

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021\_007

Cemiplimab (Libtayo) som  
monoterapi til behandling av voksne  
med lokalt fremskredet eller  
metastatisk basalcellekarsinom som  
har gått videre med eller er  
intolerante overfor en «hedgehog-  
hemmer»

Vurdering av innsendt dokumentasjon

03-03-2022

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av Libtayo (cemiplimab) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk basalcellekarsinom (BCC), som har progrediert under behandling med eller er intolerante overfor en «hedghehog-hemmer». Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av behandling med Libtayo i henhold til bestilling ID2021\_007, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Libtayo til behandling av BCC i henhold til godkjent preparatomtale. Den generelle kliniske effekten av Libtayo ved behandling av avansert BCC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

### Om basalcellekarsinom

BCC er den vanligste formen for hudkreft, og det anslås at det oppstår over 12 000 nye tilfeller av BCC i Norge hvert år. BCC er en kreftform som vokser langsomt og har svært lavt potensiale for metastaser. De aller fleste tilfeller av BCC kan behandles kurativt med lokal behandling, som kirurgi eller stråling. I svært sjeldne tilfeller av BCC vil det likevel ikke være mulig med lokal kurativ behandling.

### Pasientgrunnlag

Sanofi estimerer at 4 nye pasienter vil starte behandling med Libtayo mot avansert BCC hvert år i Norge dersom dette innføres. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen ikke hatt tilgang på klinisk eksperter som kan validere dette pasientestimatet. Legemiddelverket mener imidlertid at ettersom ca. 20–25 pasienter behandles med «hedghehog»-hemmer hvert år i Norge kan dette antyde at det reelle antallet pasienter som er aktuelle for behandling med Libtayo kan være noe høyere enn Sanofis estimat.

### Behandling av avansert basalcellekarsinom i norsk klinisk praksis

Medikamentell behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC hvor kirurgi eller stråling ikke er mulig består i hovedsak av behandling med «hedghehog»-hemmer (HHI). Dette gir god respons hos mange pasienter med avansert BCC, men mange ender likevel med å avslutte behandlingen prematurt på grunn av bivirkninger. Pasienter som progredierer under behandling med HHI, eller som er intolerante overfor HHI, har i dag ingen tilgjengelig effektiv behandling.

### Alvorlighet og helsetap

Pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC har generelt høy sykdomsbyrde, blant annet som følge av sjenerende og smertefulle sår i huden som ikke gror. Pasientene har i tillegg redusert forventet levetid sammenlignet med normalbefolkningen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

### Effektdokumentasjon

Libtayo ble godkjent til behandling av avansert BCC på bakgrunn av den åpne, énarmete fase II-studien 1620, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC som hadde progrediert under behandling med eller var intolerante overfor en HHI. Etter en median oppfølgingstid på 15,9 måneder ble det demonstrert en responsrate på 32,1 % blant pasientene med lokalavansert BCC. Etter en median oppfølgingstid på 8,5 måneder var responsraten blant pasienter med metastatisk BCC på 28,6 %. Median responsvarighet var ikke nådd for noen av pasientgruppene i studien. Ved siste datakutt var median PFS vurdert etter uavhengig sentral gjennomgang 16,5 måneder (95 % KI: 8,6–21,8) for pasientene med lokalavansert BCC og median utprøvervurdert PFS var 6,6 måneder (95 % KI: 4,2–8,3) for pasientene med metastatisk BCC. Median OS var ikke nådd for noen av gruppene i studien, men estimert sannsynlighet for OS ved 12 måneder var 92,2 % for lokalavansert BCC og 87,7 % for metastatisk BCC.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Libtayo til behandling av avansert BCC vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler.

