

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LIBTAYO (CEMIPLIMAB)

O LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro pulmonar de células não pequenas (CPCNP) que expressa PD-L1 (em $\geq 50\%$ das células tumorais), sem aberrações de EGFR, ALK ou ROS1, que têm:

- CPCNP localmente avançado e que não são candidatos para quimiorradioterapia definitiva, ou*
- CPCNP metastático*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

06/04/2023

Libtayo (Cemiplimab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/03/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Cemiplimab

Nome do medicamento: Libtayo

Apresentação(ões): 1 unidade - 7 ml, concentrado para solução para perfusão, 50 mg/ml, n.º de registo: 5776968

Titular da AIM: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *O LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro pulmonar de células não pequenas (CPCNP) que expressa PD-L1 (em $\geq 50\%$ das células tumorais), sem aberrações de EGFR, ALK ou ROS1, que têm:*

- *CPCNP localmente avançado e que não são candidatos para quimiorradioterapia definitiva, ou*
- *CPCNP metastático*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Libtayo (Cemiplimab)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro pulmonar de células não pequenas (CPCNP) que expressa PD-L1 (em $\geq 50\%$ das células tumorais), sem aberrações de EGFR, ALK ou ROS1, que têm: CPCNP localmente avançado e que não são candidatos para quimiorradioterapia definitiva, ou CPCNP metastático.

Face ao comparador pembrolizumab o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Libtayo (Cemiplimab), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º (para APH) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica.

A OMS¹ estima que em Portugal são diagnosticados em 2020, 5 415 novos casos de cancro do pulmão, representando a terceira neoplasia mais frequente no país em ambos os sexos. O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2020 (18,5% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos. Globalmente, apenas 21% dos doentes estão vivos 5 anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes ².

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos.² O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão.³ Em países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um *plateau* nas mulheres.^{2,3} Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo.⁴ Um estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham *performance status* para qualquer tratamento na altura do diagnóstico.⁴

Devido ao elevado número de doentes com apresentação em estadios avançados e à má resposta à quimioterapia a sobrevivência do cancro do pulmão é de 17% aos 5 anos.¹

Os carcinomas de células não pequenas (CPCNP) representam 85% dos carcinomas do pulmão sendo dois os subtipos principais: adenocarcinoma, o mais comum e carcinoma escamoso (ou epidermóide) (25-30%).⁵ Aproximadamente 70% dos doentes com CPCNP apresentam doença localmente avançada

Libtayo (Cemiplimab)

ou metastática no diagnóstico inicial, consistindo a base do tratamento em terapêutica sistêmica. Destes cerca de 22-28% têm PD-L1 ≥50%.⁶

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Para a indicação terapêutica em causa - tratamento em primeira linha de carcinoma pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático PD-L1 ≥50% em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK está aprovado Pembrolizumab 200mg de 21/21 dias.⁷

Nestes doentes, se não tiverem condições para efetuarem inibidores de checkpoint imunitário pode ser efetuada terapêutica com duplete de platino; mas como o medicamento em estudo é também um inibidor de checkpoint imunitário, não vamos considerar esses tratamentos na comparação.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro pulmonar de células não pequenas (CPCNP) que expressa PD-L1 (em ≥ 50% das células tumorais), sem alterações de EGFR, ALK ou ROS1, que têm CPCNP localmente avançado e que não são candidatos para quimiorradioterapia definitiva, ou CPCNP metastático.	Cemiplimab	Pembrolizumab

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação

Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede realizada pela empresa^{12,13}

Estudos excluídos na avaliação

Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM^{10,11}

Desenho de estudo

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL) e meta-análise em rede (NMA) face ao comparador definido na matriz inicial de avaliação.

Objetivo

O objetivo da RSL e NMA submetida foi obter estimativas de eficácia e segurança relativas de cemiplimab vs. pembrolizumab para a população e *outcomes* definidos na matriz de avaliação farmacoterapêutica.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 3 - Critérios de inclusão da RSL (fonte: referência 10)

Table 1: Eligibility criteria for clinical efficacy and safety studies supporting the cemiplimab monotherapy program

Criteria	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population ^{a,b}	- Adult patients (≥18yrs) with advanced or metastatic NSCLC (American Joint Committee on Cancer [AJCC] stage IIIB, IIIC, or IV) who are previously untreated with systemic therapy for their advanced or metastatic disease (i.e., first-line) with PD-L1 ≥50% - Subgroups of interest: - Disease subtype: Non-squamous or squamous disease - Smoking status: Current/former smoker; Never smoker - Eastern Cooperative Oncology Group performance status: ECOG=0; ECOG=1 - Ethnicity: Non-Asian; Asian - Prior treatment experience: Newly diagnosed advanced; Progressed from lower stage to advanced stage - Disease stage: Metastatic; Non-metastatic (locally advanced)	- Pediatric patients (<18yrs) - Patients previously treated with systemic therapy for their advanced or metastatic disease (i.e., second- or subsequent line)
Interventions ^{c,d}	- Immune checkpoint inhibitor monotherapies - Cemiplimab - Pembrolizumab - Atezolizumab - Durvalumab - Avelumab - Platinum (carboplatin or cisplatin) in combination with chemotherapy (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed, or vinorelbine), with or without pemetrexed maintenance treatment - Single agent chemotherapy (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, or vinorelbine) for people for whom platinum combination therapy is not appropriate - Any systemic interventions other than immune checkpoint inhibitors evaluated in locally advanced NSCLC	- Surgery - Radiotherapy - Neoadjuvant regimens - Adjuvant regimens - Targeted therapy alone or in combination with chemotherapy: - EGFR inhibitors (e.g., gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, icotinib, osimertinib, necitumumab) - ALK inhibitors (e.g., crizotinib, alectinib, ceritinib) - BRAF inhibitors (e.g., dabrafenib, trametinib)
Comparators	- Any interventions of interest - Placebo or best supportive care - Any treatment that facilitates an indirect comparison	Interventions not of interest
Outcomes	- At least one of the following outcomes: - Efficacy outcomes - Overall survival - Progression-free survival or time to progression	Outcomes not of interest

