



NVDV-Standpunt cemiplimab

Domeingroep Oncologie

Het standpunt cemiplimab betreft de behandeling van volwassen mensen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd PCC van de huid (cPCC) niet (meer) in aanmerking komend voor curatieve chirurgie en/of curatieve radiotherapie.

Voor een kleine geselecteerde groep patiënten met lokaal uitgebreid cPCC dan wel gemetastaseerd cPCC waarbij chirurgie en radiotherapie niet meer mogelijk is, is er momenteel geen effectieve behandeling beschikbaar. Patiënten bevinden zich in een schrijnende situatie, aangezien er momenteel geen geregistreerde systemische geneesmiddelen beschikbaar zijn. In nationale of internationale richtlijnen ontbreken aanbevelingen voor de behandeling van dit gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid en gezien de beperkt gunstige uitkomsten en het ongunstige tolerantieprofiel van chemotherapie, wordt dit in de praktijk niet aan deze vaak oudere patiëntengroep gegeven. Uit een onlangs verschenen gecombineerde fase 1- en 2-studie van Migden et al. naar de behandeling van een uitbehandelde groep patiënten met cemiplimab bleek dat in patiënten met advanced cPCC, de helft een goede response vertoonde op behandeling met cemiplimab. [1] Het betreft echter een kleine groep met heterogene patiënten van zowel eerder met chemotherapie behandelde patiënten als nog niet met chemotherapie behandelde patiënten. In gepubliceerde fase 1-studie werden 26 patiënten met advanced cPCC behandeld en was er response in de helft daarvan. Van deze 13 patiënten hield de response langer dan 6 maanden aan in 7 patiënten. De *adverse events* in de studie waren qua ernst vergelijkbaar met die welke gezien worden bij andere immuuntherapieën. [1,2] Er zijn in de fase 1-studie 5 van de 26 patiënten overleden waarvan 1 als gevolg van *adverse events*. In de fase 2-studie in 59 patiënten met gemetastaseerd PCC werd de mediane duur van response nog niet bereikt. In deze studie overleden 11 van de 59 patiënten waarvan 3 door *adverse events*. Gezien het stadium van de ziekte en het grote aandeel van zwaar voorbehandelde en oudere patiënten in de onderzoekspopulatie, werd dit door de EMA aanvaardbaar geacht.

In het *European assessment report* (EPAR) [2] zijn meer data beschikbaar en wordt beschreven dat in de groep met de langste follow-up (groep 1; 16,5 maanden) >90% van de patiënten nog response heeft voorbij de 6 maanden. Over alle groepen (met kortere follow-up) is dit >75%. Hierin wordt ook beschreven dat van de in totaal 67 van de 297 monotherapiepatiënten die stierven in de verschillende fase 1- en fase 2-onderzoeken, er 56 overleden als gevolg van ziekteprogressie en 7 als gevolg van de behandeling. In deze groep monotherapiepatiënten overleed 2,4% van de patiënten als gevolg van de bijwerkingen.

In navolging op deze studie zijn op specifiek verzoek van een internist-oncoloog in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en het Radboudumc inmiddels 33 patiënten op *named-patient* basis behandeld met de geregistreerde dosis cemiplimab. De resultaten in de praktijk zijn volgens de behandelaren overeenkomstig met de resultaten van de fase 2-studie (ORR van 40-50%), zoals ook blijkt uit een standpunt van enkele experts. [3]

Het Bestuur heeft de Domeingroep Oncologie verzocht een standpunt te concipiëren inzake de behandeling van advanced PCC en gemetastaseerd PCC niet in aanmerking komend voor chirurgie of radiotherapie.

ONDERBOUWING

1. Is er sprake van een nieuwe markt of vervangingsmarkt

- Bij vervangingsmarkt aansluiten bij aanbeveling van richtlijn die betrekking heeft op deze groep medicijnen (bijvoorbeeld anti-IL17 middelen), verwijzen naar betreffend hoofdstuk.
- Bij nieuwe markt: plaatsbepaling ten opzichte van andere medicatie. Zie ook de Horizonscan.

