

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



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. august 2021
-------------------------	-----------------

Dokumentnummer	121845
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

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

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

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



1. Begreber og forkortelser

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



2. Introduktion

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

2.1 Lokalt fremskreden og metastatisk basalcellekarcinom

Basalcellekarcinom

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

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



Avanceret BCC

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

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

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

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

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



2.2 Cemiplimab

Cemiplimabs (Libtayo®) EMA-indikation er:

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

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

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

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

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

Hæmning af PD-1

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

2.3 Nuværende behandling

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

Farmakologisk førstelinjebehandling af avanceret BCC

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



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

Andenlinjebehandling af avanceret BCC

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

3. Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

Cemiplimab, 350 mg IV hver tredje uge.

Komparator

Ingen behandling.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

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

Overvejelse vedrørende effektmål

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



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

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

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

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

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

3.2.1 Kritiske effektmål

Klinisk effekt

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

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



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

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

Objektiv respons

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

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

Stabilisering af BCC

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

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

Livskvalitet

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



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

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

3.2.2 Vigtige effektmål

Uønskede hændelser

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

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



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

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

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

Kriterier for litteratursøgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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



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

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

5. Den endelige ansøgning

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

Studier og resultater

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

Statistiske analyser

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



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

Metaanalyser

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

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



Sundhedsøkonomiske analyser

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

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

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

6. Evidensens kvalitet

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



7. Andre overvejelser

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

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

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



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



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

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

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



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

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



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

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

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



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

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

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



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