	- Time on treatment - Overall response rate - Duration of response - Safety outcomes - Immune-mediated adverse events (AEs) - Grade 3 or 4 AEs (any or specific)* - Discontinuation due to AEs - All-cause mortality - Health-related quality of life[†]	
Study design ^a	Randomized controlled trials (RCTs), phase II or III	- Phase 0, I, or IV trials - Non-randomized clinical trials - Observational studies - Single-arm studies - Pooled analyses of RCTs - Case reports, case series - Letters, editorials, press releases, narrative reviews, opinion pieces, etc.
Language	English language papers only	Non-English papers (even if abstract is in English)
Time	Only studies published from 2010 onwards	Studies published before 2010

Notes: a) The population used for search strategies and study selection was not restricted further; however, data extraction was not performed for studies where the entire population consists of patients with known driver mutations (i.e., ALK, EGFR, ROS1); b) For the purpose of citation screening, any assays used to measure PD-L1 expression were eligible for inclusion; c) Studies that exclusively focus on comparisons between different doses, administration regimens, or treatment schedules were excluded; d) The list of interventions may be updated when revised guidelines are published or evolving evidence becomes available prior to cemiplimab launch; e) Grade 3 or 4 AEs were the focus for full-text review purposes; the decision to extract specific AEs with grade less than 3 was determined after full-text review; f) RCTs reporting HRQoL outcomes were included in the SLR, but data will be extracted and synthesized as part of a separate HRQoL SLR; g) Long-term follow-up RCTs and post-hoc analyses of RCTs were included, and crossover details were extracted; pooled analyses of RCTs were excluded, but crossover information was flagged during citation screening; Abbreviations: AE, adverse event; AJCC, American Joint Committee on Cancer; ALK, anaplastic lymphoma kinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; HRQoL, health-related quality of life; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed death ligand 1; RCT, randomized controlled trial.

A pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados, até outubro de 2019, e realizada uma atualização em novembro de 2020:

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta nos *abstracts* dos seguintes congressos:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO); years 2017-2020
- European Society for Medical Oncology (ESMO); years 2017-2019
- World Conference on Lung Cancer (WCLC); years 2017-2019
- European Lung Cancer Conference (ELCC); year 2017-2019
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC); years 2017-2019

Foram pesquisados ensaios clínicos a decorrer na base de dados ClinicalTrials.gov.

Foram pesquisadas as referências das RS encontradas na pesquisa.

Dois revisores realizaram a triagem, seleção de estudos e extração de dados de forma independente. Não é claro se a pesquisa foi feita por mais que um revisor. As discordâncias foram resolvidas por discussão entre os 2, ou se ausência de consenso, o envolvimento de um terceiro revisor.

Foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos de acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane, de forma independente por 2 revisores.

Resultados

O fluxograma da RSL é apresentado na figura 1.

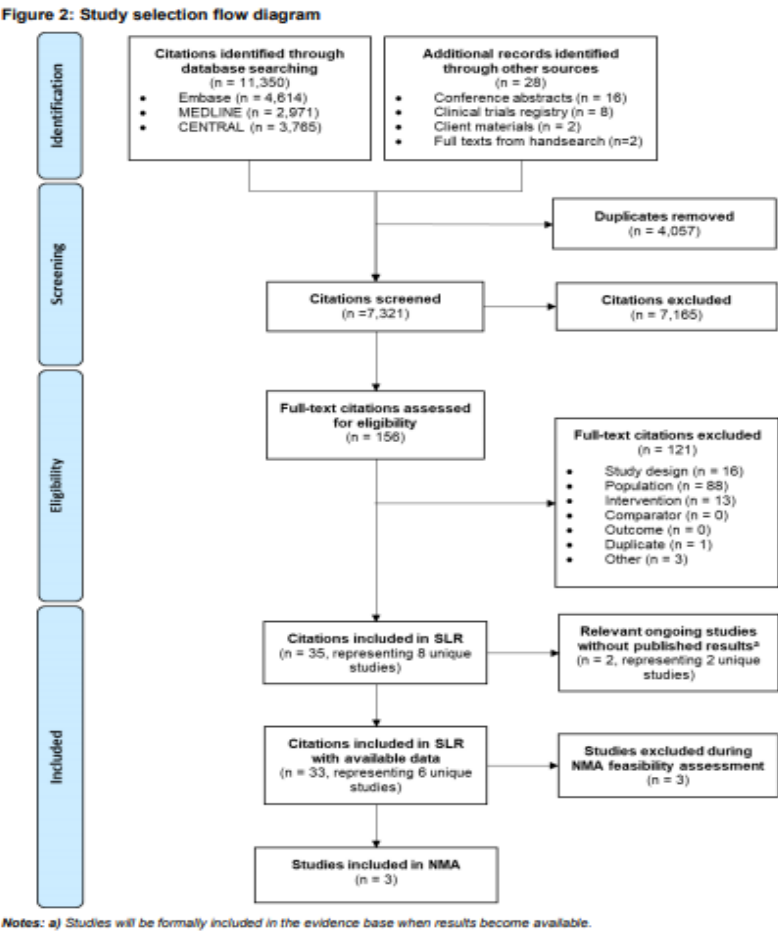


Figura 1 - Fluxograma da RSL (fonte: referência 10).

Através da pesquisa, foi identificado um total de 7.321 referências, que foram analisadas, tendo sido selecionados no final 6 estudos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão da RSL.

A figura seguinte resume a rede composta pelos estudos considerados elegíveis pela RSL, incluindo os 6 estudos com dados publicados (R2810-ONC-1624, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-042 - China Extension Study, IMpower110 e MYSTIC), e os 2 estudos a decorrer com resultados ainda não disponíveis para a população de interesse (JAVELIN Lung 100 e PEARL).

