslæt (10%), ledsmerter (11,4%), nedsat appetit (9,6%), hoste (14,2%), anæmi (11,0%) og hypothyroidisme (10,1%). De mest forekomne uønskede hændelser for de 56 CSCC patienter, som modtog cemiplimab 350 mg, var diarré (14,3%), kvalme (16,1%), forstoppelse (10,7%), udmattelse (26,8%), udslæt (16,1%), hudkløe (10,7%), makulopapuløst udslæt (8,9%), ledsmerter (8,9%), nedsat appetit (7,1%), hoste (7,1%), anæmi (10,7%) og hypothyroidisme (10,7%).(6)

Uønskede hændelser af speciel interesse ved behandling med PD-1 hæmmere er immunrelaterede uønskede hændelser. Immunrelaterede uønskede hændelser uanset sværhedsgrad forekom 49,6% af patienterne i safety pool 2, hvoraf kun 8,2% var grad ≥ 3 . De hyppigste forekomne immunrelaterede uønskede hændelser i safety pool 2 var immunrelaterede hudreaktioner (1,4%), immun-relateret colitis (0,5%), immune-relateret hepatitis (1,8%), immun-relateret pneumonitis (1,8%), ledsmerter (0,5%), autoimmun myocarditis (0,5%), encephalitis (0,5%), hypophysitis (0,5%) og meningitis (0,5%).

Endokrinopater blev observeret i en mindre antal patienter, hvoraf hændelserne betegnes i EMAs EPAR som håndterbare og frekvensen som forventelig for denne form for immunterapi(6). Hændelser med hyperthyroidisme var sjældne, og ingen af tilfældene krævede højdosis steroidbehandling. Varigheden af disse hændelser var lange, og kun en tredjedel af tilfældene var afklaret ved data cut-off, hvilket indikerer, at hændelserne er klinisk håndterbare og af mindre alvorlighed. Hypothyroidisme forekom oftere, som kan forventes ved PD-1 hæmmere, og kunne håndteres uden højdosis steroidbehandling. Hypophysitis forekom i én patient, hvilket krævede højdosis steroidbehandling.(6)

I betragtning af den underliggende sygdom og patientpopulationens alder, er bivirkningsprofilen for cemiplimab, ifølge EMA, overensstemmende med, hvad der kan forventes af anti-PD-1 behandling.(6)

5.2.2 R2810-ONC-1423

Resultaterne for fase 1-studiet R2810-ONC-1423 præsenteret i tabel 22, og tager hovedsagligt udgangspunkt i EMAs EPAR for cemiplimab for at sikre længst mulig opfølgningstid, som specificeret i protokollen. Alle resultater er for den samlede aCSCC population (mCSCC + laCSCC).

TABEL 22 RESULTATER FRA R2810-ONC-1423

Trial navn:	R2810-ONC-1423(1,6)			
NCT-nummer:	NCT02383212			
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Beskrivelse af anvendte metode(r)
Median OS	Cemiplimab	26	NR (95% CI: 16,2-NE)	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
OS rate ved 12 måneder	Cemiplimab	26	83,3% (95% CI: 61,3-93,4)	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
OS rate ved 36 måneder	Cemiplimab	26	NR	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
Median PFS	Cemiplimab	26	22,0 (95% CI: 5,4-NE)	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
PFS rate ved 6 måneder	Cemiplimab	26	71,8% (95% CI: 49,7-85,5)	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
PFS rate ved 12 måneder	Cemiplimab	26	67,3% (95% CI: 45,0-82,2)	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	Cemiplimab	219*	96 (43,8%)	Uønskede hændelser blev kodet jf. Preferred Terms of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 20.0. Alvorligheden blev graderet jf. CTCAE version 4.03.(6) *Baseret på safety pool data fra EMAs EPAR for alle CSCC patienter administreret cemiplimab (n=219)

Livskvalitet	Cemiplimab	26		1423 studiet inkluderede ikke livskvalitet.
Andel af patienter, der har objektivt respons	Cemiplimab	26	13 (50,0%) (95% CI: 29,9-70,1)	Objektivt respons rate var baseret på centraliseret evaluering ved hvert tidspunkt for vurdering af respons (RECIST 1.1).(6)
Median varighed af respons (DoR), Måneder (95% CI)	Cemiplimab	13	20,3 (NE,NE)	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelseshraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
DoR ved 6 måneder, % (95% CI)	Cemiplimab	13	84,6%	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelseshraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)
DoR ved 12 måneder, % (95% CI)	Cemiplimab	13	69,2%	Tid-til-event (OS, PFS og DoR), overlevelseshraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.(6)

NE: not estimated, NR: not reached

Bivirkningsprofilen for R2810-ONC-1423 er inkluderet i gennemgangen for EMPOWER-CSCC 1 studiet.