### Legemiddelverkets vurdering

Libtayo er det første legemidlet som er godkjent i andrelinjesetting av behandling av avansert BCC hvor kirurgi eller stråling ikke er aktuelt. Ifølge det europeiske legemiddelbyrået kan den observerte effekten av Libtayo anses som klinisk signifikant for denne pasientpopulasjonen. Resultatene må likevel tolkes med forsiktighet, ettersom studien manglet komparatorarm som umuliggjør direkte tallfesting av effektstørrelsen sammenlignet med støttebehandling.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	8
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>9</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	9
1.2 BASALCELLEKARSINOM .....	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT BASALCELLEKARSINOM.....	11
1.4.1 <i>Behandling med cemiplimab</i> .....	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	11
1.4.3 <i>Forventet bruk av cemiplimab i norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.4 <i>Komparator</i> .....	12
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>13</b>
2.1 STUDIE 1620 (8).....	13
2.1.1 <i>Effektresultater</i> .....	14
2.1.2 <i>Sikkerhet</i> .....	17
<b>3 OPPSUMMERING .....</b>	<b>18</b>
REFERANSER.....	20
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	21

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2021_007: Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basalellekarsinom som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer».
<b>Bestillingsordlyd:</b>	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Sanofi
<b>Preparat:</b>	Libtayo
<b>Virkestoff:</b>	Cemiplimab
<b>Indikasjon:</b>	Som monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI).
<b>ATC-nr:</b>	L01X C33
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	21-06-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-10-2021
Klinikere kontaktet for første gang	N/A
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	26-01-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	26-01-2022 04-02-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	03-02-2022 14-02-2022
Rapport ferdigstilt:	03-03-2022
Saksbehandlingstid:	147 dager hvorav 30 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 117 dager.
Saksutredere:	Morten Søndena

Kliniske eksperter:	Legemiddelverket fikk ikke svar fra de kliniske ekspertene som ble rekruttert til denne metodevurderingen før saken var ferdig fra vår saksbehandler.
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

BCC	Basalcellekarsinom
BSC	Best supportive care (støttebehandling)
CR	Komplett respons
DOR	Responsvarighet
EMA	European Medicines Agency
HHI	Hedgehog-hemmer
ICR	Uavhengig sentral komité
laBCC	Lokalavansert basalcellekarsinom
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mBCC	Metastatisk basalcellekarsinom
MT	Markedsføringstillatelse
ORR	Responstrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Delvis respons
SD	Stabil sykdom
TTR	Tid til respons



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Libtayo (cemiplimab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av cemiplimab som monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har progrediert under behandling med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI) – i henhold til bestilling ID2021\_007 og godkjent preparatomtale. Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

Den aktuelle indikasjonen som omtales i denne metodevurderingen fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i juni 2021. I forbindelse med godkjenningen av denne indikasjonen er MT-innehaver innen juni 2024 forpliktet til å sende inn den primære analysen av pasientpopulasjonen med metastatisk basalcellekarsinom i den pivotale fase II-studien 1620, samt den endelige studierapporten fra den samme studien (1).

## 1.2 BASALCELLEKARSINOM

Basalcellekarsinom (BCC) er en kreftform som utgår fra basalcellene i overhuden. BCC er den vanligste formen for hudkreft, og det anslås at det oppstår over 12 000 nye tilfeller av BCC i Norge hvert år (2). Det er imidlertid knyttet en viss usikkerhet til den nøyaktige forekomsten av kreftformen, ettersom BCC ikke er meldepliktig til Kreftregisteret (3).

De vanligste risikofaktorene for å utvikle BCC er eksponering for UV-lys (sollys), høy alder, mannlig kjønn og lys hudpigmentering (4). BCC oppstår vanligvis i hudområder som er eksponert for sollys, og rundt 80 % av tilfellene som oppstår er lokalisert i hode-/halsregionen (2). Pasienter som har mottatt organtransplantasjon, og som behandles med immunsupprimerende legemidler mot autoimmune sykdommer har også økt risiko for å utvikle BCC (4). Forekomsten av BCC øker med økende alder, og høyest insidens er observert blant pasienter i alderen 85-94 år (5).

### Avansert basalcellekarsinom

BCC er en relativt godartet kreftform. Den vokser langsomt og har lavt potensiale for spredning (metastaser). De fleste tilfeller av BCC har derfor utmerket prognose. I sjeldne tilfeller følger BCC et mer aggressivt forløp, hvor sykdommen ikke kan kureres med kirurgi, stråling eller andre lokale behandlingsformer. Dette kan inkludere lokalavansert BCC (laBCC) med store, aggressive eller tilbakevendte svulster som penetrerer dypere inn i den underliggende huden og omkringliggende vev, og svært sjeldne tilfeller hvor kreftsykdommen har spredt seg til andre lokale eller fjerne organer (metastatisk BCC, mBCC) (2, 4).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Sanofi estimerer at om lag 6 pasienter med avansert basalcellekarsinom vil være aktuelle for behandling med cemiplimab hvert år i Norge. Sanofi antar i tillegg at noen av disse pasientene enten ikke ønsker behandling med cemiplimab, eller vil ha utfordringer knyttet til å motta intravenøse infusjoner ved sykehus hver tredje uke. Sanofi legger derfor til grunn at kun 4 nye pasienter med avansert basalcellekarsinom vil starte behandling med cemiplimab hvert år, dersom dette innføres som en behandlingsmulighet i norsk spesialisthelsetjeneste.

Legemiddelverket har ikke fått respons fra de kliniske ekspertene som ble rekruttert til denne metodevurderingen, og dermed ikke hatt tilgang på klinikere som kan validere dette pasientestimatet. Legemiddelverket mener imidlertid at Sanofi sitt pasientestimat kan virke noe lavt. Cemiplimab er godkjent som andrelinjebehandling, til pasienter som progredierer under behandling med eller er intolerante overfor en «hedgehog»-hemmer (HHI). Tall fra reseptregisteret viser at i perioden 2017–2020 har 21–25 pasienter hvert år mottatt behandling med HHI i Norge. Hvor mange pasienter som avslutter behandlingen med HHI som følge av sykdomsprogresjon eller intoleranse hvert år er ikke kjent, men Legemiddelverket mener at antallet pasienter som mottar behandling med HHI i Norge peker i retning av at det reelle antallet pasienter som er aktuelle for behandling med cemiplimab hvert år, dersom dette innføres, kan være noe høyere enn Sanofis estimater.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller strålebehandling har generelt høy sykdomsbyrde, blant annet som følge av sjenerende og smertefulle sår i huden som ikke gror. Pasientene har i tillegg redusert forventet levetid sammenlignet med normalbefolkningen.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

## 1.4 BEHANDLING AV AVANSERT BASALCELLEKARSINOM

### 1.4.1 Behandling med cemiplimab

- *Indikasjon*

Som monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI).

- *Virkningsmekanisme*

Cemiplimab er et monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Gjennom blokkering av PD-1-binding til ligandene PD-L1 og PD-L2 potenserer cemiplimab T-celleresponser, inkludert antitumorresponser.

- *Dosering*

Anbefalt dose er 350 mg hver 3. uke. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer. Det kan være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere behandlingen basert på individuell sikkerhet og toleranse.

- *Bivirkninger*

De vanligste immunrelaterte bivirkningene ved behandling med cemiplimab inkluderer hypotyreose, pneumonitt, hudreaksjoner, hypertyreose og hepatitt.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Libtayo (1).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hode-/halskreft, utgitt i 2020. Handlingsprogrammet omtaler også behandling av avansert nonmelanom hudkreft i hode og hals, inkludert BCC (2).

Grunnprinsippet for behandling av BCC er kirurgisk fjerning av svulsten, men andre behandlingsformer som strålebehandling, fotodynamisk behandling, frysing, og laserbehandling kan også være aktuelt. I nærmere alle tilfeller av BCC vil denne behandlingen være kurativ, men det kan i enkelte tilfeller oppstå tilbakefall på senere tidspunkt. Resultatene ved lokal behandling av tilbakefall er også svært gode (6).

I sjeldne tilfeller vil det på grunn av faktorer som tumorstørrelse, lokalisering, aggressiv vekst i nærliggende vev, fjernspredning mv. ikke være mulig med lokal kurativ behandling. Medikamentell behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC hvor kirurgi eller stråling ikke er mulig består i hovedsak av behandling med «hedgehog»-hemmer (HHI). Ifølge det nasjonale handlingsprogrammet vil slik behandling ofte gi god respons, men mange pasienter ender med å stoppe behandlingen prematurt som følge av bivirkninger som kramper og smerter i muskler, tap av smak og appetitt og utvikling av alopeci (hårtap) (2). Det fins i dag to ulike HHI-medikamenter på markedet i Norge (vismodegib og sonidegib), og begge disse er inkludert i gjeldende anbefalinger for legemidler til behandling av basalcellekarsinom i LIS-anbudet for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (7).

