

Medicinrådets vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af basalcellekarcinom



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

| | |
|------------------|------------------|
| Godkendelsesdato | 23. februar 2022 |
|------------------|------------------|

| | |
|----------------|--------|
| Dokumentnummer | 132017 |
|----------------|--------|

| | |
|----------------|-----|
| Versionsnummer | 1.0 |
|----------------|-----|



Indholdsfortegnelse

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Medicinrådets konklusion..... | 3 |
| 2. | Begreber og forkortelser..... | 5 |
| 3. | Introduktion | 6 |
| 3.1 | Lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom..... | 6 |
| 3.2 | Cemiplimab | 8 |
| 3.3 | Nuværende behandling | 8 |
| 4. | Metode..... | 9 |
| 5. | Resultater | 9 |
| 5.1 | Klinisk spørgsmål..... | 9 |
| 5.1.1 | Litteratur | 9 |
| 5.1.2 | Gennemgang af inkluderede studier | 10 |
| 5.1.3 | Databehandling og analyse..... | 14 |
| 5.1.4 | Evidensens kvalitet | 15 |
| 5.1.5 | Effektestimater og kategorier..... | 15 |
| 5.1.6 | Fagudvalgets konklusion..... | 21 |
| 6. | Andre overvejelser | 22 |
| 6.1 | Information om varigheden af respons som tillæg til andel af patienter, der opnår et respons..... | 22 |
| 6.2 | Waterfall plot som tillæg til andel af patienter, som opnår stabilisering af deres sygdom for at kvalificere informationen om varigheden af respons..... | 23 |
| 6.3 | Opgørelse over antallet af patienter, der bliver dosisreduceret grundet bivirkninger | 24 |
| 6.4 | Yderligere tilføjelser fra fagudvalget..... | 24 |
| 7. | Relation til behandlingsvejledning..... | 24 |
| 8. | Referencer | 25 |
| 9. | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 27 |
| 10. | Versionslog | 29 |
| 11. | Bilag..... | 30 |



1. Medicinrådets konklusion

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

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

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

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

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



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

| | |
|---------------|---|
| aBCC: | <i>Advanced basal cell carcinoma</i> (avanceret basalcellekarcinom) |
| BCC: | <i>Basal cell carcinoma</i> (basalcellekarcinom) |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| GRADE: | System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| IV: | Intravenøst |
| LaBCC: | <i>Locally advanced basal cell carcinoma</i> (lokalt fremskreden basalcellekarcinom) |
| MKRF: | Mindste klinisk relevante forskel |
| CTCAE: | <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> |
| OR: | Objektiv respons |
| ORR: | Objektiv responsrate |
| PD-1: | <i>Programmed cell death protein</i> |
| PD-L1: | <i>Programmed death-ligand 1</i> |
| PRO: | <i>Patient reported outcomes</i> |
| TNM: | <i>Tumor, Node, Metastasis</i> |
| TSH: | Thyroideastimulerende hormon |



3. Introduktion

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

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarzinom

Basalcellekarzinom

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

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

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



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

Avanceret basalcellekarcinom

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

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

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

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



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

3.2 Cemiplimab

Cemiplimabs (Libtayo®) EMA-indikation er:

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

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

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

Hæmning af PD-1

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

3.3 Nuværende behandling

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

Farmakologisk førstelinjebehandling af avanceret basalcellekarinom

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



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

Andenlinjebehandling af avanceret basalcellekarcinom

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

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende cemiplimab til behandling af basalcellekarcinom beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål

5.1.1 Litteratur

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

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

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



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

5.1.2 Gennemgang af inkluderede studier

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

Tabel 1. Oversigt over inkluderede studier

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

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



EMPOWER BCC-1

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Studie- og patientkarakteristika

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

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

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



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

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

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



Studiets sammenlignelighed med den danske patientpopulation

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

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

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

5.1.3 Databehandling og analyse

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

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



Livskvalitet

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

Uønskede hændelser

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

5.1.4 Evidensens kvalitet

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

5.1.5 Effektestimater og kategorier

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



Tabel 3. Resultater for det kliniske spørgsmål

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

CI = konfidensinterval.

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



Klinisk effekt

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

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

Komplet respons (CR):

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

Partielt respons (PR):

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

Stabilisering:

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

Objektiv responsrate

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



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

Stabilisering

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

Samlet vurdering af effektmålet klinisk effekt

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

Livskvalitet

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

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

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

Samlet vurdering af effektmålet livskvalitet

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

Uønskede hændelser

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



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

Uønskede hændelser af grad ≥ 3

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

Kvalitativ gennemgang

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

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

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

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

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



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



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

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

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

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

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

Dødsfald

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

Samlet vurdering af effektmålet uønskede hændelser

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

5.1.6 Fagudvalgets konklusion

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



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

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

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

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

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

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

6. Andre overvejelser

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

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

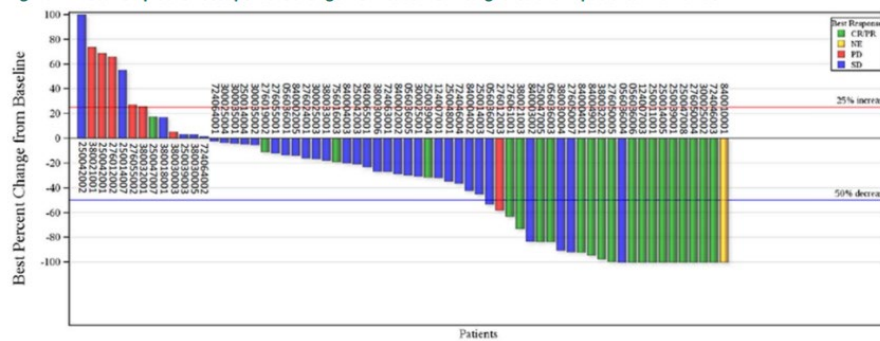
Ansøger oplyser, at median varighed af respons (DOR) endnu ikke var nået ved data cut-off. Andelen af patienter med fortsat respons ved 12 måneder baseret på Kaplan-Meier-estimering var 80 % (95 % CI: 59-91) for kohorten med avanceret basalcellekarinom.



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

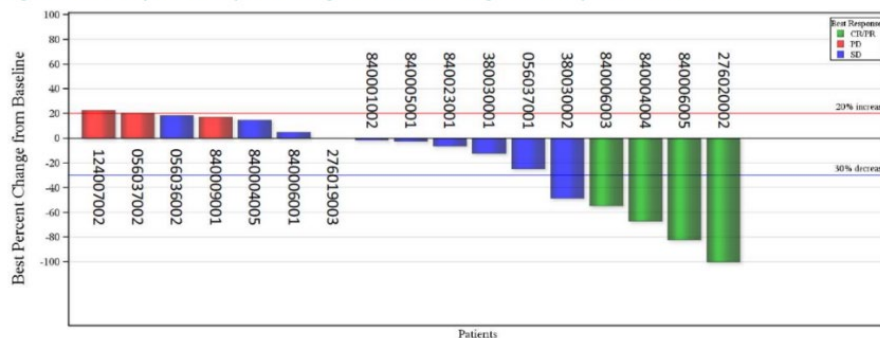
Ansøger oplyser, at varighed af respons hos populationen med avanceret basalcellekarcinom samlet set ikke var tilgængelig, men waterfall plots opdelt på patienter med henholdsvis metastatisk og lokalt fremskreden basalcellekarcinom, som vist herunder, var tilgængelige.

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



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

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



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

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

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



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

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

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

6.4 Yderligere tilføjelser fra fagudvalget

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

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

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



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



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

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

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

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



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

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



11. Bilag

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

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