Er is sprake van een nieuwe markt: momenteel is er geen effectieve, geregistreerde behandeling voor patiënten met advanced of gemetastaseerd cutaan PCC waarbij chirurgie en/of radiotherapie niet meer mogelijk is.

Indicatie versus label

Indicatie: volwassen mensen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd PCC van de huid (cPCC) niet (meer) in aanmerking komend voor curatieve chirurgie en/of curatieve radiotherapie

Label: volwassen mensen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd PCC van de huid (cPCC) niet (meer) in aanmerking komend voor chirurgie en/of radiotherapie

2. Eventuele beperkingen met betrekking tot voorschrijven: expertisecentra of iedereen? Toetsing? Et cetera.

- Voorschrijven alleen door expertisecentra met ervaring inzake het multidisciplinair behandelen van gemetastaseerde en advanced cPCC's in een hoofhals-werkgroep, alsook wat betreft oncologische immunotherapie, met actieve participatie van dermatologen in deze werkgroepen.
- De medisch oncoloog is hoofdbehandelaar; de dermatoloog is ten minste medebehandelaar.

- Verplichte prospectieve registratie door voorschrijvers in een database.
- Herevaluatie na 3 jaar waarbij het behandelbesluit wordt heroverwogen op basis van nieuwe data van de behandelde patiënten, nieuwe literatuur met definitieve data van lange termijn follow-up, ofwel een andere grote studie ofwel *real life data*.

Afname tumormateriaal voorafgaand aan de behandeling en opslag in een centrale biobank wordt aanbevolen.

3. Specifieke aanbevelingen voor veiligheid:

- In principe komen patiënten in aanmerking met performance status 0-1; echter indien in het multidisciplinair overleg wordt besloten dat er toch een indicatie is voor behandeling, kan een uitzondering gemaakt worden voor patiënten met een ECOG status van 2.

STANDPUNT

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVDV het volgende standpunt in inzake de behandeling van cemiplimab voor advanced of gemetastaseerd PCC niet meer in aanmerking komend voor chirurgie en radiotherapie: wij bevelen aan dat deze behandeling mogelijk moet zijn als aan bovengenoemde voorwaarden is voldaan.

Concluderend: de data zijn weliswaar beperkt, maar aangezien er momenteel geen andere behandelingen zijn, is de beschikbaarheid van dit middel wenselijk. Ons advies is om een beperkt aantal expertisecentra aan te wijzen waar dit middel kan worden voorgeschreven. Centra waar cemiplimab voor deze indicatie kan worden voorgeschreven, hebben bewezen expertise in het multidisciplinair behandelen van gemetastaseerde en advanced cPCC's in een hoofhals-werkgroep met actieve participatie van dermatologen. Daarnaast hebben deze

centra bewezen expertise met oncologische immunotherapie, wederom met actieve participatie van dermatologen. Daarnaast is het van belang te letten op een evenwichtige geografische spreiding van de centra. Andere voorwaarden die de NVDV zou willen stellen, zijn dat de indicatiestelling in een multidisciplinair overleg wordt geaccordeerd plus de verplichte deelname van voorschrijvers aan een prospectieve registratie in een database. Daaraan koppelt de NVDV de aanbeveling om, voorafgaand aan de behandeling, te zorgen voor afname en opslag van tumormateriaal in een centrale biobank. Ten slotte adviseert de NVDV herevaluatie na 3 jaar om te beoordelen of met toegenomen evidence de huidige uitspraken nog steeds te rechtvaardigen zijn, dus dat de behaalde resultaten representatief zijn en er een langdurige response wordt beschreven.

Datum bestuurlijke vaststelling: 14 februari 2020

Publicatie NTvDV: nummer 3 (maart), 2020

LITERATUUR

1. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-51.
2. European Public Assessment Report (EPAR), https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf; EMA/CHMP/368468/2019; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 26 April 2019.
3. van Herpen C, Haanen J, Nijsten T. Expert-standpunt Cemiplimab [ongepubliceerde data 2020].

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl