

Cemiplimab (Libtayo) **vid avancerad kutan skivepitelcancer**

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-03-29

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Cemiplimab (REGN2810) är en rekombinerad human IgG4 monoklonal antikropp som påstås binda med hög affinitet och specificitet till PD-1 (programmed death 1) receptorer på aktiverade T-celler och därmed blockerar den hämning av T-cellproliferation och cytokinproduktion som sker vid bindning av PD-1 receptorn med liganderna PD-1L1 och PD-1L2. Den primära liganden PD-1L1 uttrycks i flera olika tumörtyper. Prekliniska modeller har påvisat förbättrad antitumör immunitet genom blockering av interaktionen mellan PD-1 receptorn och dess ligander PD-1L1 och PD-1L2. Efterföljande kliniska studier har uppvisat god respons av PD-1/PD-1 hämning som behandling för flera tumörsjukdomar som bland annat avancerat malignt melanom, lung- och njurcancer. [1] [2]

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. i samarbete med Sanofi har utvecklat cemiplimab som marknadsförs som systemisk monoterapi vid indikationen metastaserad och lokalt avancerad kutan skivepitelcancer (CSCC) där patienterna ej bedöms som kandidater till kurativ kirurgi eller strålbehandling. Som bakgrund kan nämnas att CSCC tillhör en grupp av tumörer där exponering av UV-strålning utgör en dominant riskfaktor och därmed uppvisar hög mutationsbörda. Ytterligare är immunosuppression starkt associerad med ökad risk för utveckling och spridning av CSCC varför det föreligger en biologisk motiverande grund till att immunoterapi kan ses som en lovande behandlingsform. I likhet med andra tumörer med hög mutationsbörda där immunoterapi med hämning av PD-1 associerats med positiv klinisk respons har PD-1 blockad vid CSCC förväntats uppvisa liknande resultat [1] [3] [4].

I den pågående fas II-studie vars preliminära resultat ligger till grund för ansökan om marknadsföringsgodkännande har cemiplimab 3 mg/kg administrerats intravenöst under 30 minuter varannan vecka [3]. I studien ingår även en grupp patienter som administreras 350 mg cemiplimab var tredje vecka men vars resultat ännu inte är publicerade. I den amerikanska produktbeskrivningen som finns tillgänglig efter godkännande av FDA i september 2018 rekommenderas dosen 350 mg administrerad enligt ovan var tredje vecka [2].

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsföringsgodkännande skickades in till EMA i april 2018 och ett godkännande förväntas under våren 2019.

Kliniskt behov och patientpopulation

Hudcancer exklusive malignt melanom tillhör den näst största cancersjukdomen för både män och kvinnor och utgör den cancerform som ökar mest i Sverige [5] [6]. Kutan skivepitelcancer är den näst vanligaste maligna hudcancertypen, efter basalcancercancer, och representerar 20 % av hudcancertumörerna [7]. Enligt Socialstyrelsens cancerregister anmäldes 4029 invasiva CSCC hos män respektive 2 925 hos kvinnor 2016 i Sverige [8]. Antalet diagnosticerade CSCC har ökat alarmerande de senaste decennierna med en årlig incidensökning de senaste 10 åren på 5 % för män och 6,5 % för kvinnor [9]. Den högsta incidensen av CSCC ses i kroniskt solexponerad hud i huvud-halsområdet hos personer över 60 år [9] och medianåldern vid insjuknande är 79 år [10]. Det har uppskattats att 1,9–5,15 % av patienterna med CSCC utvecklar spridd sjukdom och att 1,5–2,1 % drabbas av sjukdomsassocierad död [11] [12] [13] [14] men statistiken är osäker då siffrorna ofta inkluderar SCC i både hud och slemhinna. Patienter under immunosuppression uppvisar mer aggressiva tumörer med en 5-10 gånger högre risk för spridning [15]. Eftersom incidensen av CSCC ökar med ålder bedöms denna cancerform leda till ett växande folkhälsoproblem i den åldrande befolkningen i Sverige [16].

Majoriteten av skivepitelstumörer har mycket god prognos med en 5-års överlevnad på mer än 90 % men tumören uppvisar ett invasivt tillväxtsätt med potential till både regional spridning och fjärrmetastaser vilket medför en betydligt sämre prognos i den sistnämnda drabbade gruppen [9] [17] [15]. Studier har visat en dödlighet på >70 % och en medianöverlevnad på mindre än två år vid metastaserad CSCC [7] [15]. Approximativt 85 % av metastaserna involverar regionala lymfkörtlar följt av fjärrmetastaser i lunga, lever, hjärna, hud och skelett [15].

Den viktigaste riskfaktorer inkluderar hög kumulativ UV-exponering och ljushyllta individer med hud känslig för UV-strålning löper störst risk för utveckling av CSCC. Ytterligare är immunosuppression, strålbehandling, kronisk inflammerad hud och kroniska sår exempel på riskfaktorer [9]. Organtransplanterade patienter är associerade med en 65-250 gånger högre risk att utveckla CSCC än den generella befolkningen [15]. Emellertid är patienter under immunsänkande eller annan immunomodulerande behandling exkluderade i studien som ligger till grund för denna rapport varför det kan ifrågasättas huruvida den berörda subgruppen av patienter kan anses tillhöra den potentiella målgruppen för cemiplimab.

Förskrivarkategori

Läkare verksamma inom onkologi och dermatologisk onkologi.

Rekommenderad behandling idag

Enligt SDKO:s (Svenska Sällskapet för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi) 2016 års revision av riktlinjer behandlas primära invasiva skivepitelstumörer med kirurgisk excision som gold standard vilket i en majoritet av fallen blir kurativt förutsatt att de kirurgiska marginalerna är tillräckliga. I andra hand står curettage med efterföljande kryobehandling eller electrodesiccation som alternativ behandling för lågrisktumörer. Inoperabla tumörer kan strålbehandlas. Patienter med regional lymfkörtelspridning behandlas med fördel multidisciplinärt med terapeutisk lymfkörtelutrymning med eller utan postoperativ strålbehandling av både regional lymfkörtelstation och området för primärtumörens lokalisering. Patienter med fjärrmetastaser remitteras till onkologen för ställningstagande till

kemoterapi. Cisplatin, 5-FU, metotrexat och/eller vinblastin nämns som exempel. Kemoterapin ges med eller utan adjuvant strålbehandling. Både kemo- och strålterapi kan ges i symptomlindrande syfte [9].

I en publicerad artikel med Europeiska konsensusbaserade riktlinjer 2015 påtalas en brist på evidens gällande systemisk behandling vid lokalt avancerad och metastaserad CSCC (Stadium IV tumörer enligt American Joint Committee on Cancer – TNM klassificering) varför det inte finns någon rekommenderad standardregim. De kemoterapeutiska preparaten som används inkluderar platinderivat, 5-FU, bleomycin, metotrexat, adriamycin, taxaner, gemcitabine eller ifosfamid som monoterapi i första hand eller i kombinationer vid mer aggressiva behandlingsförsök. Kombinationsterapi och monoterapi har rapporterats resultera i remission i 80 respektive 60 % av de drabbade patienterna men uppvisat snabb tumörrecidiv och avsaknad av kurativ effekt. Emellertid har detta ej studerats i kontrollerade kliniska prövningar eller kunnat konfirmeras i efterföljande studier varför resultaten ska tolkas med försiktighet. Kemoterapi indikeras palliativt för patienter med fjärrmetastaser men toxicitet är problematisk hos framförallt de geriatriska patienterna som ofta kräver anpassad dosering och omhändertagande. EGFR hämmare som cetuximab har godkänts för behandling av metastaserad SCC i huvud-hals-regionen och lyfts fram som ett andrahandsalternativ efter fallerande mono- och polyterapi med kemoterapi för avancerad CSCC [15]. Nationella riktlinjer eller mer detaljerad information om den onkologiska behandlingen i Sverige för patientgruppen som denna rapport berör har inte gått att finna.

Klinisk effekt

Studieupplägg

Mot bakgrund av att en patient med avancerad CSCC uppvisat en ihållande och fullständig behandlingsrespons under dosökningsfasen av en fas I studie av cemiplimab [4] har en öppen multicenter fas I expansions kohortstudie (NCT02383212) utförts vars resultat publicerats tillsammans med en pågående fas II kohortstudie (NCT02760498) i en gemensam artikel [3]. I studierna har man undersökt säkerhetsprofilen och behandlingsrespons av cemiplimab hos patienter med lokalt avancerad (LA-CSCC) eller metastaserad kutan skivepitelstumör (M-CSCC). Det primära utfallsmåttet i fas I-studien var cemiplimabs säkerhets- och biverkningsprofil. Övergripande behandlingssvar utgjorde det primära utfallsmåttet i fas II-kohorten och sekundärt utfallsmått i fas I-kohorten. De ytterligare sekundära utfallsmåtten var gemensamma för studierna och inkluderade responsvaraktighet, överlevnad utan tumörprogress, total överlevnad och allvarliga oönskade händelser. Ytterligare utfördes analyser för att bedöma utsträckning av tumörkontroll som behandlingen medförde, definierat som andelen patienter som ej uppvisat tumörprogress under minst 105 dagar. Från fas II-studien presenteras endast de resultat från den kohortgrupp bestående av patienter med M-CSCC som föreligger vid publiceringen av artikeln.

I fas I-studien inkluderades 26 patienter med LA-CSCC där tumören ej bedömdes vara kandidat för kirurgi och patienter med M-CSCC. I gruppen med LA-CSCC bedömdes patienterna ej vara kirurgikandidater om de genomgått två eller fler kirurgiska ingrepp med återkommande tumörrecidiv eller om kirurgin innebar oacceptabelt hög risk för komplikationer eller deformitet. I fas II-studien inkluderades 59 patienter som delades upp i två grupper beroende på om den kutana skivepitelstumören var metastaserad eller lokalt avancerad. I gruppen med M-CSCC inkluderades patienter med regional metastas, fjärrmetastas eller båda och den publicerade artikeln, liksom denna rapport, presenterar endast resultaten av kohortstudien på denna grupp. Övriga huvudkriterier för inklusion var gemensamma för de båda studierna och innefattade adekvat organfunktion, låg funktionsbegränsning ("ECOG performance status" 0

eller 1) och närvaro av minst en lesion som var mätbar enligt RECIST 1.1. Patienter med organtransplantation i anamnesen, signifikant autoimmun sjukdom eller malignitet (utöver CSCC) med invasions- eller spridningspotential inom de senaste 3-5 åren inkluderades inte i studien. Ytterligare utgjorde tidigare behandling med PD-1 hämmare, immunmodulerande läkemedel, kortison eller annan systemisk cancerbehandling exklusionskriterier (för mer detaljerad beskrivning se tabell 2 och 3).

I både fas I- och fas II-studien var majoriteten av deltagarna män (81 respektive 92 %) över 65 års ålder med medianålder 73 respektive 71 år med tumörlokaliseringer främst i huvud-halsområdet följt av extremiteter eller bål. Majoriteten hade genomgått både tidigare strålbehandling och systemisk behandling för diagnosen. I fas I studien var det tämligen jämt fördelat mellan deltagare med lokalt avancerad sjukdom, regional- och fjärrmetastas. I fas II-studien där endast resultat från patienter med metastaserad sjukdom föreligger utgjorde patienter med fjärrmetastas en majoritet på 76 %.

Behandlingsregimen innebar en intravenös administration av cemiplimab 3 mg/kg under 30 minuter varannan vecka i 48 veckor för fas I studien och i 96 veckor för fas II-studien. En grupp med patienter diagnostiserade med M-CSCC vars resultat ej publicerats ännu i fas II-studien har administrerats 350 mg var tredje vecka. Behandlingen avslutades vid uppkomst av intolerabla biverkningar eller konfirmerad tumörprogress.

Säkerhetsprofilen som utgjorde det primära utfallsmåttet i fas I-studien bedömdes genom självrapportering av oönskade händelser vars allvarlighetsgrad graderades enligt *National cancer Institute Common Terminology criteria for Adverse Events, version 4.03*. Behandlingsresponsen bedömdes enligt en "independent central review" var åttonde vecka efter helkroppsradiologi där tumörbördan mättes och responsen bedömdes enligt de standardiserade kriterierna i RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 [18] i båda studierna. I fas II-studien där övergripande behandlingsrespons under 12 behandlingscykler utgjorde det primära utfallsmåttet användes ytterligare digital medicinsk fotografering av huden enligt protokollspecificerade kriterier i bedömningen. För att klassificeras som en fullständig behandlingsrespons oblikerades huvudlesionerna gå i otvetydig total regress och eventuella lymfkörtelförstorningar skulle reduceras till mindre än 10 mm i diameter. En partiell tumörrespons definierades som en minst 30 % minskning av summan av huvudlesionernas diameter och sjukdomsprogress definierades som en minst 20 % ökning av densamme. De deltagare vars tumörlesioner varken uppvisade tillräcklig minskning eller ökning av den totalt mätta tumördiametern för att kvalificeras som partiell behandlingsrespons respektive sjukdomsprogress bedömdes uppvisa stabil sjukdom [19]. Deltagarna i fas II-studien kunde ha upp till två huvudlesioner per organ och totalt fem lesioner fick följas som huvudlesioner. De deltagare som bara följdes med icke-huvudlesioner, vilket innebar tumörmassa som inte kunde mätas enligt RECIST 1.1, bedömdes antingen ha en fullständig respons, ofullständig respons (om de inte kunde uppvisa en total tumörregress eller otvetydig progress/uppkomst av nya lesioner) eller tumörprogress (för mer detaljerad beskrivning se utdrag från studieprotokollet, appendix 1). Bekräftande radiologiska undersökningar utfördes efter en period på minst fyra veckor efter en dokumenterad behandlingsrespons.

Resultat

Resultatet av fas I-studiens säkerhetsprofil presenteras ingående under rubriken klinisk observanda. Analysen av de sekundära utfallsmåtten visade att hälften av patienterna (13 patienter) uppvisade en objektiv behandlingsrespons, 65 % bedömdes uppnå ihållande sjukdomskontroll under behandlingen och observerad mediantid till objektiv

behandlingsrespons var 2,3 månader (Se tabell 1). Av de 13 patienter med behandlingsrespons såg man en responsvarighet överstigande 6 månaders tid hos 7 deltagare (54 %). Totalt 11 deltagare (42,3 %) fullföljde behandlingen och en deltagare fortsatte med behandlingen efter studieuppföljningstidens slut. I ett publicerat abstrakt från fas I-studien framkommer att tumörbiopsier utfördes vid baslinjen och dag 29. Tumörer med PD-L1 positiv immunohistokemi utgjorde 81 % av tumörerna före behandlingsstart men ingen association sågs mellan PD-L1-positiva tumörer och objektiv behandlingsrespons [20].

Objektiv behandlingsrespons i fas II-studien observerades i 47 % (28 patienter) av patienterna (Se tabell 1). Hos 4 deltagare bedömdes responsen som fullständig (7 %). Ytterligare uppnådde 61 % ihållande sjukdomskontroll och mediantiden till observerad behandlingsrespons var 1,9 månader. Mediandurationen av behandlingseffekten nåddes ej vid tillfället då primäranalysen som föreligger de publicerade resultaten utfördes. Det kunde dock konstateras att 16 av de 28 deltagare (57 %) med respons uppvisade en varighet överstigande 6 månader. Efter datumet för uppföljningsperiodens slut fortsatte 23 deltagare i ovan nämnda grupp att visa fortsatt respons och fick fortsatt behandling. Av de resterande 5 deltagarna uppvisade 3 sjukdomsprogress efter ca 8-10 månader och data från två deltagare censurerades som följd av kirurgisk excision av huvudlesion respektive bortfall under uppföljning. Varken mediantiden för progressionsfri överlevnad eller total överlevnad nåddes vid uppföljningsperiodens slut men en estimerad sannolik progressionsfri överlevnad och total överlevnad för 12 månader presenteras i artikeln som 53 % (95 % CI, 37-66) respektive 81 % (95 % CI, 68-89). Subgruppsanalyser visade ingen större skillnad i behandlingsrespons mellan deltagare med fjärrmetastas (49 % av 45 patienter) eller regionalt spridd sjukdom (43 % av 14 patienter). Vid ”data cut off” behandlades 59,3 % av deltagarna med cemiplimab.

Sammantaget är resultaten av de två fas I- och fas II-kohortstudierna stabilt överensstämmande med en allmän behandlingsrespons på 50 respektive 47 %. En integrerad analys utfördes av deltagare med metastaserad sjukdom från både fas I- (16 deltagare) och fas II-studierna (59 deltagare) vilken fann en total objektiv respons hos 47 % (95 % CI, 35-59) av de 75 deltagarna. I artikeln nämns även att 6 av de 10 patienterna med lokalt avancerad sjukdom från fas I-studien uppvisade objektiv respons. Författarna hävdar att resultaten indikerar en likvärdig behandlingsrespons på alla typer av A-CSCC men med tanke på de begränsade patientantalen bör slutsatser som ovan dras med försiktighet.

Värt att anmärka är att immunsupprimerade patienter och patienter med organtransplantation i anamnesen exkluderats varför studerad behandlingseffekt eller säkerhet i denna subgrupp med hög risk för att utveckla aggressiv CSCC saknas. Emellertid finns inga kontraindikationer angivna i den amerikanska produktbeskrivningen för cemiplimab. Andelen kvinnor är också påtagligt låg (19 respektive 8 % av deltagarna). Att studierna är öppna medför risk för partisk påverkan. Ytterligare saknas jämförande studier varför eventuella effektvinster med cemiplimab jämfört med de befintliga systemiska behandlingar som används i klinik är svårvärderade. Ytterligare saknas långsiktig överlevnadsdata för cemiplimab vid tidpunkten för utfärdande av denna rapport.

Kliniska observanda

Fas I-studien där medianuppföljningstiden pågick under 11 månader upplevde samtliga deltagare biverkningar. Den vanligaste biverkan var trötthet som drabbade en knapp tredjedel och bedömdes vara behandlingsorsakad. Utöver trötthet bedömdes artralgi, diarré, hypotyroidism, muskelsvaghet och utslag vara de mest förekommande cemiplimabrelaterade biverkningarna med en frekvens på knappt 8 % för respektive symptom. Ytterligare vanliga

besvär av ospecificerad genes var gastrointestinala biverkningar som förstoppning, diarré, illamående och sänkt aptit som angavs av 15 %. Med samma frekvens registrerades även hyperkalcemi, hyperfosfatemi och urinvägsinfektioner. Fem dödsfall skedde under studieperioden varav tre var sekundära till sjukdomsprogress en utgjorde en oönskad händelse i form av en urinvägsinfektion som utvecklades till en akt njursvikt med fatal utgång. Det sista dödsfallet förblev av okänd genes då deltagaren på grund av sjukdomsprogress avslutat behandlingen och uteblev från uppföljning. Samtliga dödsfall bedömdes vara orelaterade till behandlingen med cemiplimab.

De vanligaste biverkningarna som deltagarna i fas II-studien upplevde under medianuppföljningstiden på 7,9 månader utgjordes av diarré (27 %), trötthet (24 %), illamående (17 %), förstoppning (15 %) och utslag (15 %). De biverkningar som bedömdes som grad 3 eller högre och drabbade mer än en deltagare inkluderade cellulit, pneumonit, hyperkalcemi, pleural effusion och död. Totalt 21 allvarliga biverkningarna registrerades och sex bedömdes vara behandlingsrelaterade. Totalt 11 dödsfall skedde under studien varav 8 var sekundära till sjukdomsprogress. Två patienter över 90 år dog i samband med pneumoni respektive djup ventrombos och hyperkalcemi. En 72 årig man dog i sömnen. Ingen obduktion utfördes på de tre sistnämnda.