De norske retningslinjene angir ingen anbefalinger for andrelinjebehandling etter HHI, og ingen andre legemidler enn cemiplimab er spesifikt godkjent til dette bruksområdet. Ifølge Sanofi tilbys ikke pasienter rutinemessig aktiv andrelinjebehandling ved avansert BCC, og disse pasientene mottar i dag i hovedsak støttebehandling («best supportive care», BSC), som sårstell, smertelindring, ernæring og behandling av infeksjoner.

#### **1.4.3 Forventet bruk av cemiplimab i norsk klinisk praksis**

I henhold til godkjent indikasjon skal cemiplimab benyttes som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC som har progrediert under behandling med eller er intolerante overfor HHI. Cemiplimab er det første legemidlet som er godkjent til behandling av avansert BCC i andrelinjesetting. Cemiplimab vil dermed i hovedsak kun være aktuelt for en gruppe av pasientpopulasjonen som i dag ikke har gode gjenværende behandlingsmuligheter.

I henhold til preparatomtalen skal behandling med cemiplimab pågå inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer. Legemiddelverket forventer at behandling med cemiplimab i klinisk praksis ikke vil pågå utover 2 år, tilsvarende som er tilfelle ved bruk av andre PD1-hemmer til behandling av andre avanserte kreftformer, inkludert cemiplimab ved bruk som monoterapi til behandling av lokalavansert eller metastatisk kutant plateepitelkarsinom.

#### **1.4.4 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er støttebehandling/BSC.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

---

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget i forbindelse med godkjenningen av den aktuelle indikasjonsutvidelsen for cemiplimab bestod av den åpne, énarmede fase II-studien 1620. Den innsendte dokumentasjonen på effekt og sikkerhet av cemiplimab til denne metodevurderingen er basert på denne studien.

### 2.1 STUDIE 1620 (8)

Studie 1620 var en åpen, énarmed fase II-studie av cemiplimab som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert BCC som hadde opplevd sykdomsprogresjon under behandling med HHI eller som var intolerante for tidligere behandling med HHI, eller ikke hadde oppnådd bedre respons enn stabil sykdom (SD) etter 9 måneder med behandling med HHI (ekskl. behandlingsopphold). Studien bestod av to grupper:

- Gruppe 1: pasienter med metastatisk BCC (mBCC)
- Gruppe 2: pasienter med lokalavansert BCC (laBCC)

Studien ekskluderte pasienter med autoimmunsykdom som krevde systemisk behandling med immunsuppressive midler de siste 5 år; tidligere transplantasjon av solide organer; tidligere behandling med anti-PD-1/PD-L1-terapi eller annen behandling med immunsjekkpunkthemmere; hiv-infeksjon, hepatitt B eller hepatitt C, eller ECOG funksjonsscore  $\geq 2$ . Pasientene i begge grupper fikk administrert cemiplimab 350 mg som monoterapi hver 3. uke. Behandlingen pågikk til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 93 uker.

Ved siste datakutt (juni 2020) var totalt 138 pasienter med avansert BCC inkludert i effektanalysen fra studien, 54 pasienter med mBCC og 84 pasienter laBCC. I laBCC-gruppen var median alder 70,0 år (variasjonsbredde: 42–89): 31 av pasientene (37 %) var  $<65$  år. Totalt 56 (67 %) var menn; ECOG PS var 0 (61 %) og 1 (39 %). Median antall tidligere kreftoperasjoner var 3,0 (variasjonsbredde: 1 til 43), og 50 % av pasientene hadde fått minst én tidligere strålebehandling mot kreft.

I mBCC-gruppen var median alder 63,5 år (variasjonsbredde: 38–90): 27 av pasientene (50 %) var  $<65$  år gamle. Totalt 38 pasienter (70,4 %) var menn; ECOG PS var 0 (66,7 %) og 1 (33,3 %). Median antall tidligere kreftoperasjoner var 2 (variasjonsbredde: 1 til 8), og 59,3 % av pasientene i gruppen hadde fått minst én tidligere strålebehandling mot kreft.

Samtlige pasienter i begge grupper hadde mottatt tidligere behandling med HHI. Blant pasientene i begge grupper hadde totalt 73,2 % avsluttet behandlingen med HHI på grunn av sykdomsprogresjon, 10,1 % på grunn av ingen bedre respons enn SD etter 9 måneder med behandling, og 36,2 % på grunn av intoleranse. Utprøver kunne velge mer enn én årsak til at behandling med HHI ble seponert.

### **2.1.1 Effektresultater**

Det primære endepunktet i studien var samlet responsrate («overall response rate», ORR), definert som andel pasienter med den beste generelle respons på komplett respons (CR) eller delvis respons (PR), vurdert av en uavhengig sentral komité (ICR) i henhold til RECIST versjon 1.1 for pasienter med mBCC og kompositt responskriterier for pasienter med laBCC.

Ved datakutt juni 2020 var median oppfølgingstid 15,9 måneder blant pasientene med laBCC og 8,5 måneder blant pasienter med mBCC. På dette tidspunktet hadde totalt 119 av pasientene i begge grupper samlet tilstrekkelig oppfølgingstid til å kunne analyseres i effektanalysen. Resultatene for de primære endepunktet, samt de sekundære endepunktet responsvarighet (DOR) og tid til respons (TTR) er oppsummert i tabell 1.

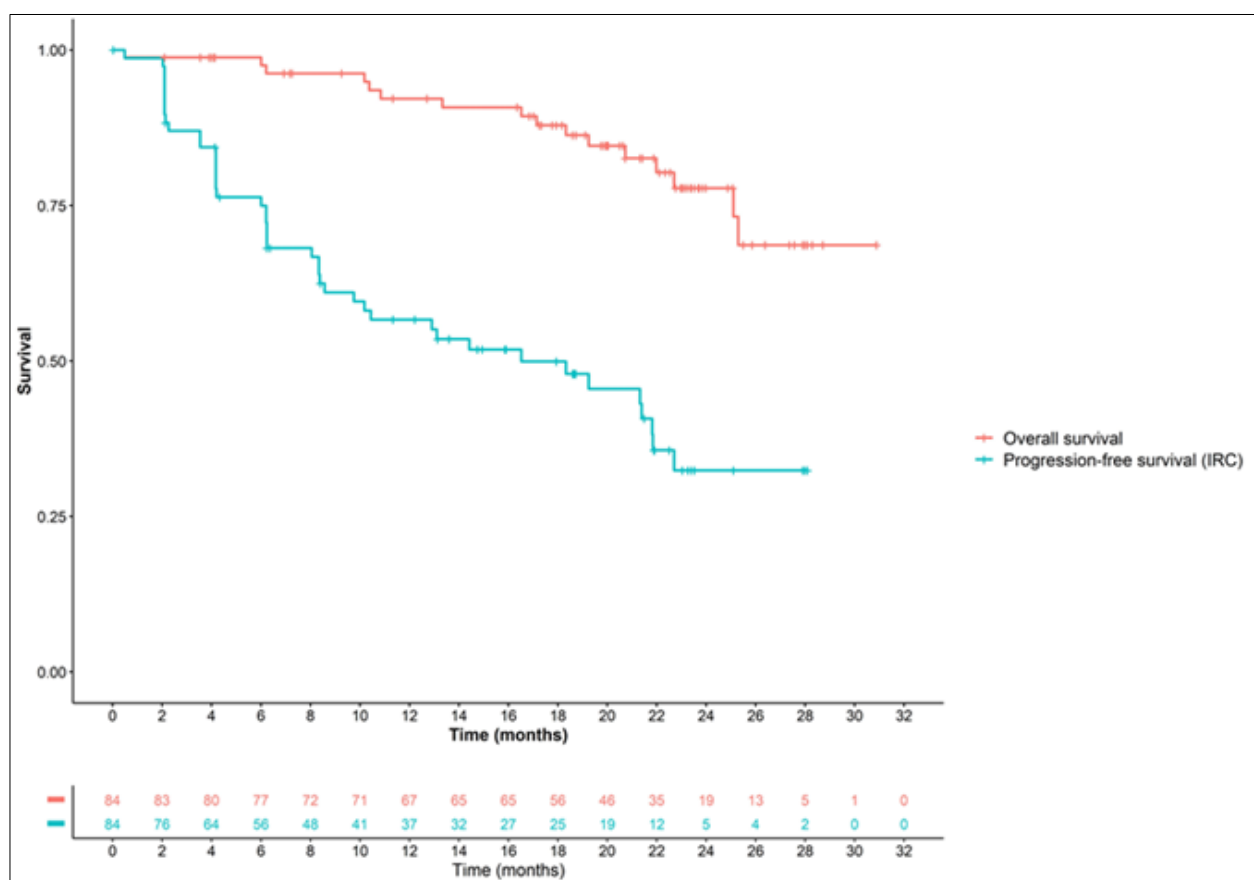
Tabell 1: Effektresultater fra studie 1620 (1).