5.2.3 Shin 2002

Resultaterne for fase 2 studiet rapporteret i Shin 2002(2) er præsenteret i tabel 23.

TABEL 23 RESULTATER FRA SHIN 2002

Trial navn:	Ikke tilgængeligt			
NCT-nummer:	Ikke tilgængeligt			
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Beskrivelse af anvendte metode(r)
Median OS	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39	14,6 (95% CI: 9,2-32,2)	Tid-til-event (OS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.
OS rate ved 12 måneder	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39	58% (95% CI: 61,3-93,4)	Tid-til-event (OS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.
OS rate ved 36 måneder	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39	60 måneder: 21%	Tid-til-event (OS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.
Median PFS	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39		Data ikke rapporteret
PFS rate ved 6 måneder	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39		Data ikke rapporteret
PFS rate ved 12 måneder	Cisplatin + retinsyre + INF- α	39		Data ikke rapporteret
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	Cisplatin + retinsyre + INF- α	26		Data ikke rapporteret. I alt forekom 52 grad 3-4 bivirkninger i 35 evaluerbare patienter, men data for andelen af patienter som oplever en eller flere uønskede hændelser rapporteres ikke i publikationen.
Livskvalitet	Cisplatin + retinsyre + INF- α			Studiet inkluderede ikke livskvalitet.

Andel af patienter, der har objektivt respons	Cisplatin + retinsyre + INF- α	35	12 (34,0%)	Objektivt respons rate var baseret på WHO's responskriterier.
Varighed af respons (DoR)	Cisplatin + retinsyre + INF- α	12	Median: 35,4 (9,0-NR)	Tid-til-event (OS og DoR), overlevelsesraten ved fastsatte tidspunkter og 95% konfidensintervaller blev estimeret med Kaplan-Meier metoden.

NR: not reached

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Data for toksicitet og uønsket hændelser er generelt sparsomt beskrevet i Shin 2002(2), og studiet opgør ikke andelen af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 uønskede hændelser. Safety populationen inkluderede 26 patienter, som blev evalueret ugentligt for hæmatologisk toksicitet og hver 4. uge for non-hæmatologisk toksicitet. Non-hæmatologiske uønskede hændelser inkluderede generelt mild til moderat udmattelse, influenzalignende symptomer, hypertriglyceridæmi, kvalme, perifer neuropati.

Neuropati grad 3-4 forekom i 13 patienter, størstedelen af patienter kom sig efter 3-4 uger uden G-CSF behandling, bortset fra to patienter der krævede G-CSF behandling. Trombocytopeni og anæmi forekom hyppigt, og fem patienter krævede transfusioner. To patienter oplevede neutropen feber, som blev behandlet med antibiotika. Efter to behandlingscykler havde fire patienter vedvarende trombocytopeni, hvilket krævede at en uges dosis af cisplatin blev udeladt.

5.2.4 Sadek 1990

Resultater rapporteret i Sadek 1990(3) er præsenteret i tabel 24.

TABEL 24 RESULTATER FRA SADEK 1990

Trial navn:	Ikke tilgængeligt			
NCT nummer:	Ikke tilgængeligt			
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Beskrivelse af anvendte metode(r)
Median OS	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret
OS rate ved 12 måneder	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret
OS rate ved 36 måneder	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret
Median PFS	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret
PFS rate ved 6 måneder	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret
PFS rate ved 12 måneder	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret. I alt forekom 9 grad 3-4 bivirkninger i 14 evaluerbare patienter, men data for andelen af patienter som oplever en eller flere uønskede hændelser rapporteres ikke i publikationen.
Livskvalitet	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Studiet inkluderede ikke livskvalitet.

Andel af patienter, der har objektivt respons	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	13	11 (84,6%)	Objektivt respons rate var baseret på WHO's responskriterier.
Varighed af respons (DoR)	Cisplatin, 5-FU og bleomycin	14		Data ikke rapporteret

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Data for toksicitet og uønskede hændelser er generelt sparsomt beskrevet i Sadek 1990(3), og studiet opgør ikke andelen af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 uønskede hændelser. Observerede uønskede hændelser var fire hæmatologiske hændelser af grad 3-4 og fem gastrointestinale hændelser af grad 3-4(3).