Figure 3: Full evidence network of included and ongoing trials

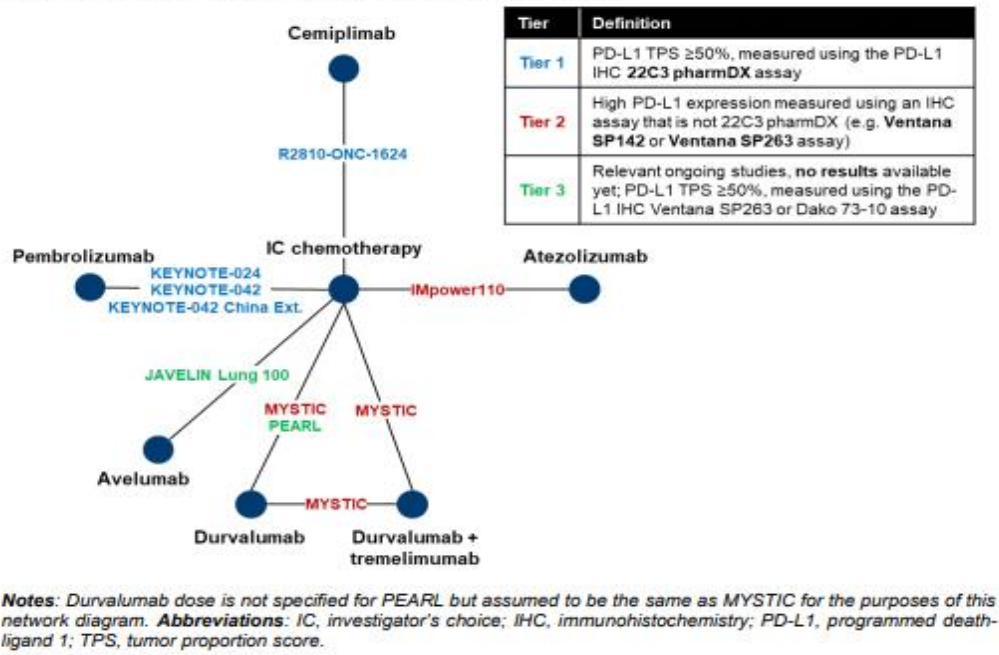


Figura 2 -Rede de evidência com todos os estudos elegíveis de acordo com a RSL (fonte: referência 10).

De forma a haver um alinhamento com a população alvo (CPNPC localmente avançado ou metastático com PD-L1 $\geq 50\%$) e o comparador relevante (pembrolizumab) para a matriz de avaliação definida, apenas foram considerados de interesse os estudos que tenham contribuído para a avaliação da eficácia e segurança relativas de cemiplimab neste contexto. Por conseguinte, apenas os 4 estudos que incluíram cemiplimab ou pembrolizumab foram considerados elegíveis para a NMA.

Análise de exequibilidade da NMA

Foi realizada uma análise de exequibilidade que avaliou a heterogeneidade no desenho dos estudos e distribuição de potenciais modificadores de efeito.

As características dos ensaios incluídos na meta-análise em rede encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 4 - Características dos estudos incluídos na comparação indireta (fonte: referência 10)

Trial (NCT code)	Intervention/Comparator	Study design	N	Location	Multi-center	Cross-over	PD-L1 testing for eligibility		Median follow-up (months) ^a	
							Scoring method	Assay	Interim	Final
R2810-ONC-1624 (NCT03088540) ^{b2}	Cemiplimab vs. IC chemotherapy	Phase III RCT, open-label	ITT: 710 True PD-L1 ≥50% ITT: 563 Valid PD-L1 ≥50% test at entry: 475	International ^b	Yes	Yes	TPS	22C3 pharmDX	13.1	--
KEYNOTE-024 (NCT02142738) ^{1a}	Pembrolizumab vs. IC chemotherapy	Phase III RCT, open-label	ITT, PD-L1 ≥50%: 305	International ^c	Yes	Yes	TPS	22C3 pharmDX	11.2	25.2 ^d
KEYNOTE-042 (NCT02220894) ⁵⁰	Pembrolizumab vs. IC chemotherapy	Phase III RCT, open-label	ITT, PD-L1 ≥1%: 1,274 Subgroup, PD-L1 ≥50%: 599	International ^a	Yes	No	TPS	22C3 pharmDX	12.8	14.0
KEYNOTE-042 Extension Study ^f (NCT03850444) ⁷⁰	Pembrolizumab vs. IC chemotherapy	Phase III RCT, open-label	ITT, PD-L1 ≥1%: 262 ^g Subgroup, PD-L1 ≥50%: 146	China	Yes	No	TPS	22C3 pharmDX	11.3	33.0

Notes: Red cells indicate characteristics that differ from the other trials; see text for details. **a)** Median follow-up duration is for overall study population; **b)** Site regions included Australia, Belarus, Brazil, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Czechia, Georgia, Greece, Hungary, Jordan, Lebanon, Malaysia, Mexico, Philippines, Poland, Romania, Russian Federation, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine; **c)** Site regions included Australia, Austria, Belgium, Canada, France, Germany, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Netherlands, New Zealand, Spain, United Kingdom, United States; **d)** Extended follow-up analysis post off-study crossover also available for KEYNOTE-024 at a median of 44.4 months and 59.9 months; **e)** Site regions included Argentina, Brazil, Bulgaria, Canada, Chile, China, Colombia, Czech Republic, Estonia, Guatemala, Hong Kong, Hungary, Japan, Latvia, Lithuania, Malaysia, Mexico, Peru, Philippines, Poland, Portugal, Romania, Russia, South Africa, South Korea, Sweden, Switzerland, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, and Vietnam; **f)** Protocol was used to supplement available data from clinicaltrials.gov listing; **g)** Includes 92 patients from the KEYNOTE-042 global study and 170 newly-enrolled patients. **Abbreviations:** ECOG, Eastern Oncology Cooperative Group; N, number of patients randomized; PD-L1, programmed death-ligand 1; RCT, randomized controlled trial; TPS, tumor proportion score; WT, wild-type.

Foi considerado que se verificava suficiente homogeneidade entre os estudos relativamente a idade, género, proporção de fumadores, score ECOG e terapia prévia sistémica ou neoadjuvante ou adjuvante.

Relativamente ao comparador, foram utilizados diferentes esquemas de quimioterapia à escolha do investigador. No entanto, foi realizada uma análise de subgrupos para avaliar a diferença entre regimes com ou sem pemetrexedo, e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas. Juntamente com evidência externa de outros ensaios, foi sugerido que a quimioterapia não parece ser um modificador de efeito, e todos os regimes foram agrupados num braço único.

Tabela 5 - Esquemas de quimioterapia utilizados (fonte: referência 10).