Effektendepunkter	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg Q3W	cemiplimab 350 mg Q3W
	N=84	N=35
	ICR	IA
<b>Best generell respons (BOR)<sup>a, b, c</sup></b>		
Objektiv responsrate (ORR: CR+ PR) (95 % KI)	27 (32,1 %) (22,4, 43,2)	10 (28,6 %) (14,6, 46,3)
Komplett respons (CR)-rate <sup>d</sup> (95 % KI)	6 (7,1 %) (2,7, 14,9)	1 (2,9 %) (0,1, 14,9)
Delvis respons (PR)-rate	21 (25,0 %)	9 (25,7 %)
Rate for progressiv sykdom (PD)	9 (10,7 %)	9 (25,7 %)
<b>Duration of response (DOR)</b>	N=27 respondere	N=10 respondere
Median <sup>e</sup> (måneder) (95% CI)	NR (15,5, NE)	NR (4,3, NE)
Variasjonsbredde (observert) (måneder)	1,9 – 25,8+	4,3 – 25,1+
Pasienter med DOR ≥ 6 måneder, % <sup>e</sup> (95% CI)	91,7 % (70,6, 97,8)	90,0 % (47,3, 98,5)
<b>Tid til respons (TTR)</b>	N=27 respondere	N=10 respondere
Median (måneder) (Variasjonsbredde)	4,3 (2,1 – 21,4)	4,1 (2,1 – 8,2)

KI: konfidensintervall; +: Betegner pågående ved forrige vurdering; Q3W: hver 3. uke; ICR: Independent Central Review (Uavhengig sentral gjennomgang); IA: Investigator Assessed (Vurdert av utprøver); NR: Not reached (Ikke oppnådd); NE: Not evaluable (Ikke vurderbart)

- Median varighet av oppfølging: laBCC: 15,9 måneder, mBCC: 8,5 måneder
- Inkluderer 2 laBCC-pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene utelukkende på grunnlag av «Ikke bedre enn stabil sykdom (SD) etter 9 måneder med HHI-terapi». BOR-resultater ved ICR var SD for 1 pasient og NE for 1 pasient.
- Inkluderer 3 mBCC-pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene utelukkende på grunnlag av «Ikke bedre enn SD etter 9 måneder med HHI-terapi.» BOR-resultater med IA var PR for 1 pasient og PD for 2 pasienter.
- Lokalt fremskredne BCC-pasienter i studie 1620 trengte biopsi for å bekrefte komplett respons.
- Basert på Kaplan Meier-estimer.