Under studiernas gång avbröt 53,8 och 40,7 % av deltagarna i fas I- respektive fas II-studien behandlingen i förtid med tumörprogress som motiv i en majoritet av fallen. Oönskade händelser angavs som orsak till 7,7 respektive 6,8 % av behandlingsavbrotten och död utgjorde 7,7 respektive 3,4 %. I den amerikanska produktbeskrivningen varnas för allvarliga och potentiellt fatala immunmedierade biverkningar med angiven frekvens hos de totalt 534 patienter med olika tumörsjukdomar som erhållit behandling med cemiplimab under fas I- och fas II-studierna. Immunmedierad hypotyroidism (6 %), pneumonit (2,4 %), hepatit (2,1 %), hudreaktioner (1,7 %), kolit (0,9 %) och nefrit (0,6 %) finns angivna. I en majoritet av fallen gick symptomen i regress efter avbrott av cemiplimab och administration av kortison. Enligt FASS produktbeskrivningar för de sedan tidigare marknadsgodkända PD-1-hämmarna OPDIVO (nivolumab) och KEYTRUDA (pembrolizumab) har avstötning av organtransplantat rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare.

Sammanfattningsvis var biverkningar vanliga men majoriteten var graderade som 1 eller 2 och av deltagarna i de två studierna avslutade endast 8 respektive 7 % behandlingen som följd av biverkningar. Säkerhetsprofilen bedömdes gå i linje med andra PD-1 hämmare och med tanke på en tämligen hög medelålder bland studiedeltagarna med den ökad känslighet för biverkningar som detta innebär indikerar resultaten att toleransen för cemiplimab ligger på en tillfredsställande nivå. Patienterna måste dock följas upp rigoröst för att tidigt upptäcka allvarliga och potentiellt fatala immunmedierade reaktioner. Värt att notera är att 16 huddiagnoser finns representerade i rapporterade biverkningar vars sammantagna angivna frekvens talar för att hudsymptom som grupp kan vara en av de vanligaste upplevda biverkningarna. Emellertid är cellulit det enda hudsymptom som graderades över 3. I tabell 5-8 finns sammanfattningar av de vanligaste biverkningarna i tabellform som både presenteras som allmänna och behandlingsrelaterade enligt studieforskarnas bedömning för respektive studie.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Enligt clinicaltrials.gov pågår det studier med cemiplimab även vid andra cancerformer. Fas III-studier pågår vid lungcancer (NCT03409614 och NCT03515629) och recidiverande/metastaserad cervixcancer (NCT03257267). Fas I/II-och fas II-studier pågår vid

recidiverande eller refraktära solida tumörer hos barn och unga (NCT03690869), avancerad prostatacancer och lungcancer (NCT03367819, NCT03430063), nydiagnostiserat glioblastom (NCT03491683), platinumresistent ovarialcancer (NCT03564340), recidiverande/refraktärt myelom (NCT03194867) och cancer i orofarynx (NCT03669718). Det finns både studier som tittar på cemiplimab i monoterapi såväl som i kombination med andra läkemedel. Det finns även en fas II-studie som studerar cemiplimab neoadjuvant vid kutan skivepitelcancer (NCT03565783).

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Det finns fler läkemedel i pipeline för behandling av kutan skivepitelcancer, se tabell 4.

Pris

På den amerikanska marknaden kostar en förpackning innehållande 350 mg cemiplimab från \$ 9 000- \$ 10 200 vilket motsvarar ett pris per behandlingscykel mellan 87 000 och 98 000 svenska kronor och årskostnad på 1,5–1,7 miljoner kronor enligt växelkurs 2018-11-06.

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

Ökade läkemedelskostnader är att förvänta och hälsoekonomisk utredning blir sannolikt aktuellt likaså revision av behandlingsriktlinjer med anpassade uppföljningsrutiner. För några i den aktuella patientgruppen kan behandlingen innebära minskad mortalitet och minskat lidande.

Uppföljningsmöjligheter

a) Register

Tumöranmälan för CSCC sker till Socialstyrelsens cancerregister.

b) Uppföljningsparametrar

Utöver klinisk uppföljning av framförallt symtom och kliniska fynd talande för immunmedierade reaktioner bör regelbundna blodprov tas som bland annat bör inkludera lever-, njur- och tyreoidaprover. Behov av uppföljning efter avslutad behandling kan också vara aktuell då immunmedierade reaktioner kan uppstå efter avslutad behandling med PD-1-hämmande behandling [2].

Andra marknader

I september 2018 godkändes cemiplimab (LIBTAYO, Regeneron Pharmaceuticals Inc.) för den amerikanska marknaden på indikationen ”treatment of patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) or locally advanced CSCC who are not candidates for curative surgery or curative radiation”. Substansen var beviljad prioriterad granskning [21].

Troliga framtida försäljningsargument

Företaget lyfter fram att detta är den första PD-1-hämmaren vid avancerad CSCC och att vinster i behandlingsrespons har setts hos denna patientgrupp. Enligt företagets hemsida erbjuder Cemiplimab ett behövligt tillskott till den bristande arsenalen av befintliga behandlingsalternativ för patienter med avancerad CSCC [22].

Författare

Pernilla Svanberg ST-läkare Klinisk Farmakologi, Lund, Region Skåne

Peter Höglund Överläkare Professor Klinisk Farmakologi, Lund, Region Skåne

Anna Bergkvist Christensen, Apotekare, Koordinator för Horizon Scanning – strategier för införande av nya läkemedel

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden saknas.

Tabell 1 Tumörrespons bedömd enligt Independent Central Review [3]

		Fas I expansions kohort (N=26)	Fas II kohort av metastaserad CSCC (N=59)
Bästa övergripande respons – % (antal)	Fullständig respons	0	7 (4)
	Partiell respons	50 (13)	41 (24)
	Stabil sjukdom	23 (6)	15 (9)
	Sjukdomsprogress	12 (3)	19 (11)
	Ej bedömningsbar ¹	12 (3)	12 (7)
	Endast icke-huvudlesjoner	4 (1)	7 (4)
Objektiv respons - % (95 % CI)		50 (30-70)	47 (34-61)
Bestående sjukdomskontroll - % (95 % CI)		65 (44-83)	61 (47-74)
Observerad mediantid till respons - månader ² (intervall)		2,3 (1,7–7,3)	1,9 (1,7-6)

Tabell 2 Sammanfattning av fas I R2810-ONC-1423

	Study of REGN2810 (Anti-PD-1) in Patients With Advanced Malignancies R2810-ONC-1423 NCT02383212 [3]
Studietyper	Fas I, öppen, multicenter, kohortstudie
Antal patienter	26
Inklusionskriterier	<ol style="list-style-type: none"> 1. Påvisad solid progredierande tumör utan tillgängligt ”standard-of-care” behandlingsalternativ. 2. Minst 1 tumörlesion lämplig för bedömning av behandlingssvar. 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1 4. Ålder ≥ 18 år 5. Leverfunktion: <ol style="list-style-type: none"> a) Total bilirubin ≤ 1.5 x övre gränsen av normala referensintervallet (ULN). Vid levermetastas ≤ 3 av ULN. b) Transaminaser ≤ 3 av ULN. Vid levermetastas ≤ 5 av ULN. c) Alkaline fosfatas (ALP) ≤ 2.5 av ULN. Vid levermetastas ≤ 5.0 av ULN. 6. Serum kreatinin ≤ 1.5 av ULN 7. Benmärgsfunktion: <ol style="list-style-type: none"> a) Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL b) Antal räknade neutrofila (ANC) ≥ 1.5 x 10⁹/L c) Antal Trombocyter ≥ 75 x 10⁹/L

¹ På grund av ej genomförda radiologiska undersökningar eller erhållande av radiologiska bilder där bedömning enligt independent centraö review ej tillät sig genomföras.

² Data från patienter med en bekräftad fullständig eller partiell respons

Exklusionskriterier	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pågående eller nyligen (inom de 5 senaste åren) tecken på signifikant autoimmun sjukdom krävande systemisk immunosuppressiv behandling, som kan innebära en risk för AEs. 2. Tidigare behandling med PD-1/PD-L1 hämmare. 3. Tidigare behandling med andra immunomodulerande läkemedel inom 4 veckor eller 4 halveringstider föregående administration av första dosen cemiplimab. 4. Obehandlade cerebrala metastaser. Cerebrala metastaser som progredierat under behandling inom 4 veckor föregående administration av första dosen Cemiplimab. 5. Immunosuppressiv behandling med kortikosteroider (>10 mg dagligen av prednison eller likvärdigt) inom 4 veckor föregående administration av första dosen cemiplimab. 6. Djup ventrombos, lungemboli eller annan tromboembolisk händelse inom 6 månader föregående administration av första dosen cemiplimab. 7. Aktiv behandlingskrävande infektion med HIV, Hepatit B eller Hepatit C. 8. Pneuomoni de senaste 5 åren. 9. Annan cancerbehandling inom 30 dagar föregående administration av första dosen cemiplimab. 10. Tidigare allergisk reaktion mot antikroppsbehandling eller annat läkemedel som används i studien. 11. Allergi mot doxycyklin eller tetracyklin (spårämnen kan förekomma i Cemiplimab). 12. Amning. 13. Graviditet. 14. Annan invasiv malignitet de senaste 5 åren undantaget basalcells- eller skivepitelstumörer som behandlats med lokal behandling. 15. Akut eller kronisk psykiatrisk sjukdom som gör patienten olämplig för studien. 16. Ovilja att förebygga graviditet
Uppföljningstid	48 veckor
Primär utfallsvariabel	Säkerhet och biverkningsprofil
Sekundär utfallsvariabel	- Övergripande behandlingsrespons enligt de standardiserade kriterierna i RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1
Bortfall	<p>14 deltagare (53,8 %) fullföljde ej behandlingen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumörprogression: 7 deltagare (26,9 %) - Död: 2 deltagare (7,7 %) - Oönskade händelser: 2 deltagare (7,7 %) - Patientens beslut: 1 deltagare (3,8 %) - Forskares beslut: 1 deltagare (3,8 %) - Tillbakadragande av medgivande: 1 deltagare (3,8 %)
Resultat (både för primär och sekundär utfallsvariabel)	Se tabell 1

Tabell 3 Sammanfattning av fas II R2810-ONC-1540

	Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma R2810-ONC-1540 NCT02760498 [3]
Studietyp	Fas II, icke randomiserad, global pivotal kohortstudie
Antal patienter	59
Inklusionskriterier	<p>1. Histologiskt bekräftad invasiv CSCC. Undantaget är primär tumörlokalisering på vermillion, nasala slemhinnan, penis, skrotum och perianala området. En blandad histologisk bild med exempelvis sarcomatoida eller adenosquamösa områden uppfyller inte urvalskriterierna</p> <p>2. Minst 1 lesion som är mätbar enligt studiens kriterier. Om en tidigare strålbehandlad lesion ska följas som huvudlesion måste progress ha konfirmerats med biopsi efter strålbehandlingen. Tidigare strålbehandlad lesioner kan följas som icke-måltumörer om det finns minst en annan mätbar lesion som blir huvudlesion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupp 1: Minst 1 mätbar lesion ≥ 10 mm i maximal diameter (1.5 cm för lymfkörtlar) som baslinje enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 criteria (Appendix 1; Eisenhauer 2009). <p>3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1</p> <p>4. Ålder ≥ 18 år</p> <p>5. Leverfunktion:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Total bilirubin ≤ 1.5 x övre gränsen av normala referensintervallet (ULN). Vid levermetastas eller Gilberts syndrom ≤ 3 av ULN. b) Transaminaser ≤ 3 av ULN. Vid levermetastas ≤ 5 av ULN. c) Alkaline fosfatas (ALP) ≤ 2.5 av ULN. Vid levermetastas eller benmetastas ≤ 5.0 av ULN. <p>6. Serum kreatinin ≤ 1.5 av ULN eller estimerad kreatinin clearance (CrCl) >30 mL/min</p> <p>7. Benmärgsfunktion:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL b) Antal räknade neutrofila (ANC) ≥ 1.5 x 10⁹/L c) Antal Trombocyter ≥ 75 x 10⁹/L <p>8. Förmåga att signera ett informerat samtycke</p> <p>9. Förmåga och vilja att följa studiens praktiska moment och studierelaterade processer.</p>
Exklusionskriterier	<p>Se exklusionskriterier för fas I tabell 3 samt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Organtransplantation i anamnesen - Tidigare behandling med BRAF-hämmare - Hinder för utförande av radiologiska undersökningar med kontrast
Uppföljningstid	96 veckor
Primär utfallsvariabel	Övergripande behandlingsrespons bedömd av en ”independent central review” enligt de standardiserade kriterierna i RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1
Sekundär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> - Utdredarens bedömning av övergripande behandlingsrespons - Varaktighet av behandlingsrespons - Överlevnad utan tumörprogress

	<ul style="list-style-type: none"> - Total överlevnad - Andel total behandlingsrespons
Bortfall	24 deltagare (40,7 %) fullföljde ej behandlingen <ul style="list-style-type: none"> - Tumörprogression: 14 deltagare (23,7 %) - Död: 2 deltagare (3,4 %) - Önskade händelser: 4 deltagare (6,8 %) - Patientens beslut: 2 deltagare (3,4 %) - Forskares beslut: 1 deltagare (1,7 %) - Tillbakadragande av medgivande: 0
Resultat (både för primär och sekundär utfallsvariabel)	Se tabell 1

Tabell 4 Andra substanser i pipeline för samma indikation

Substans	Verkningsmekanism	Indikation	fas	NCT
CLL-442	Ännu inte beskriven (topikal beredning)	Kutan skivepitelcancer (in situ)	I/II	NCT03333694
pembrolizumab	PD-1-hämmare	Första linjens terapi vid icke-operabel kutan skivepitelcancer	II	NCT02883556
pembrolizumab	PD-1-hämmare	recidiverande/metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer	II	NCT03284424, NCT02964559, NCT03714828
pembrolizumab	PD-1-hämmare	I tillägg till postoperativ strålning vid behandling av kutan skivepitelcancer	II	NCT03057613
erlotinib	EGFR1-hämmare	recidiverande/metastaserad kutan skivepitelcancer	II	NCT01198028
cetuximab	EGFR-hämmare	lokalt avancerad kutan skivepitelcancer	II	NCT01979211
talimogene laherparepvec	Onkolytiskt virus	Kutan skivepitelcancer, låg risk	II	NCT03714828
talimogene laherparepvec + nivolumab	Onkolytiskt virus + PD1-hämmare	Avancerad eller metastaserad kutan skivepitelcancer	II	NCT02978625
kobimetinib + atezolizumab	PDL1-hämmare	Avancerad kutan skivepitelcancer	II	NCT03108131

Tabell 5 Sammanfattning av allmänna biverkningar fas I studie:

		Study of REGN2810 (Anti-PD-1) in Patients With Advanced Malignancies R2810-ONC-1423 NCT02383212 [3]	
		Antalet deltagare (%) N = 26	
Grad	Alla	Grad ≥ 3	
Alla biverkningar	26 (100)	12 (46.2)	
Biverkningsrelaterad död	1 (3.8)	1 (3.8)	
Allvarliga biverkningar	7 (26.9)	6 (23.1)	
Vanligaste biverkningarna	Trötthet	7 (26.9)	0
	Diarré	4 (15.4)	0
	Förstoppning	4 (15.4)	0
	Illamående	4 (15.4)	0
	Sänkt aptit	4 (15.4)	0
	Hyperkalcemi	4 (15.4)	2 (7,7)
	Hyperfosfatemi	4 (15.4)	0
	Urinvägsinfektion	4 (15.4)	1 (3,8)
Avslutat pga. biverkningar	2 (7.7)	0	

Tabell 6 Sammanfattning av behandlingsrelaterade biverkningar fas I studie:

		Study of REGN2810 (Anti-PD-1) in Patients With Advanced Malignancies R2810-ONC-1423 NCT02383212 [3]	
		Antalet deltagare (%) N = 26	
Grad	Alla	Grad ≥ 3	
Alla biverkningar	15 (57.7)	5 (19.2)	
Biverkningsrelaterad död	0	0	
Allvarliga biverkningar	2 (7.7)	2 (7.7)	
Vanligaste biverkningarna	Trötthet	7 (26.9)	0
	Artralgi	2 (7.7)	0
	Diarré	2 (7.7)	0
	Hypotyroidism	2 (7.7)	0
	muskelsvaghet	2 (7.7)	0
	utslag	2 (7.7)	1 (3.8)
	Adrenal insufficiens	1 (3.8)	1 (3.8)
	Asteni	1 (3.8)	1 (3,8)
	Förhöjt ASAT	1 (3.8)	1 (3.8)
	Förhöjt ALAT	1 (3.8)	1 (3.8)
	Myalgi	1 (3.8)	1 (3.8)
Avslutat pga. biverkningar	2 (7.7)	0	

Tabell 7 Sammanfattning av allmänna biverkningar fas II studie:

		Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma R2810-ONC-1540 NCT02760498 [3]	
		Antalet deltagare (%) N = 59	
Grad		Alla	Grad ≥ 3
Alla biverkningar		59 (100)	25 (42)
Biverkningsrelaterad död		3 (5)	3 (5)
Allvarliga biverkningar		21 (36)	17 (29)
Vanligaste biverkningarna	Diarré	16 (27)	1 (2)
	Trötthet	14 (24)	1 (2)
	Förstoppning	9 (15,3)	1 (2)
	Illamående	10 (17)	0
	Utslag	9(15,3)	0
	Hosta	8 (13.6)	0
	Nedsatt aptit	8 (13.6)	0
	Klåda	8 (13.6)	0
	Huvudvärk	8 (13.6)	0
Avslutat pga. biverkningar		4 (7)	3 (5)

Tabell 8 Sammanfattning av behandlingsrelaterade biverkningar fas II studie

		Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma R2810-ONC-1540 NCT02760498 [3]	
		Antalet deltagare (%) N = 59	
Grad		Alla	Grad ≥ 3
Alla biverkningar		44 (74.6)	7 (11.9)
Biverkningsrelaterad död		0	0
Allvarliga biverkningar		6 (10.2)	5 (8.5)
Vanligaste biverkningarna	Trötthet	8 (13.6)	0
	Diarré	7 (11.9)	1 (1.7)
	Makulopapulärt utslag	6 (10.2)	0
	Klåda	6 (10.2)	0
	Utslag	6 (10.2)	0
	Hosta	5 (8.5)	0
	Nedsatt aptit	5 (8.5)	0
		Illamående	5 (8.5)
	Pneumonit	5 (8.5)	2 (3.4)
Avslutat pga. biverkningar		4 (6.8)	3 (5.1)

Referenser

- [1] Burova E, Hermann A, Waite J, et al., "Characterization of the Anti-PD-1 Antibody REGN2810 and Its Antitumor Activity in Human PD-1 Knock-In Mice," *Mol Cancer Ther*, vol. 5, nr 16, pp. 861-870, 2017.
- [2] Regeneron Pharmaceuticals, Inc, "LIBTAYO (Cemiplimab-rwlc)," sep 2018. [Online]. Available: https://www.regeneron.com/sites/default/files/Libtayo_FPI.pdf. [Använd 29 10 2018].
- [3] Migden M.R, Rischin D, Schmults C.D, et al., "PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma," *N Engl J Med*, vol. 379, pp. 341-351, 2018.
- [4] Falchook G.S, Leidner R, Stankevich E, et al., "Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810," *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, vol. 4, nr 70, pp. DOI 10.1186/s40425-016-0176-3, 2016.
- [5] Socialstyrelsen, "Cancerincidens i Sverige 2013," [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19613/2014-12-10.pdf>. [Använd 16 10 2018].
- [6] Socialstyrelsen, "Statistik om nyupptäckta cancerfall 2016," 18 12 2017. [Online]. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20786/2017-12-30.pdf>. [Använd 16 10 2018].
- [7] Burton K.A, Ashack K.A, Khachemoune A, et al., "Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk," *American journal of Clinical Dermatology*, vol. 17, nr 5, pp. 491-508, 2016.
- [8] Socialstyrelsen, "Statistikdatabas för cancer," [Online]. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>. [Använd 17 10 2018].
- [9] SDKO Svenska Sällskapet för Dermatologisk kirurgi och onkologi, "SDKO:s riktlinjer för handläggning av skivepitelcancer och basalcellscancer.," Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venerologi, Reviderad version 2016.
- [10] Socialstyrelsen, "CANCER I SIFFROR 2018," Socialstyrelsen i samarbete med cancerfonden, 2018.
- [11] Brantsch K.D, Meisner C, Schönfish B, et al., "Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study," *The Lancet Oncology*, vol. 9, nr 8, pp. 713-720, 2008.
- [12] Brougham N.D.L.S, Dennett E.R, Cameron R, et al., "The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 106, nr 7, pp. 811-815, 2012.
- [13] Schmults C.D, Karia P.S, Carter J.B, et al., "Factors Predictive of Recurrence and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study," *JAMA Dermatology*, vol. 149, nr 5, p. 541-547, 213.
- [14] Mourouzis C, Boynton A, Grant J, et al., "Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience," *Journal of craniomaxillofacial surgery*, vol. 37, nr 8, pp. 443-7, 2009.
- [15] Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al., "Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline.," *European Journal of Cancer*, vol. 51, nr 14, pp. 1989-2007 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.110>, 2015.

- [16] Strålsäkerhetsmyndigheten, "Rapport från SSM:s vetenskapligaråd om ultraviolett strålning 2013:21," Stockholm, 2013.
- [17] Alam M, Ratner D., "Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 344, nr DOI: 10.1056/NEJM200103293441306, pp. 975-983, 2001.
- [18] Eisenhauer E.A, Therasse P, Bogaerts J, et al., "New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)," *European Journal of Cancer*, vol. 45, nr 2, pp. 228-247, 2009.
- [19] Regeneron Pharmaceuticals, Inc., "Clinical Study Protocol (R2810-ONC-1540). A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (PD-1), in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma," Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 10591, 2015.
- [20] Papadopoulos K.P, Owonikoko T.K, Johnson M.L, et al., "Cemiplimab (REGN2810), a fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Initial safety and efficacy from expansion cohorts of Phase I study," *MauiDerm*, 12 06 2018. [Online]. Available: <https://mauiderm.com/cemiplimab-regn2810-a-fully-human-anti-pd-1-monoclonal-antibody-for-patients-with-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-csc-cc-initial-safety-and-efficacy/>. [Använd 10 09 2018].
- [21] Food and Drug Administration U.S., "FDA approves cemiplimab-rwlc for metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma," U.S. Department of Health and Human Services, 02 10 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm622251.htm>. [Använd 19 10 2018].
- [22] Regeneron Pharmaceuticals, Inc., "FDA Approves Libtayo® (cemiplimab-rwlc) as First and Only Treatment for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma," SOURCE Regeneron Pharmaceuticals, Inc, 28 9 2018. [Online]. Available: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-libtaylor-cemiplimab-rwlc-first-and-only-treatment>. [Använd 19 10 2018].
- [23] European Medicines Agency, "Keytruda," 10 10 2018. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda#authorisation-details-section>. [Använd 19 10 2018].
- [24] European Medicines Agency, "Opdivo," European Medicines Agency, 04 10 2018. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo#authorisation-details-section>. [Använd 19 10 2018].
- [25] Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC., "FDA approves cemiplimab-rwlc for metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma," 09 2018. [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761097s000lbl.pdf. [Använd 19 10 2018].

Appendix 1

RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS: RECIST GUIDELINE (VERSION 1.1) [19]

For the purposes of this study, patients should be re-evaluated for response every 8 weeks. Confirmatory scans should also be obtained 4 weeks following initial documentation of objective response or progressive disease. Response and progression will be evaluated in this study using the international criteria proposed by the revised Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guideline (version 1.1; Eisenhauer 2009). Changes in the largest diameter (unidimensional measurement) of the tumor lesions and the shortest diameter in the case of malignant lymph nodes are used in the RECIST criteria.

Selection of Lesions

□ **Measurable disease:** Measurable lesions are defined as those that can be accurately measured in at least one dimension (longest diameter to be recorded) as ≥ 20 mm (≥ 2 cm) by chest x-ray or as ≥ 10 mm (≥ 1 cm) with CT scan, MRI, or calipers by clinical exam. All tumor measurements must be recorded in millimeters (or decimal fractions of centimeters).

□ **Malignant lymph nodes:** To be considered pathologically enlarged and measurable, a lymph node must be ≥ 15 mm (≥ 1.5 cm) in short axis when assessed by CT scan (CT scan slice thickness recommended to be no greater than 5 mm [0.5 cm]). At baseline and in follow-up, only the short axis will be measured and followed.

□ **Non-measurable disease:** All other lesions (or sites of disease), including small lesions (longest diameter < 10 mm [< 1 cm] or pathological lymph nodes with ≥ 10 to < 15 mm [≥ 1 to < 1.5 cm] short axis), are considered non-measurable disease. Bone lesions, leptomeningeal disease, ascites, pleural/pericardial effusions, lymphangitis cutis/pulmonitis, inflammatory breast disease, and abdominal masses (not followed by CT or MRI), are considered as non-measurable.

Note: Cystic lesions that meet the criteria for radiographically defined simple cysts should not be considered as malignant lesions (neither measurable nor non-measurable) since they are, by definition, simple cysts. 'Cystic lesions' thought to represent cystic metastases can be considered as measurable lesions, if they meet the definition of measurability described above. However, if non-cystic lesions are present in the same patient, these are preferred for selection as target lesions.

□ **Target lesions:** All measurable lesions up to a maximum of 2 lesions per organ and 5 lesions in total, representative of all involved organs, should be identified as target lesions and recorded and measured at baseline. Target lesions should be selected on the basis of their size (lesions with the longest diameter), be representative of all involved organs, but in addition should be those that lend themselves to reproducible repeated measurements. It may be the case that, on occasion, the largest lesion does not lend itself to reproducible measurement in which circumstance the next largest lesion which can be measured reproducibly should be selected. A sum of the diameters (longest for non-nodal lesions, short axis for nodal lesions) for all target lesions will be calculated and reported as the baseline sum diameters. If lymph nodes are to be included in the sum, then only the short axis is added into the sum. The baseline sum diameters will be used as reference to further characterize any objective tumor regression in the measurable dimension of the disease.

□ **Non-target lesions:** All other lesions (or sites of disease) including any measurable lesions over and above the 5 target lesions should be identified as non-target lesions and should also

be recorded at baseline. Measurements of these lesions are not required, but the presence, absence, or in rare cases unequivocal progression of each should be noted throughout follow-up.

Methods for Evaluation of Measurable Disease

All measurements should be taken and recorded in metric notation using a ruler or calipers. All baseline evaluations should be performed as closely as possible to the beginning of treatment and never more than 4 weeks before the beginning of the treatment. The same method of assessment and the same technique should be used to characterize each identified and reported lesion at baseline and during follow-up. Imaging-based evaluation is preferred to evaluation by clinical examination unless the lesion(s) being followed cannot be imaged but are assessable by clinical exam.