5.2.5 Guthrie 1990

Resultater rapporteret i Guthrie 1990(4) er præsenteret i tabel 25.

TABEL 25 RESULTATER FRA GUTHRIE 1990

Trial navn:	Ikke tilgængeligt			
NCT nummer:	Ikke tilgængeligt			
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Beskrivelse af anvendte metode(r)
Median OS	Cisplatin + doxorubicin	12		Data ikke rapporteret
OS rate ved 12 måneder	Cisplatin + doxorubicin	12		Data ikke rapporteret
OS rate ved 36 måneder	Cisplatin + doxorubicin	12		Data ikke rapporteret
Median PFS	Cisplatin + doxorubicin	12		Data ikke rapporteret
PFS rate ved 6 måneder	Cisplatin + doxorubicin	12		Data ikke rapporteret
PFS rate ved 12 måneder	Cisplatin + doxorubicin	12		Data ikke rapporteret
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	Cisplatin + doxorubicin	28		Studiet rapporterer ikke frekvensen af grad 3-4 bivirkninger
Livskvalitet	Cisplatin + doxorubicin	12		Studiet inkluderede ikke livskvalitet.

Andel af patienter, der har objektive respons	Cisplatin + doxorubicin	12	9 (75%)	Udregnet baseret på andelen af patienter med CSCC, som opnåede CR eller PR. Konfidensinterval ikke mulig at estimere.
Varighed af respons (DoR)	Cisplatin + doxorubicin	12	Median: 5 (3-12)	Udregnet baseret på andelen af patienter med CSCC, som opnåede CR eller PR.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Guthrie 1990(4) rapporterer ikke frekvensen af grad 3-4 bivirkninger, men konkluderer at toksicitet ved behandling med kombination af cisplatin + doxorubicin er identisk med toksicitet ved enkeltstofsbehandling. Neutropeni og neutropen feber forekom i hhv. ni og fire patienter. Seks patienter krævede transfusioner pga. anæmi. Trombocytopeni forekom i fire patienter. Nefrotoksicitet og reversibelt nyresvigt forekom i hhv. otte og en patient. En patient stoppede behandling grundet gastrointestinal toksicitet. Ingen dødsfald forekom i løbet af studiet.

5.2.6 Jarkowski 2016

Resultater rapporteret i Jarkowski 2016(5) er præsenteret i tabel 26. Data for overlevelses- og progressionsfri overlevelse rapporteres både for den samlede gruppe af interventioner (platin, capecitabin, cetuximab og taxan), og for hver enkelt subgruppe. De mest relevante ift. det kliniske spørgsmål er kemoterapi med platin og kemoterapi med taxan. Kemoterapi med platin er det regime, som viste den bedste effekt. Studiet rapporterer OS og PFS Kaplan-Meier kurver udelukkende for kemoterapi med platin.

TABEL 26 RESULTATER FRA JARKOWSKI 2016

Trial navn:	Ikke tilgængeligt			
NCT-nummer:	Ikke tilgængeligt			
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Beskrivelse af anvendte metode(r)
Median OS	Platin	18	15,1	OS endepunktet blev defineret som tid (måneder) fra kemoterapibehandling til død. Patienter som ikke døde blev censurerede ved datoen for sidste follow-up. PFS blev defineret som tid (måneder) fra kemoterapibehandling til død eller progression. Kaplan-Meier-data blev anvendt til at estimere median tid-til-event og event-free andel 3 år efter kemoterapi. Wald 95% konfidensintervaller blev udregnet for median OS og PFS for hvert stratum.
	Cetuximab	12	14,7	
	Taxan	19	13,7	
	Capecitabin	2	8,5	
	Total	25	10,9 (95% CI: 5,3-21,3)	
OS rate ved 12 måneder	Platin	18	66%	Baseret på Kaplan-Meier kurver tilgængelig for kemoterapi med platin.
	Cetuximab	12		
	Taxan	19		
	Capecitabin	2		
	Total	25		
OS rate ved 36 måneder	Platin	18	30%	Data kun rapporteret for den samlede population. OS endepunktet blev defineret som tid (måneder) fra kemoterapibehandling til død. Patienter som ikke døde blev censurerede ved datoen for sidste follow-up. PFS blev defineret som tid (måneder) fra kemoterapibehandling til død eller progression. Kaplan-Meier blev anvendt til at estimere median tid-til-event og event-free andel 3 år efter kemoterapi. Wald 95% konfidensintervaller blev udregnet for median OS og PFS for hvert stratum. Estimat for kemoterapi med platin er aseret på Kaplan-Meier kurver tilgængelig.
	Cetuximab	12		
	Taxan	19		
	Capecitabin	2		
	Total	25	22%	
Median PFS	Platin	18	9,8	PFS blev defineret som tid (måneder) fra kemoterapibehandling til død eller progression. Kaplan-Meier blev anvendt til at estimere median tid-til-event og event-free andel 3 år efter kemoterapi. Wald 95% konfidensintervaller blev udregnet for median OS og PFS for hvert stratum.
	Cetuximab	12	7,6	
	Taxan	19	5,5	
	Capecitabin	2	3,3	