	R2810-ONC-1624	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042	KEYNOTE-042 Extension Study
Immune checkpoint inhibitor	Cemiplimab ^a	Pembrolizumab ^a	Pembrolizumab ^a	Pembrolizumab ^a
Investigator's choice of chemotherapy	Cisplatin/ carboplatin + pemetrexed ^a	Cisplatin/ carboplatin + pemetrexed ^b	Carboplatin + pemetrexed ^a	Carboplatin + pemetrexed ^a
	Cisplatin/carboplatin + paclitaxel ^a	Carboplatin + paclitaxel ^a	Carboplatin + paclitaxel ^a	Carboplatin + paclitaxel ^a
	Cisplatin/carboplatin + gemcitabine ^a	Cisplatin/carboplatin + gemcitabine ^a	--	--
Maintenance therapy	Optional pemetrexed ^b	Optional pemetrexed ^b	Optional pemetrexed ^b	Optional pemetrexed ^b

Notes: Table is a simplification of treatment options; refer to Appendix F for full details. **a)** Available for patients with either squamous or non-squamous histology; **b)** Available for patients with non-squamous histology only.

A distribuição geográfica dos participantes e a histologia tumoral foram considerados potenciais modificadores de efeito com distribuição heterogénea.

Foram por isso realizadas análises de subgrupo para: 1) histologia tumoral; 2) região (Ásia/não-ásia).

Relativamente ao estudo KEYNOTE-042 Extension, este foi conduzido exclusivamente na China e adotou um desenho idêntico ao do estudo global, KEYNOTE-042, com doentes chineses que participaram no

Libtayo (Cemiplimab)

estudo global incluídos na amostra (n=92). Assim, dada a sobreposição dos doentes e diferenças na localização, o estudo KEYNOTE-042 Ext. foi excluído da análise de exequibilidade. Assim, não foi necessária a realização da segunda análise de subgrupos (por região).

Relativamente ao status PD-L1, os estudos KEYNOTE-024 e R2810-ONC-1624 incluíram apenas doentes com PD-L1 ≥50%, enquanto que o estudo KEYNOTE-042 incluiu também doentes com PD-L1 ≥1%. De notar que a análise primária deste estudo estava planeada em doentes com PD-L1 ≥50%, mas devido a resultados promissores em análise interina, o protocolo foi alterado para incluir na análise primária doentes com PD-L1 ≥1%. É possível, no entanto, isolar o subgrupo de doentes com PD-L1 ≥50%.

Tabela 6 - Status PD-L1 nos estudos incluídos (fonte: referência 10).

Trial	Cell type for PD-L1 scoring	PD-L1 IHC assay for eligibility	PD-L1 expression status			
			Inclusion criteria	Baseline patient characteristics	Efficacy outcomes	Safety outcomes
R2810-ONC-1624	TC	22C3 pharmDX	≥50%	≥50%	≥50%	≥50%
KEYNOTE-024	TC	22C3 pharmDX	≥50%	≥50%	≥50%	≥50%
KEYNOTE-042	TC	22C3 pharmDX	≥1%	≥50% subgroup	≥50% subgroup	≥1% only (≥50% subgroup NR)
KEYNOTE-042 Extension Study	TC	22C3 pharmDX	≥1%	≥1% only (≥50% subgroup NR)	≥50% subgroup	≥1% only (≥50% subgroup NR)

Notes: Green cells indicate data availability that meets the population inclusion criteria for the SLR. **Abbreviations:** NR, not reported; OS, overall survival; PD-L1, programmed death ligand 1; PFS, progression-free survival; SLR, systematic literature review; TC, tumor cells.

É importante referir que o desenho do estudo R2810-ONC-1624 foi alterado devido a problemas com a testagem PD-L1, pelo que os doentes recrutados inicialmente foram retestados, o que levou à reclassificação do status PD-L1 de alguns doentes. A análise aqui apresentada equivale à análise que inclui os 663 doentes reclassificados como PD-L1≥50% (dos 710 doentes aleatorizados inicialmente).

A definição dos *outcomes* de eficácia e segurança foram consistentes em todos os ensaios.

Nos doentes com elevada expressão de PD-L1, os dados de SG, SLP, ORR e DOR foram consistentes e similarmemente reportados em todos os ensaios. Foi também avaliado o tempo de resposta. Nenhum ensaio reportou dados sobre a duração do controlo da doença. As curvas de *Kaplan–Meier* para a SG e SLP estavam disponíveis nos ensaios considerados e as curvas relativas a DOR apenas no ensaio R2810-ONC-1624, KEYNOTE-024, e KEYNOTE-042.

Libtayo (Cemiplimab)

No que se refere á segurança, todos os ensaios usaram a CTCAE v4.0 para avaliar os EA e a avaliação dos *outcomes* de segurança foi realizada na população que incluía todos os doentes randomizados com pelo menos uma dose do tratamento em estudo.

Os EA relevantes para todos os doentes, independentemente do nível de expressão de PD-L1 estavam relativamente bem reportados em todos os ensaios. Todos os ensaios reportaram os EA de qualquer grau, EA relacionados com o tratamento de qualquer grau, causas de descontinuação e mortes relacionadas.

Os dados de segurança da população de doentes com elevada expressão de PD-L1 só foram reportados no ensaio KEYNOTE-024.

A SG e a SLP foram avaliadas em diferentes tempos nos vários ensaios o que pode impactar nos resultados obtidos. Com base nessa avaliação, a NMA usou os dados mais maduros e revistos pelos pares. A disponibilidade de curvas *Kaplan-Meier* limitou a escolha de pontos de *cutoff* usando HR variáveis no tempo. As análises com base nos dados de acompanhamento mais longos foram também realizadas.

Foram usados 3 métodos de *crossover* para ajuste dos HR da SG. Os valores obtidos para a SG foram relativamente consistentes e semelhantes aos HR não ajustados.

O resumo das diferenças nas características basais dos doentes nos 4 estudos encontra-se na tabela abaixo.

Tabela 7 - Diferenças entre estudos elegíveis para a NMA (fonte: referência 10).