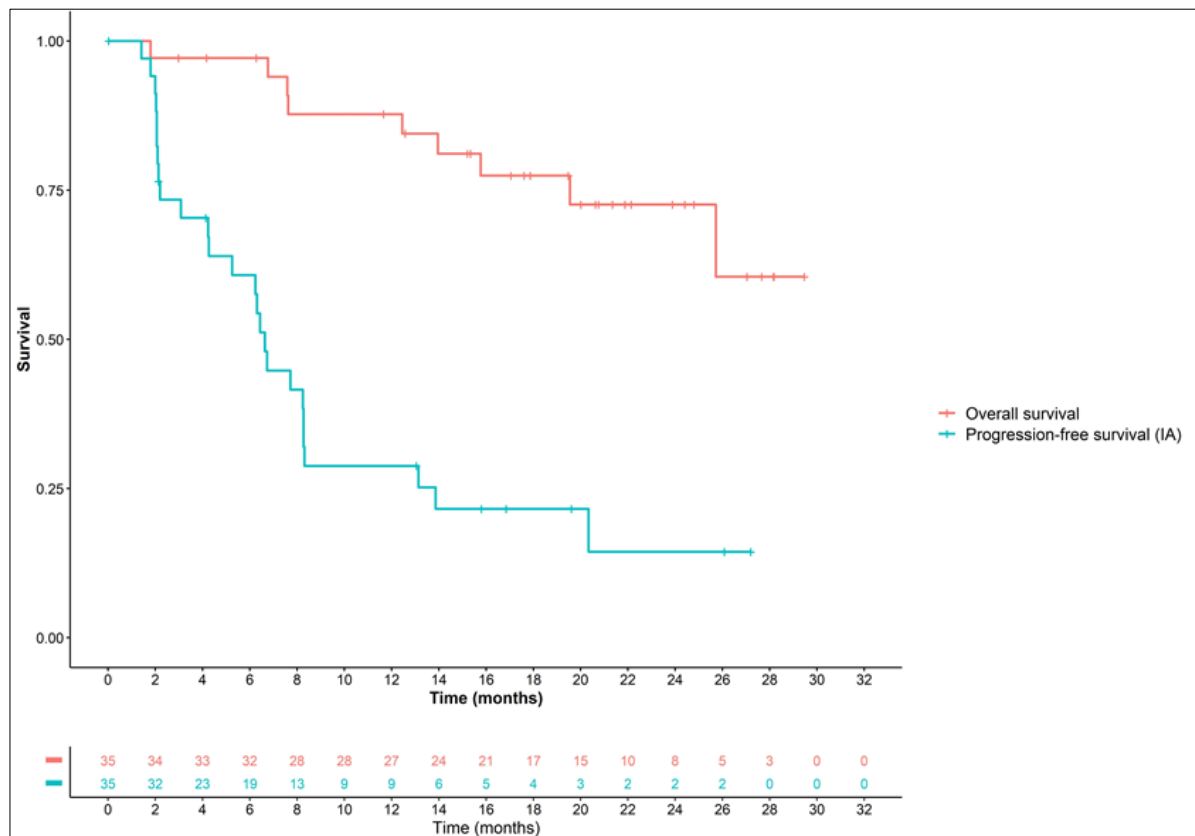
Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var sekundære endepunkter i studien. Ved siste datakutt var utprøvert median PFS blant pasientene med laBCC 17,1 måneder (95 % KI: 10,3–21,4) og median PFS vurdert etter uavhengig sentral gjennomgang (ICR) 16,5 måneder (95 % KI: 8,6–21,8). Median OS blant pasientene med laBCC var på dette tidspunktet ikke nådd, men estimert sannsynlighet for overlevelse ved 12 og 24 måneder var henholdsvis 92,2 % (95 % KI: 83,4–96,4) og 77,8 % (95 % KI: 64,7–86,5). Kaplan-Meier-estimater av PFS og OS for laBCC-pasientene er vist i figur 1.



Figur 1: Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse, lokalavansert populasjon, studie 1620.

Blant kohorten med mBCC var median utprøvert PFS 6,6 måneder (95 % KI: 4,2–8,3). Median OS var ikke nådd for mBCC-kohorten, men estimert sannsynlighet for overlevelse etter 12 og 24 måneder var henholdsvis 87,7 % (95% KI: 70,5–95,2) og 72,6 % (95 % KI: 51,9–85,5). Kaplan-Meier-estimater av PFS og OS for mBCC-pasientene er vist i figur 2.





Figur 2: Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse, metastatisk populasjon, studie 1620.

Ved siste datakutt hadde totalt 66,7 % av pasientene med mBCC og 65,5 % av pasientene med laBCC avsluttet behandlingen med cemiplimab. De vanligste årsakene til behandlingsavslutning var sykdomsprogresjon (48,1 % og 35,7 % av pasientene med henholdsvis mBCC og laBCC) og bivirkninger (5,6 % og 16,7 % for pasientene med henholdsvis mBCC og laBCC).

### 2.1.2 Sikkerhet

Sikkerhetsdata fra studie 1620 (datakutt juni 2020) inkluderte totalt 138 pasienter. De vanligste bivirkningene som ble observert blant pasientene i studien (uansett grad) var fatigue (34,1 %), kraftløshet (asteni) (15,2 %), diare (28,3 %) og kløe (18,8 %). De vanligste observerte bivirkningene av grad  $\geq 3$  var hypertensjon (5,8 %), tykktarmbetennelse (kolitt) (2,9 %), fatigue (2,9 %), urinveisinfeksjon (2,3 %), hypokalemi (2,3 %), synshemming (2,3 %) og hypertensjon (2,3 %). Totalt 19 pasienter (14 %) avsluttet behandlingen med cemiplimab prematurt som følge av bivirkninger.

Ifølge EMA var den observerte sikkerhetsprofilen til cemiplimab i studie 1620 som forventet for PD1-hemmere, tatt i betraktning den aldrende pasientpopulasjonen. Det ble ikke detektert nye sikkerhetsfunn som ga grunn til bekymring (4).

### 3 OPPSUMMERING

---

BCC er den vanligste formen for hudkreft, og det anslås at det oppstår over 12 000 nye tilfeller av BCC i Norge hvert år. BCC er en kreftform som vokser langsomt og har svært lavt potensiale for metastaser. De aller fleste tilfeller av BCC kan behandles kurativt med lokal behandling, som kirurgi eller stråling. I svært sjeldne tilfeller av BCC vil det likevel ikke være mulig med lokal kurativ behandling. Medikamentell behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC hvor kirurgi eller stråling ikke er mulig består i hovedsak av behandling med «hedgehog»-hemmer (HHI). Dette gir god respons hos mange pasienter med avansert BCC, men mange ender likevel med å avslutte behandlingen prematurt på grunn av bivirkninger. Pasienter som progredierer under behandling med HHI, eller som er intolerante overfor HHI, har i dag ingen tilgjengelig effektiv behandling. Cemiplimab er det første legemidlet som er godkjent til behandling av avansert BCC i andrelinjesetting.

I henhold til gjeldende bestilling har Legemiddelverket i denne metodevurderingen oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av cemiplimab som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC, som har progrediert under behandling med eller er intolerante overfor HHI.

#### **Effekt**

Cemiplimab ble godkjent til behandling av avansert BCC på bakgrunn av den åpne, énarmete fase II-studien 1620, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk BCC som hadde progrediert under behandling med eller var intolerante overfor en HHI. Etter en median oppfølgingstid på 15,9 måneder ble det demonstrert en responsrate på 32,1 % blant pasientene med lokalavansert BCC. Etter en median oppfølgingstid på 8,5 måneder var responsraten blant pasienter med metastatisk BCC på 28,6 %. Median responsvarighet var ikke nådd for noen av pasientgruppene i studien. Ved siste datakutt var median PFS vurdert av IRC 16,5 måneder (95 % KI: 8,6–21,8) for pasientene med laBCC og median utprøvervurdert PFS var 6,6 måneder (95 % KI: 4,2–8,3) for pasientene med mBCC. Median OS var ikke nådd for noen av gruppene i studien, men estimert sannsynlighet for OS etter 12 måneder var 92,2 % for laBCC og 87,7 % for mBCC.

Ifølge EMA kan den observerte effekten av cemiplimab anses som klinisk signifikant for denne pasientpopulasjonen. Resultatene må likevel tolkes med forsiktighet, ettersom studien manglet komparatorarm som umuliggjør direkte tallfesting av effektstørrelsen sammenlignet med støttebehandling/BSC.

#### **Sikkerhet**

Ifølge EMA var den observerte sikkerhetsprofilen til cemiplimab i studie 1620 som forventet for PD1-hemmere, tatt i betraktning den aldrende pasientpopulasjonen. Det ble ikke detektert nye sikkerhetsfunn som ga grunn til bekymring.

Statens legemiddelverk, 03-03-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Morten Søndena  
Saksutreder

## REFERANSER

---

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Libtayo 2021 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf)].
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hode-/halskreft - Nasjonal faglig retningslinje 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hode-hals-kreft-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20hode-halskreft.pdf/> /attachment/inline/c0da55c4-473c-4e86-a626-d43e5ba906bc:f355c954824eaaee5b1cf8a476655ab8bed61ac9/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20hode-halskreft.pdf].
3. Kreftregisteret. Meldepliktige diagnoser 2022 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Innrapportering/Meldepliktige-diagnoser/>].
4. European Medicines Agency. Libtayo - Public Assessment Report - Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0012 2021 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf)].
5. Kappelin J, Green AC, Ingvar A, Ahnlide I, Nielsen K. Incidence and trends of basal cell carcinoma in Sweden: A population-based registry study. Br J Dermatol. 2021.
6. Helsenorge. Hudkreft 2021 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/hudkreft/>].
7. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 2021 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
8. 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.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT**

---

Sanofi har ikke levert kommentarer til denne metodevurderingen.