	Total	25	5,5 (95% CI: 2,3-13,2)	
PFS rate ved 6 måneder	Kemoterapi	25	55%	Baseret på Kaplan-Meier kurver tilgængelig for kemoterapi med platin.
PFS rate ved 12 måneder	Kemoterapi	25	44%	Baseret på Kaplan-Meier kurver tilgængelig for kemoterapi med platin.
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE	Kemoterapi	25		Data ikke rapporteret
Livskvalitet	Kemoterapi	25		Studiet inkluderede ikke livskvalitet.
Andel af patienter, der har objektive respons	Platin	18	10 (56,6%)	Udregnet baseret på andelen af patienter, som opnåede PR. Konfidensinterval ikke mulig at estimere.
	Cetuximab	12	7 (58,0%)	
	Taxan	19	9 (47,0%)	
	Capecitabin	2	0 (0%)	
	Total	25	11 (44%)	
Varighed af respons (DoR)	Kemoterapi	18		Data ikke rapporteret

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Jarkowski 2016(5) rapporterer ikke data for uønskede hændelser.

5.3 Sammenlignende analyser

Som tidligere beskrevet er evidensen for behandling af avanceret CSCC-patienter sparsom, og behandlingseffekt og bivirkninger belyses kun ved ikke-kontrollerede og ikke-randomiserede single-arm-studier. Den systematiske litteratursøgning identificerede ingen direkte sammenlignende studier mellem cemiplimab og kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling).

Udarbejdelse af en indirekte analyse, i form af Buchers metode eller netværksmetaanalyse er ikke mulig, da hverken cemiplimab eller komparator er undersøgt i kontrollerede studier (placebo eller anden intervention). Buchers kræver en fælles komparator, og en netværksmetaanalyse kræver en fælles komparator eller intervention i netværket.

Indirekte justerede analyser blev udarbejdet, men er baseret på ikke-publicerede individuelle patient data for cemiplimab, hvorfor denne tilgang ikke accepteres af Medicinrådets nuværende retningslinjer. Grundet studiernes heterogenitet og sparsomme data foretages de sammenlignede analyser baseret på en narrativ tilgang.

Grundet umodne OS- og PFS-data for cemiplimab kan estimerer for median OS og OS ved 36 måneder ikke identificeres i hverken Migden 2018 eller EMA's EPAR.

5.3.1 Overlevelse (OS)

Overlevelsedata rapporteres for cemiplimab, kombinationsregimet med cisplatin + 13-cis-retinsyre + interferon alfa samt for kemoterapi (platin/cetuximab/taxan/capecitabin). Median OS for cemiplimab er ikke nået i EMPOWER-CSCC 1 for hverken kohorte 1, 2 eller 3 efter en opfølgningstid på hhv. 16,5 måneder, 9,3 måneder og 8,1 måneder. Median OS er ligeledes heller ikke nået i cemiplimab fase 1 studiet, dog er det nedre konfidensinterval estimeret til 16,2 måneder(6). Shin 2002 rapporterer en median OS på 14,6 måneder (95% CI: 9,2-32,2) for cisplatin + 13-cis-retinsyre + interferon alfa. Jarkowski 2016 rapporterer median OS for alle behandlingsregimerne inkluderet i studiet, hvoraf kemoterapi med platin viser den mest fordelagtige median OS på 15,2 måneder. Median OS estimererne i fase-2 studiet for cisplatin + retinsyre + INF- α er sammenlignelige med estimatet for patienter behandlet med platin i Jarkowski 2016, hvilket understøtter resultaterne fra Jarkowski 2016.