Trial	Treatment	Pop. or subgroup	N	Age, median	Male, n (%)	Geographic region, n (%)		Smoking status, n (%)			ECOG performance status, n (%)		Histology, n (%)		Disease stage at baseline, n (%)		
						East Asian	Non-East Asian	Current smoker	Former smoker	Never smoker	0	1	Squamous	Non-squamous	IIIB	IIIC	IV
R2810-ONC-1624	Cem	True PD-L1 ≥50% ITT	283	63.0	248 (87.6)	31 (11.0)	252 (89.0)	105 (37.1)	178 (62.9)	0 (0)	77 (27.2)	206 (72.8)	122 (43.1)	161 (56.9)	36 (12.7)	9 (3.2)	238 (84.1)
	IC chemo		280	64.0	231 (82.5)	29 (10.4)	250 (89.3)	92 (32.9)	188 (67.1)	0 (0)	75 (26.8)	205 (73.2)	121 (43.2)	159 (56.8)	33 (11.8)	9 (3.2)	238 (85.0)
KEYNOTE-024	Pembro	ITT, PD-L1 ≥50%	154	64.5	92 (59.7)	21 (13.3)	133 (86.4)	34 (22.1)	115 (74.7)	5 (3.2)	54 (35.1)	99 (64.3)	29 (18.8)	125 (81.2)	1 (0.6)	0 (0)	153 (99.4)
	IC chemo		151	66.0	95 (62.9)	19 (12.6)	132 (87.4)	31 (20.5)	101 (66.9)	19 (12.6)	53 (35.1)	98 (64.9)	27 (17.9)	124 (82.1)	1 (0.7)	0 (0)	150 (99.3)
KEYNOTE-042	Pembro	Subgroup, PD-L1 ≥50% ^b	299	63.0	205 (69)	92 (31)	207 (69)	57 (19)	178 (60)	64 (21)	96 (32)	203 (68)	107 (36)	192 (64)	27 (9.0) ^c		272 (91.0) ^c
	IC chemo		300	64.0	210 (70)	94 (31)	206 (69)	59 (20)	174 (58)	67 (22)	91 (30)	209 (70)	114 (38)	186 (62)	35 (12.0) ^c		265 (88.0) ^c
KEYNOTE-042 Extension Study	Pembro	ITT, PD-L1 ≥1% ^d	128	60.9 ^e	105 (82.0)	128 (100)	0 (0)	97 (76) ^f		31 (24)	31 (24.2)	97 (75.8)	71 (55.5)	57 (44.5)	--	--	--
	IC chemo		134	61.5 ^e	119 (88.8)	134 (100)	0 (0)	106 (79) ^f		28 (21)	29 (21.6)	105 (78.4)	76 (56.7)	58 (43.3)	--	--	--

Notes: Highlighting indicates similarity (green), some differences (yellow), and major differences (red) in characteristics based on visual assessment. Grey shading indicates the similarity in characteristics has not been assessed due to differences in the level of PD-L1 expression. **a)** One patient treated with pembrolizumab had an ECOG performance status of two; **b)** Patients with PD-L1 expression status ≥50% were considered the sole primary analysis population prior to 2015 protocol amendment; **c)** Reported as locally advanced or metastatic; **d)** Patient characteristics for the overall population depicted here, in lieu of subgroup data for patients with PD-L1 expression status ≥50%; Proportion of patients with PD-L1 ≥50% was 56% for pembrolizumab arm and 55% for IC chemotherapy arm; **e)** Mean reported in lieu of median; **f)** Reported as current/former smoking status. **Abbreviations:** Chemo, platinum-based chemotherapy; ECOG, Eastern Oncology Cooperative Group; IC, investigator's choice; ITT, intention to treat; Pembro, pembrolizumab; Pop, population.

Libtayo (Cemiplimab)

Análise estatística

O cenário base foi analisado de acordo com um modelo de polinômios fracionados de efeitos fixos. Foram utilizados os critérios DIC para comparar a adequação dos modelos.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software R versão 3.6.1 (<http://www.r-project.org/>) e JAGS versão 4.3.0.

Meta-análise em rede

Resultados

A figura 3 mostra a rede criada na NMA

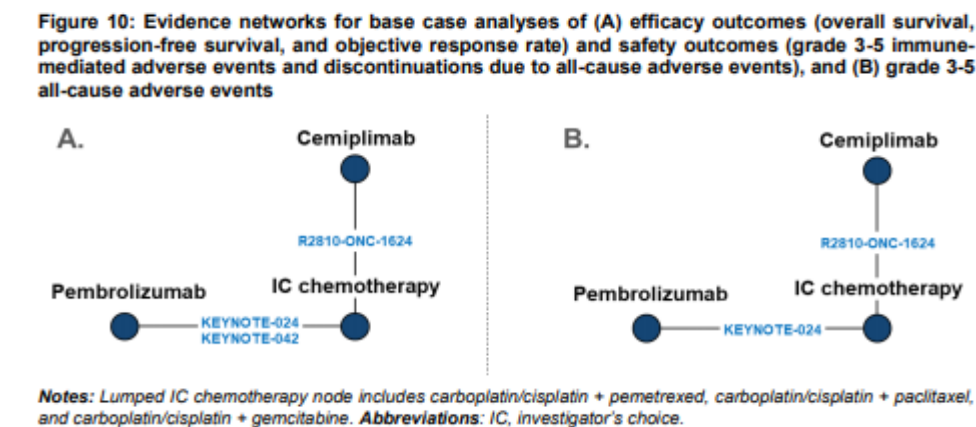


Figura 3 - Rede de evidência (fonte: referência 10).

Eficácia

Sobrevivência Global – crítica (9)

Relativamente a este *outcome*, cemiplimab está associado a uma redução não significativa do risco de morte (cerca de 30%), comparativamente a pembrolizumab, em todos os *timepoints* avaliados.

Tabela 8 - Resultados de SG (fonte: referência 10).