- **Clinical lesions.** Clinical lesions will only be considered measurable when they are superficial (eg, skin nodules and palpable lymph nodes) and ≥ 10 mm (≥ 1 cm) diameter as assessed using calipers (e.g., skin nodules). In the case of skin lesions, documentation by color photography, including a ruler to estimate the size of the lesion, is recommended.
- **Chest x-ray.** Lesions on chest x-ray are acceptable as measurable lesions when they are clearly defined and surrounded by aerated lung. However, CT is preferable.
- **Conventional CT and MRI.** This guideline has defined measurability of lesions on CT scan based on the assumption that CT slice thickness is 5 mm (0.5 cm) or less. If CT scans have slice thickness greater than 5 mm (0.5 cm), the minimum size for a measurable lesion should be twice the slice thickness. MRI is also acceptable in certain situation.
- **PET-CT.** At present, the low dose or attenuation correction CT portion of a combined PET-CT is not always of optimal diagnostic CT quality for use with RECIST measurements. However, if the site can document that the CT performed as part of a PET-CT is of identical diagnostic quality to a diagnostic CT (with IV and oral contrast), then the CT portion of the PET-CT can be used for RECIST measurements and can be used interchangeably with conventional CT in accurately measuring cancer lesions over time. Note, however, that the PET portion of the CT introduces additional data which may bias an investigator if it is not routinely or serially performed.
- **Ultrasound.** Ultrasound is not useful in assessment of lesion size and should not be used as a method of measurement. Ultrasound examinations cannot be reproduced in their entirety for independent review at a later date and, because they are operator dependent, it cannot be guaranteed that the same technique and measurements will be taken from one assessment to the next. If new lesions are identified by ultrasound in the course of the study, confirmation by CT or MRI is advised. If there is concern about radiation exposure at CT, MRI may be used instead of CT in selected instances.
- **Endoscopy, Laparoscopy.** The utilization of these techniques for objective tumor evaluation is not advised. However, such techniques may be useful to confirm complete pathological response when biopsies are obtained or to determine relapse in trials where recurrence following complete response (CR) or surgical resection is an endpoint.

□ **Tumor markers.** Tumor markers alone cannot be used to assess response. If markers are initially above the upper normal limit, they must normalize for a patient to be considered in complete clinical response.

□ **Cytology, Histology.** These techniques can be used to differentiate between partial responses (PR) and complete responses (CR) in rare cases (eg, residual lesions in tumor types, such as germ cell tumors, where known residual benign tumors can remain). The cytological confirmation of the neoplastic origin of any effusion that appears or worsens during treatment when the measurable tumor has met criteria for response or stable disease is mandatory to differentiate between response or stable disease (an effusion may be a side effect of the treatment) and progressive disease

□ **FDG-PET.** While FDG-PET response assessments need additional study, it is sometimes reasonable to incorporate the use of FDG-PET scanning to complement CT scanning in assessment of progression (particularly possible ‘new’ disease). New lesions on the basis of FDG-PET imaging can be identified according to the following algorithm:

a. Negative FDG-PET at baseline, with a positive FDG-PET at follow-up is a sign of PD based on a new lesion.

b. No FDG-PET at baseline and a positive FDG-PET at follow-up: If the positive FDG-PET at follow-up corresponds to a new site of disease confirmed by CT, this is PD. If the positive FDG-PET at follow-up is not confirmed as a new site of disease on CT, additional follow-up CT scans are needed to determine if there is truly progression occurring at that site (if so, the date of PD will be the date of the initial abnormal FDG-PET scan). If the positive FDG-PET at follow-up corresponds to a pre-existing site of disease on CT that is not progressing on the basis of the anatomic images, this is notPD.

c. FDG-PET may be used to upgrade a response to a CR in a manner similar to a biopsy in cases where a residual radiographic abnormality is thought to represent fibrosis or scarring. The use of FDG-PET in this circumstance should be prospectively described in the protocol and supported by disease-specific medical literature for the indication. However, it must be acknowledged that both approaches may lead to false positive CR due to limitations of FDG-PET and biopsy resolution/sensitivity. Note: A ‘positive’ FDG-PET scan lesion means one which is FDG avid with an uptake greater than twice that of the surrounding tissue on the attenuation corrected image.

Response Criteria

Evaluation of Target Lesions

□ **Complete Response (CR):** Disappearance of all target lesions. Any pathological lymph nodes (whether target or non-target) must have reduction in short axis to <10 mm (<1 cm).

□ **Partial Response (PR):** At least a 30% decrease in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters.

□ **Progressive Disease (PD):** At least a 20% increase in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum on study (this includes the baseline sum if that is the smallest on study). In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm (0.5 cm). (Note: the appearance of one or more new lesions is also considered progressions).

□ **Stable Disease (SD):** Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum diameters while on study.

Evaluation of Non-Target Lesions

□ **Complete Response (CR):** Disappearance of all non-target lesions and normalization of tumor marker level. All lymph nodes must be non-pathological in size (<10 mm [<1 cm] short axis). Note: If tumor markers are initially above the upper normal limit, they must normalize for a patient to be considered in complete clinical response.

□ **Non-CR/Non-PD:** Persistence of one or more non-target lesion(s) and/or maintenance of tumor marker level above the normal limits.

□ **Progressive Disease (PD):** Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions. Unequivocal progression should not normally trump target lesion status. It must be representative of overall disease status change, not a single lesion increase. Although a clear progression of “non-target” lesions only is exceptional, the opinion of the treating physician should prevail in such circumstances, and the progression status should be confirmed at a later time by the review panel (or Principal Investigator).

Evaluation of Overall Response Criteria

The best overall response is the best response recorded from the start of the treatment until disease progression/recurrence (taking as reference for progressive disease the smallest measurements recorded since the treatment started). The patient’s best response assignment will depend on the achievement of both measurement and confirmation criteria. Revised Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 (Eisenhauer 2009) are summarized in the table:

Response According to Revised Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Version 1.1)

Target Lesions	Non-Target Lesions	New Lesions	Overall Response	Best Overall Response when Confirmation is Required ^a
CR	CR	No	CR	≥4 weeks confirmation
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR	≥4 weeks confirmation
CR	Not evaluated	No	PR	
PR	Non-CR/Non-PD/not evaluated	No	PR	
SD	Non-CR/Non-PD/not evaluated	No	SD	Documented at least once ≥4 weeks confirmation
PD	Any	Yes or No	PD	no prior SD, PR or CR
Any	PD*	Yes or No	PD	
Any	Any	Yes	PD	

CR=complete response; PD=progressive disease; PR=partial response; SD=stable disease.^a In exceptional circumstances, unequivocal progression in non-target lesions may be accepted as PD.