TABEL 27 OVERSIGT AF OVERALL SURVIVAL RESULTATER

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi med platin (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Median OS måneder (95% CI)	NR ^{a,b,c}	NR (16,2-NE)	14,6 (9,2-32,2)	--	--	Platin: 15,2
OS rate ved 12 måneder % (95% CI)	85% (79,6-90,1) {[81,3% (68,7-89,2)] ^a ; [93,2% (84,4-97,1)] ^b ; [76,1% (56,9-87,6)] ^c }	83,3% (61,3-93,4)	58% (61,3-93,4)	--	--	66%
OS rate ved 36 måneder % (95% CI)	-- ^{a,b,c}	--	60 måneder: 21%	--	--	30%*

*estimeret på basis af KM kurve; a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W).

Data for OS rate ved 12 måneder rapporteres for den samlede population i EMPOWER-CSCC 1 studiet på 85% (95% CI: 61,3-93,4), og 81,3%, 93,2% og 76,1% for henholdsvis kohorte 1, 2 og 3. Cemiplimab fase 1 studiet viser en OS rate ved 12 måneder på 83,3 % (95% CI: 61,3-93,4)(6). Cisplatin + retinsyre + INF- α viser en OS-rate på 58% (konfidensintervaller ikke angivet)(2). I Jarkowski 2016 rapporteres KM OS kurven for kemoterapi med platin, hvorfra OS raten ved 12 måneder kan estimeres til 66%(5).

Data for OS-rate ved 36 måneder rapporteres udelukkende for den samlede gruppe i Jarkowski 2016 på 22%, dog rapporteres KM OS kurven kemoterapi med platin, hvorfra OS raten ved 36 måneder kan estimeres til 30%(5). For cisplatin + retinsyre + INF- α rapporteres en OS-rate på 21% (konfidensintervaller ikke angivet) ved 60 måneder(2). OS-rate ved 36 måneder for cemiplimab er ikke rapporteret grundet den begrænsede opfølgningstid på 26 måneder.

5.3.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse rapporteres kun for cemiplimab-studierne og Jarkowski 2016(5).

Estimeret median PFS for den samlede cemiplimab-population i EMPOWER-CSCC 1-studiet var 18,4 måneder, og 18,4 måneder for gruppe 1, NR for gruppe 2 og 10,4 måneder for gruppe 3. Faktisk median PFS var ikke nået i EMPOWER-CSCC 1-studiet, estimatet er baseret på Kaplan-Meier kurven i EMAs EPAR for median PFS. Median follow-up tiden for kohorterne i EMPOWER-CSCC 1 er henholdsvis 16,5 måneder, 9,3 måneder og 8,1 måneder for kohorte 1 (mCSCC 3 mg/kg Q2W), kohorte 2 (laCSCC 3 mg/kg Q2W) og kohorte 3 (mCSCC 350 mg Q3W). Median PFS i 1423-studiet var 22,0 (95% CI: 5,4-ikke estimeret)(6). Jarkowski 2016 rapporterede en median PFS for kemoterapi med platin på 9,8 måneder (CI ikke angivet).

PFS-raten ved 6 måneder for den samlede cemiplimab aCSCC population i EMPOWER-CSCC 1-studiet var 66,3%, og henholdsvis 66,0% for kohorte 1, 71,5% for kohorte 2 og 59,3% for kohorte 3. For 1423-studiet var der tilsvarende rater på 71,8% (95% CI: 49,7-85,5).(6)

PFS-raten ved 12 måneder for den samlede cemiplimab aCSCC population i EMPOWER-CSCC 1-studiet var 53,4%, og henholdsvis 53,1% for kohorte 1, 58,1% for kohorte 2 og 44,6% for kohorte 3. For 1423-studiet var der tilsvarende rater på 67,3% (95% CI: 49,7-85,5).(6) I Jarkowski 2016 rapporteres KM PFS kurven for kemoterapi med platin, hvorfra OS raten ved 12 og 36 måneder kan estimeres til hh. 66% og 44%(5).

TABEL 28 OVERSIGT AF PROGRESSIONSFRI OVERLEVELSE RESULTATER

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi med platin (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Median PFS måneder (95% CI)	18,4 (9,1-NE) {[18,4* (7,3-NE)] ^a ; [NR (9,2-NE)] ^b ; [10,4* (3,6-NE)] ^c }	22,0 (5,4-NE)	--	--	--	9,8
PFS rate ved 6 måneder % (95% CI)	66,3% (58,8-72,7) {[66% (52,0-76,8)] ^a ; [71,5% (45,0-71,0)] ^b ; [59,3% (45,0-71,0)] ^c }	71,8% (49,7-85,5)	--	--	--	55%**
PFS rate ved 12 måneder % (95% CI)	53,4% (45,1-60,9) {[53,1% (39,1-65,2)] ^a ; [58,1% (43,7-70,0)] ^b ; [44,6% (26,5-61,3)] ^c }	67,3% (45,0-82,2)	--	--	--	44%**

*Faktisk median PFS ikke nået, estimatet er baseret på PFS KM-kurve. ** Estimatet er baseret på PFS KM-kurve; a: mCSCC; b: laCSCC; c: mCSCC 350 mg Q3W

5.3.3 Andel af patienter der har objektivt respons (ORR)

Samtlige studier rapporterede data for andelen af patienter der har objektivt respons (ORR).

Andelen af patienter med objektivt respons i den samlede population i EMPOWER-CSCC 1-studiet var 44,0%, og 47,5% for gruppe 1, 43,6% for gruppe 2 og 39,3% for gruppe 3. Andelen i 1423-studiet var 50,0% (95% CI: 29,9-70,1). (6) Shin 2002 rapporterede en ORR på 34% for cisplatin + retinsyre + INF- α (6). Sadek 1990 rapporterede en forholdsvis høj ORR på 84,6% for behandling med cisplatin + 5-FU + bleomycin i en population på 13 patienter(3). Guthrie 1990 rapporterede ligeledes en forholdsvis høj ORR på 75% for behandling med cisplatin + doxorubicin i en population på 12 patienter(4). Jarkowski 2016 rapporterede en ORR på 44% for den samlede population, og 56% af patienter behandlet med platin opnåede partielt respons(5). Median tid til respons (TTR) blev rapporteret for den samlede aCSCC population til at være 2,0 måneder, og henholdsvis 1,87 måneder, 1,91 måneder og 2,07 måneder for kohorte 1, 2 og 3.

Varighed af respons (DoR) blev rapporteret for tre interventioner. EMPOWER-CSCC 1 studiet rapporterede at median DoR ikke var nået inden for opfølgningstiden for hverken den samlede population eller subgrupper. DoR ved 6 måneder var for den samlede population 75,3%, og henholdsvis 93,1% for kohorte 1, 67,6% for kohorte 2 og 63,6% for kohorte 3. DoR ved 12 måneder var for den samlede population 40,0%, og henholdsvis 75,9% for kohorte 1, 35,3% for kohorte 2 og 0% for kohorte 3 (grundet modning af data i armen da ingen patienter har været i behandling i 12 måneder)(6). 1423 studiet rapporterede en median DoR på 20,3 måneder, og DoR rater ved 6 og 12 måneder på hhv. 84,6% og 69,2%(6). Shin 2002 rapporterede en median ORR på 35,4 måneder (95% CI: 9,0-ikke nået) for behandling med cisplatin + retinsyre + INF- α (2). Guthrie 1990 rapporterede en median DoR på 5 måneder (95% CI: 3-12) for behandling med cisplatin + doxorubicin(4).

Durable disease control rate (komplet respons (CR) + partiel respons (PR) + stabil sygdom (SD ved op til 105 dage efter behandlingsstart) blev for den samlede aCSCC population målt til 60,6%, og henholdsvis 62,7%, 62,8% og 55,4% for kohorte 1, 2 og 3.

TABEL 29 OVERSIGT AF OBJEKTIVT RESPONSRATE RESULTATER

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5-FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi med platin (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Andel af patienter, der har objektivi t respons % (95% CI)	44,0% (36,9-51,3) {[47,5% (34,3-60,9)] ^a ; [43,6% (32,4-55,3)] ^b ; [39,3% (26,5-53,2)] ^c }	50,0% (29,9-70,1)	12 (34,0%)	11 (84,6%)	9 (75%)	11 (44%)
Varighed af respons (DoR) måneder (95% CI)	NR (20,7-NE) {[NR (20,7-NE)] ^a ; [NR (NE-NE)] ^b ; [NR (NE-NE)] ^c }	20,3 (NE,NE)	35,4 (9,0-NR)	--	5 (3-12)	--
DoR ved 6 måneder % (95% CI)	75,3% {[93,1%] ^a ; [67,6%] ^b ; [63,6%] ^c }	84,6%	--	--	--	--
DoR ved 12 måneder % (95% CI)	40,0% {[75,9%] ^a ; [35,3%] ^b ; [0*] ^c }	69,2%	--	--	--	--

a) Kohorte 1: mCSCC (3 mg/kg Q2W); b) Kohorte 2: laCSCC (3 mg/kg Q2W); c) Kohorte 3: mCSCC (350 mg Q3W);
*Opfølgningstid på 8,1 måneder, hvorfor DoR ved 12 måneder ikke er nået.