Trial	Treatment	Analysis population or subgroup	Interim or final analysis; data source	Median follow up (months)	KM curve	N	Median OS (95% CI)	OS HR (95% CI)
R2810-ONC-1824	Cemiplimab	True PD-L1 ≥50% ITT	Interim; data on file	10.8	Yes	283	NR (17.9, NE)	0.566 (0.418, 0.767)
	IC chemo				Yes	280	14.2 (11.2, 17.5)	Reference
KEYNOTE-024	Pembrolizumab	ITT, PD-L1 ≥50%	Final; Reck 2019 full-text	25.2	Yes	154	30.0 (18.3, NR)	0.63 (0.47, 0.86)
	IC chemo				Yes	151	14.2 (9.8, 19.0)	Reference
KEYNOTE-042	Pembrolizumab	Subgroup, PD-L1 ≥50%	Interim; Mok 2019 full-text	12.8	Yes	299	20.0 (15.4, 24.9)	0.69 (0.56, 0.85)
	IC chemo				Yes	300	12.2 (10.4, 14.2)	Reference

Table 16: Estimated overall survival hazard ratios over time for cemiplimab versus competing interventions from fixed-effect fractional polynomial network meta-analysis (P1=1, P2=-0.5; scale and 2nd shape)

Cemiplimab vs. IC chemotherapy	Time-varying HR (95% CrI)						
	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months	24 months	30 months
	0.64 (0.46, 0.89)	0.51 (0.37, 0.70)	0.46 (0.32, 0.66)	0.43 (0.29, 0.64)	0.40 (0.25, 0.62)	0.38 (0.23, 0.62)	0.37 (0.22, 0.61)
Pembrolizumab	0.81 (0.54, 1.19)	0.76 (0.52, 1.09)	0.74 (0.49, 1.11)	0.72 (0.46, 1.13)	0.71 (0.43, 1.17)	0.70 (0.41, 1.20)	0.70 (0.40, 1.22)

Note: All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. Abbreviations: CrI, credible interval; HR, hazard ratio; IC, investigator's choice.

Table 17: Estimated overall survival average hazard ratios by time period for cemiplimab versus competing interventions from fixed-effect fractional polynomial network meta-analysis (P1=1, P2=-0.5; scale and 2nd shape)

Cemiplimab vs. IC chemotherapy	Average time-varying HR (95% CrI) within time period			
	1-12 months	13-24 months	25-30 months	13-30 months
	0.55 (0.41,0.75)	0.40 (0.25,0.62)	0.37 (0.23,0.61)	0.39 (0.24,0.62)
Pembrolizumab	0.77 (0.54,1.10)	0.71 (0.43,1.17)	0.70 (0.40,1.21)	0.71 (0.42,1.18)

Note: All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. Abbreviations: CrI, credible interval; HR, hazard ratio; IC, investigator's choice.

Resultados da análise NMS com HR constante mostraram que o cemiplimab estava associado a resultados de SG sobreponíveis aos do pembrolizumab (HR 0,85, 95% ICr 0,60 – 1,20).

Tabela 9 - Resultados de SLP usando HR constantes (fonte: referência 10).

Table K4: Hazard ratios estimated from fixed-effect network meta-analysis using constant hazard ratios for progression-free survival for patients with PD-L1 expression $\geq 50\%$

IC chemotherapy		
0.70 (0.60, 0.83)	Pembrolizumab	
0.54 (0.43, 0.68)	0.77 (0.58, 1.01)	Cemiplimab

Note: Each cell represents the comparison (hazard ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. DIC: 3.64; Deviance: 1.64. **Abbreviations:** CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; IC, investigator's choice; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Sobrevivência Livre de Progressão - importante (6)

Relativamente à SLP, cemiplimab esteve associado a uma redução significativa do risco de progressão da doença ou morte, comparativamente a pembrolizumab. Considerando os resultados aos 30 meses, a estimativa com análise considerando HR variáveis foi de 0,32 (ICr 95% 0,15-0,68), e com HR médios por período de tempo foi de 0,37 (ICr 95% 0,20-0,70) entre os 13 e 30 meses. O benefício acentuou-se com o aumento do tempo.

Tabela 10 - Resultados de SLP com base na análise de polinómios fracionados e HR constante (fonte: referência 10).

Table 19: Estimated progression-free survival hazard ratios over time for cemiplimab versus competing interventions from fixed-effect fractional polynomial network meta-analysis; (P1=0, P2=-1; scale and 1st shape)

Cemiplimab vs.	Time-varying HR (95% CrI)						
	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months	24 months	30 months
IC chemotherapy	0.78 (0.61, 1.00)	0.38 (0.30, 0.48)	0.25 (0.18, 0.34)	0.19 (0.13, 0.27)	0.12 (0.07, 0.20)	0.09 (0.05, 0.16)	0.07 (0.04, 0.14)
Pembrolizumab	0.82 (0.60, 1.12)	0.62 (0.46, 0.83)	0.52 (0.36, 0.76)	0.47 (0.30, 0.73)	0.39 (0.22, 0.71)	0.35 (0.18, 0.69)	0.32 (0.15, 0.68)

Note: Cells shaded in grey indicate estimates based on model extrapolations. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. **Abbreviations:** CrI, credible interval; HR, hazard ratio; IC, investigator's choice.

Table 20: Estimated progression-free survival average hazard ratios by period for cemiplimab versus competing interventions from fixed-effect fractional polynomial network meta-analysis; (P1=0; P2=-1; scale and 1st shape)

Cemiplimab vs.	Average time-varying HR (95% CrI) within time period			
	1-12 months	13-24 months	25-30 months	13-30 months
IC chemotherapy	0.43 (0.34,0.54)	0.12 (0.07,0.20)	0.08 (0.04,0.15)	0.10 (0.06,0.18)
Pembrolizumab	0.65 (0.50,0.86)	0.39 (0.22,0.71)	0.33 (0.16,0.69)	0.37 (0.20,0.70)

Note: Cells shaded in grey indicate estimates based on model extrapolations. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. **Abbreviations:** CrI, credible interval; HR, hazard ratio; IC, investigator's choice.

Libtayo (Cemiplimab)

Em contraste, os resultados das análises de efeito fixo utilizando HR constantes, não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre cemiplimab e pembrolizumab (HR 0,77, 95% ICr 0,58 a 1,01).

Os resultados das análises de efeito aleatório não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre cemiplimab e pembrolizumab. Uma vez que estes modelos resultaram em estimativas instáveis face ao número reduzido dos estudos, pelo que se optou por mostrar nas análises principais os modelos de efeitos fixos.

Taxa de resposta objetiva (ORR) – importante (5)

Cemiplimab foi associado a uma probabilidade significativamente maior de obter uma resposta objetiva comparativamente a pembrolizumab OR 1,64 (ICr 95%: 1,04 – 2,62).

Tabela 11 – Resultados de TR (fonte: referência 10).

Table 21: Summary of objective response rate data included in the network meta-analysis for patients with PD-L1 expression ≥50%

Trial	Treatment	Analysis population or subgroup	Interim or final analysis; data source	Median follow up (months)	N	ORR, n (%)
R2810-ONC-1624	Cemi	True PD-L1 ≥50% ITT	Interim; data on file	10.8	283	111 (39.2)
	IC chemo				280	57 (20.4)
KEYNOTE-024	Pembro	ITT, PD-L1 ≥50%	Final; Brahmer 2017 conference slides	25.2	154	70 (45.5)
	IC chemo				151	45 (29.8)
KEYNOTE-042	Pembro	Subgroup, PD-L1 ≥50% ^a	Interim; Mok 2019 abstract	14.0	299	117 (39.1)
	IC chemo				300	96 (32.0)

Abbreviations: IC, investigator's choice; ITT, intention to treat; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Table 22: Odds ratios estimated from fixed-effect network meta-analysis for objective response rate for patients with PD-L1 expression ≥50%

IC chemotherapy	Pembrolizumab	Cemiplimab
1.55 (1.18, 2.03)		
2.54 (1.75, 3.74)	1.64 (1.04, 2.62)	

Note: Each cell represents the comparison (odds ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. DIC: 10.88; Deviance: 5.86. Abbreviations: CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; IC, investigator's choice; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Análise de subgrupos – tipo histológico

A análise de sensibilidade considerando os subgrupos histológicos escamoso/não escamoso mostrou resultados comparativos consistentes entre os subgrupos, embora não estatisticamente significativos, de cemiplimab face a pembrolizumab (escamoso: HR 0,84, 95% ICr 0, 49 -1,45; não-escamoso: HR 0,89, 95% ICr 0,57 to 1,42).

Segurança

Eventos adversos Grau 3-4 – crítico (7) e Mortalidade relacionada com tratamento (9)

Não se verificaram diferenças significativas entre cemiplimab e pembrolizumab quanto à proporção de doentes com EA grau 3-5 (OR 1,47, [ICr 95%: 0,83 – 2,60]) em geral, nem nos EA imunomediados HR 1,75 (ICr 0,33-7,49).

Tabela 12 - Resultados de segurança independentemente do status PD-L1 (fonte: referência 10).

Table 23: Summary of safety data included in the network meta-analysis for patients with any level of PD-L1 expression

Trial	Treatment	Analysis population	Interim or final analysis; data source	Median follow up (months)	N	Grade 3 to 5 all-cause AEs, n (%)	Grade 3 to 5 IMAEs, n (%)	DAEs (all-cause), n (%)
R2810-ONC-1624	Cemi	Safety, any PD-L1	Interim; data on file	13.1	355	132 (37.2)	13 (3.7)	23 (6.5)
	IC chemo				342	166 (48.5)	1 (0.3)	14 (4.1)
KEYNOTE-024	Pembro	As-treated, PD-L1 ≥50%	Interim; Reck 2016 full-text	11.2	154	82 (53.2)	15 (9.7)	17 (11.0)
	IC chemo				150	109 (72.7)	1 (0.7)	16 (10.7)
KEYNOTE-042	Pembro	As-treated, PD-L1 ≥1%	Interim; Mok 2019 full-text	12.8	636	—	51 (8.0)	127 (20.0)
	IC chemo				615	—	9 (1.5)	92 (15.0)

Note: Values reflect number of patients with AEs (not number of events). Abbreviations: AEs, adverse events; DAEs, discontinuations due to AEs; IC, investigator's choice; IMAE, immune-mediated adverse event; PD-L1, programmed death ligand-1.

Tabela 13 - EA grau 3-5 qualquer causa nos subgrupos independentemente da expressão de PD-L1 (fonte: referência 10).

Table 24: Odds ratios estimated from fixed-effect network meta-analysis for grade 3-5 all-cause adverse events for patients with any level of PD-L1 expression

IC chemotherapy	Pembrolizumab	Cemiplimab
0.43 (0.26, 0.68)	1.47 (0.83, 2.60)	
0.63 (0.46, 0.85)		

Note: Each cell represents the comparison (odds ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. DIC: 7.39; Deviance: 3.38. Abbreviations: CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; IC, investigator's choice; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Tabela 14 - EA grau 3-5 imunomediados nos subgrupos independentemente da expressão de PD-L1 (fonte: referência 12).

Table 25: Odds ratios estimated from fixed-effect network meta-analysis for grade 3-5 immune-mediated adverse events for patients with any level of PD-L1 expression

IC chemotherapy	Pembrolizumab	Cemiplimab
7.07 (3.75, 15.15)	1.75 (0.33, 7.49)	
12.58 (2.77, 44.34)		

Note: Each cell represents the comparison (odds ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. DIC: 9.56; Deviance: 4.96. Abbreviations: CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; IC, investigator's choice; PD-L1, programmed death-ligand 1.

Libtayo (Cemiplimab)

Descontinuação por toxicidade - crítico (8)

Não se verificaram diferenças significativas entre cemiplimab e pembrolizumab quanto à proporção de doentes com descontinuações do tratamento por EA OR 1,21 (ICr 95%:0,58 – 2,61).

Tabela 15 - EA grau 3-5 imunomediados que levaram a descontinuação do tratamento nos subgrupos independentemente da expressão de PD-L1(fonte: referência 10).

Table 26: Odds ratios estimated from fixed-effect network meta-analysis for grade 3-5 immune-mediated adverse events for patients with any level of PD-L1 expression

IC chemotherapy	Pembrolizumab	Cemiplimab
1.36 (1.04, 1.79)		
1.63 (0.84, 3.35)	1.21 (0.58, 2.61)	

Note: Each cell represents the comparison (odds ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. DIC: 10; Deviance: 4.99. Abbreviations: CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; IC, investigator's choice; PD-L1, programmed death-ligand 1.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (crítica, 9)

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre cemiplimab e pembrolizumab, em todos os *timepoints* avaliados.

Qualidade de vida (crítica, 9)

Não foram apresentados dados comparativos relativos a este *outcome*.

Sobrevivência livre de progressão (importante, 6)

Relativamente à SLP, cemiplimab esteve associado a uma redução significativa do risco de progressão da doença ou morte, comparativamente a pembrolizumab. Considerando os resultados aos 30 meses, a estimativa com análise considerando HR variáveis foi de 0,32 (ICr 95% 0,15-0,68).

Em contraste, os resultados das análises de efeito fixo utilizando HR constantes, não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre cemiplimab e pembrolizumab (HR 0,77, 95% ICr 0,58 a 1,01). Os resultados das análises de efeito aleatório não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre cemiplimab e pembrolizumab. Uma vez que estes modelos resultaram em

Libtayo (Cemiplimab)

estimativas instáveis face ao número reduzido dos estudos, pelo que se optou por mostrar nas análises principais os modelos de efeitos fixos.

Taxa de resposta (importante, 5)

Cemiplimab foi associado a uma probabilidade significativamente maior de obter uma resposta objetiva comparativamente a pembrolizumab OR 1,64 (ICr 95% 1,04 – 2,62).

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

Não foram apresentados dados comparativos relativos a este *outcome*.

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)

Não se verificaram diferenças significativas entre cemiplimab e pembrolizumab quanto à proporção de doentes com EA grau 3-5 (OR 1,47, [ICr 95% 0,83 – 2,60]) em geral, nem nos EA imunomediados HR 1,75 (ICr 0,33-7,49).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

Não se verificaram diferenças significativas entre cemiplimab e pembrolizumab quanto à proporção de doentes com descontinuações do tratamento por EA - OR 1,21 (ICr 95% 0,58 – 2,61).

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

Não foram apresentados dados comparativos isolados relativos a este *outcome* (incluído na análise de EA grau 3-5).

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

Não foram apresentados dados comparativos isolados relativos a este *outcome* (incluído na análise de EA grau 3-5).

7. Qualidade da evidência submetida

A classificação do risco de viés dos ensaios incluídos foi realizada pelo titular de AIM na RSL submetida.

Tabela 16 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indirecta (fonte: referência 12).

Trial (NCT code)	Interventions	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
R2810-ONC-1624 (NCT03088540)	Cemi vs. IC chemo	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
KEYNOTE-024 (NCT02142738)	Pembro vs. IC chemo	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
KEYNOTE-042 (NCT02220894)	Pembro vs. IC chemo	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
KEYNOTE-042 China Extension (NCT03850444)	Pembro vs. IC chemo	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
IMpower110 (NCT02409342)	Atezo vs. IC chemo	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
MYSTIC (NCT02453282)	Durva vs. IC chemo	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk

Abbreviations: Atezo, atezolizumab; Cemi, cemiplimab; Durva, durvalumab; IC chemo, investigator's choice of platinum-based chemotherapy; Pembro, pembrolizumab.

Relativamente à meta-análise em rede, o reduzido número de ensaios e a ausência de ansas fechadas na rede de evidência diminui muito a nossa confiança nos resultados.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analizou-se o benefício adicional de cemiplimab na indicação "tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro pulmonar de células não pequenas (CPCNP) que expressa PD-L1 (em $\geq 50\%$ das células tumorais), sem alterações de EGFR, ALK ou ROS1, que têm: CPCNP localmente avançado e que não são candidatos para quimiorradioterapia definitiva; ou CPCNP metastático".

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

9. Valor terapêutico acrescentado

A meta-análise em rede não demonstrou valor terapêutico acrescentado do cemiplimab face a pembrolizumab, dado não se verificarem diferenças em *outcomes* classificados como críticos.

No entanto, foi considerado benéfico o efeito do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede submetida não se verificam diferenças estatisticamente significativas no *outcome* SG entre cemiplimab e pembrolizumab.
- Não foram apresentados resultados comparativos relativamente a qualidade de vida.
- Relativamente à SLP, cemiplimab esteve associado a uma redução significativa do risco de progressão da doença ou morte, comparativamente a pembrolizumab considerando a análise de efeitos fixos com HR variáveis (aos 30 meses, HR 0,32 [ICr 95% 0,15-0,68]). Em contraste, os resultados das análises de efeito fixo utilizando HR constantes, não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre cemiplimab e pembrolizumab (HR 0,77, 95% CRI 0,58 a 1,01). Os resultados das análises de efeito aleatório também não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre cemiplimab e pembrolizumab. Uma vez que estes modelos resultaram em estimativas instáveis face ao número reduzido dos estudos, optou-se por mostrar

Libtayo (Cemiplimab)

nas análises principais os modelos de efeitos fixos, que possuem limitações metodológicas importantes quando existem diferenças entre os estudos.

- Não se verificaram diferenças significativas entre cemiplimab e pembrolizumab quanto à proporção de doentes com EA grau 3-5 ou proporção de doentes que descontinuaram o tratamento por toxicidade.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Libtayo (Cemiplimab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º (para APH) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Nas indicações em avaliação, face ao comparador pembrolizumab o medicamento Libtayo (cemiplimab) foi considerado equivalente.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

Libtayo (Cemiplimab)

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. GLOBOCAN 2020 factsheets Portugal <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2021 <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. The Health Consequences of Smoking: a report of the surgeon general. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004
4. Hespanhol V, Parente B, Araújo A, Cunha J, Fernandes A., Figueiredo MM, Nevada R, Soares M, João F, Queiroga H. Lung Cancer in Northern Portugal: A hospital-based study. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition), Volume 19, Issue 6, November–December 2013, Pages 245-251
5. Jemal A, Ma J, Rosenberg PS et al. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern states. J Clin Oncol 2012; 30: 2739–2744. / International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://www.iarc.fr/> (13 Jan 2016, date last accessed).
6. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32:605-44.
7. D. Planchard¹, S. Popat², K. Kerr³, S. Novello⁴, E. F. Smit⁵, C. Faivre-Finn⁶, T. S. Mok⁷, M. Reck⁸, P. E. Van Schil⁹, M. D. Hellmann¹⁰ & S. Peters¹¹, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up Originally published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee
8. RCM Keytruda
9. RCM Libtayo
10. Titular de AIM. Network meta-analysis of clinical trials supporting cemiplimab monotherapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 50\%$. Julho 2021.
11. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Libtayo®(cemiplimab) no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático que expressa PD-L1 $\geq 50\%$. Julho de 2021.