5.3.4 Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE

EMPOWER-CSCC 1 + R2810-ONC-1423-studiet rapporterer andelen af patienter som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser med 43,8% i alle patienter administreret cemiplimab (safety pool data, n=219). Shin 2002 og Sadek 1990 rapporterer det samlede antal af grad 3-4 uønskede hændelser, men ikke andelen af patienter som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser. De i alt 35 patienter behandlet med cisplatin + retinsyre + INF- α i Shin 2002 oplevede 52 grad 3-4 uønskede hændelser(2). Sadek 1990 rapporterede ni grad 3-4 uønskede hændelser for 14 patienter(3).

TABEL 30 OVERSIGT AF UØNSKEDE HÆNDELSER RESULTATER

Effektmål	Cemiplimab		Cisplatin + retinsyre + INF- α (Shin 2002)	Cisplatin + 5- FU + bleomycin (Sadek 1990)	Cisplatin + doxorubicin (Guthrie 1990)	Kemoterapi med platin (Jarkowski 2016)
	EMPOWER	1423				
Andel af patienter som oplever ≥ 1 grad 3-4 AE, n (%)	96 (43,8%)*		Delvist** (52 grad 3-4 events i 35 patienter)	Delvist** (9 grad 3-4 events i 14 patienter)	--	--

*Baseret på data fra EMA's EPAR for alle CSCC patienter administreret cemiplimab (n=219); **rapporterede det samlede antal grad 3-4 uønskede hændelser, men ikke andelen af patienter der oplever en eller flere hændelser.

5.3.5 Livskvalitet

Kun EMPOWER-CSCC 1 studiet inkluderer livskvalitet som effektmål. Migden 2018 rapporterede ikke data for livskvalitet i publikationen, men EMAs EPAR rapporterer resultaterne af EORTC QLQ-C30 redskabet. Ændringer i gennemsnitlig EORTC QLQ-C30 score indikerede ikke konsistent ændring af livskvalitet, med undtagelse af smertedomænet. Baseret på visuel inspektion af grafen for smertedomænet i EMAs EPAR, kan en reduktion i gennemsnitsværdi aflæses på alle tre kohorter(6): Kohorte 1: Reduktion på 20 (28 ved baseline til 8 ved 20 måneder), kohorte 2: Reduktion på 15 (26 ved baseline til 11 ved 20 måneder) og kohorte 3: Reduktion på 26 (37 ved baseline til 10 ved 11 måneder).

5.3.6 PD-L1 status

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

Forholdet mellem PD-L1 status og effekt blev analyseret post-hoc i patienter med tilgængelige vævsprøver, og ikke fra systematiske biopsiprøver af patienternes tumorer. Baseret på det begrænsede antal patienter med vævsprøver, observeres den kliniske aktivitet uanset PD-L1 ekspression status.

I en analyse præsenteres objektiv responsrate for 75 patienter med PD-L1 status ud af 219 patienter med avanceret CSCC behandlet med cemiplimab.

ORR for patienter med avanceret CSCC 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 have laCSCC.(6)

EMA har ikke fundet datagrundlaget sufficient til at begrænse indikationen for cemiplimab baseret på PD-L1 ekspressionen.(6)

6 Konklusion

Nuværende standardbehandling af aCSCC er, som nævnt i Medicinrådets protokol, ikke veletableret i Danmark. I Europa findes der på nuværende tidspunkt ingen godkendt systemisk behandling til aCSCC. Systemisk behandling anvendes i nogen grad på trods af, at der ikke er godkendte lægemidler og få kliniske studier til at supportere brugen. I henhold til Medicinrådets protokol for cemiplimab antages kemoterapi at være den eneste tilgængelige systemiske behandling i Danmark.

Evidensbasen for de sammenlignende analyser er baseret på 6 studier publiceret i 5 publikationer. En stor grad af heterogenitet blev observeret på tværs af studierne i både studiedesign, inkluderede effektmål og baseline-karakteristik. Ingen af studierne er randomiserede eller kontrollerede studier, og halvdelen er observationelle. Den brede specificering af komparator, som platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling, medførte inklusion af ældre studier og interventioner i litteratursøgningen, som antages at have begrænset relevans og anvendelse i nuværende klinisk praksis.

Cemiplimab er den første godkendte systemiske behandling til aCSCC, og er således et vigtigt behandlingstilbud til disse patienter. I det hidtil største kliniske forsøg inden for behandling af aCSCC har cemiplimab demonstreret betydelig og vedvarende tumorreduktion, og demonstreret god tolerabilitet med en forventelig håndterbar sikkerhedsprofil, som er sammenlignelig med eksisterende PD-1 hæmmere.

Den primære sammenligning i denne ansøgning er for cemiplimab foretaget på baggrund af EMPOWER-CSCC 1, og for komparatoren foretaget på baggrund af subgruppen af patienter i Jakowski, 2016, der modtog platinbehandling. Subgruppen i Jarkowski, 2016 er valgt eftersom der er publiceret KM-data for denne subgruppe, at interventionen stemmer overens med dansk klinisk praksis, samt disse patienter oplevede den største effektgevinst blandt subgrupperne. KM-kurverne giver mulighed for at foretage en sammenligning ved forskellige tidspunkter mellem cemiplimab og platin.

Resultaterne for OS og PFS fra EMPOWER-CSCC 1 indikerer, at behandling med cemiplimab er mere effektiv end kemoterapi med platin. Cemiplimab har demonstreret en OS-rate ved 12 måneder for aCSCC patienter på 85,7%, hvilket er en signifikant forbedring ift. platinbaserede regimer (66%). Median OS er endnu ikke nået grundet få events (dødsfald) i EMPOWER-CSCC 1- studiet. Cemiplimab har demonstreret en estimeret median PFS på 18,4 måneder for aCSCC patienter i EMPOWER-CSCC 1 (faktisk median PFS ikke nået, estimat baseret på Kaplan-Meier kurven(6)) sammenlignet med 9,8 måneder for platinbaserede regimer. Tendensen fra den mediane PFS underbygges yderligere med en PFS-rate ved 12 måneder på 53,4% for cemiplimab sammenlignet med 44% for platinbaseret regimer.

På trods af manglende sammenlignelige safety-data må det forventes, at cemiplimab er forbundet med en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med kemoterapi, dette baseret på viden om bivirkningsprofilen for eksisterende PD-1-hæmmere samt kemoterapi. Dette understøttes også af, at fagudvalget i protokollen vurderer, at betydeligt flere patienter kan tåle behandling med cemiplimab end kemoterapi.

Som tidligere beskrevet vurderer fagudvalget, at ca. 20-25 patienter pr. år kandiderer til behandling med cemiplimab. På grund af den høje toksicitet af nuværende behandlingstilbud og patienternes høje alder, vil kun en udvalgt undergruppe af patienter med aCSCC få tilbudt behandling med systemisk medicinsk antineoplastisk behandling. For denne patientgruppe, som ikke tåler kemoterapi, som er egnede til behandling med cemiplimab, må effektgevinsten forventes at være endnu højere end sammenlignet med kemoterapi.

7 References

1. 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 Jul;379(4):341–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805131>
2. Shin DM, 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Jan 15;20(2):364–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786562>
3. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelie G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* [Internet]. 1990 Oct 15;66(8):1692–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1698529>
4. Guthrie TH, 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 1990 Feb;8(2):342–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405109>
5. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Dec;39(6):545–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879468>
6. EMA - European Medicines Agency. Cemiplimab Assessment Report - EPAR. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af cemiplimab til behandling af lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært karcinom. 2019;0–17. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/11874/protokol-for-cemiplimab-lokalt-avanceret-og-metastatisk-kutant-planocellulaert-karcinom.pdf>

8 Appendix

8.1 Inklusion- og eksklusionskriterier

Tabel A1 Inklusion- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier	Population: Voksne patienter med metastatisk CSCC eller lokalt avanceret CSCC som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. Intervention(er): Cemiplimab Komparator(er): Kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling) Effektmål: Som beskrevet i protokollen Studiedesign: Interventionsstudier (randomiserede eller non-randomiserede), observationelle studier (prospektive eller retrospektive med ≥ 10 patienter) Sprog: Engelsk og dansk
Eksklusionskriterier	Population: <18 år, ikke mCSCC eller laCSCC. Intervention(s): Alle andre interventioner end beskrevet i inklusionskriterier. Komparator(s): Alle andre komparatorer end beskrevet i inklusionskriterier. Effektmål: Alle andre effektmål end beskrevet i inklusionskriterier. Studie design: Case report, review og observationelle studier med < 10 patienter. Sprog: Andre sprog end engelsk og dansk

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	55629
Versionsnummer	1.0

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-L1 og PD-L2 antagonist
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 studierne 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-Senyarich 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 udpegnings 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 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

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.

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	
14	#4 AND #13	Indikation og lægemidler kombineres
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}	Indikation og lægemidler kombineres
#14	#7 AND #13	
#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