

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LIBTAYO (CEMIPLIMAB)

O LIBTAYO como monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com basalioma metastático ou localmente avançado (Bm ou Bla) que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via hedgehog (IHH).

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

03/08/2022

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 18/07/2022

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: Não aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Libtayo (Cemiplimab)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público *como monoterapia no tratamento de doentes adultos com basalioma metastático ou localmente avançado (Bm ou Bla) que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via hedgehog (IHH).*

Face a melhores cuidados de suporte não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado, pelo que não se recomenda o financiamento de cemiplimab nesta indicação. Não foi possível comparar cemiplimab com melhores cuidados de suporte na população de interesse, devido às graves limitações da evidência disponível.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais comum em humanos, principalmente, em indivíduos de pele clara.

O CBC tem uma incidência estimada de 2 a 3 milhões de novos casos por ano nos Estados Unidos. É mais frequente em homens do que mulheres (1,5-2:1) sendo mais da metade dos casos, entre 50 e 80 anos. Tem-se observado o crescente aparecimento de CBC na população menor de 40 anos, que já equivale a mais de 5% dos diagnósticos, permanecendo raro na infância e na juventude. A ocorrência de tumores consecutivos é frequente, e a reincidência é mais comum no primeiro ano. O risco de um paciente com CBC apresentar outra lesão em três anos é de 27% a 44%, atingindo até 50% em cinco anos. A cada novo tumor, o risco de reincidência aumenta progressivamente. Pacientes com mais de dez CBCs apresentam mais de 90% de chance de uma nova lesão. O gênero masculino, idade acima de 60 anos, localização no tronco, CBC do tipo superficial ao exame histopatológico e presença de múltiplas queratoses actínicas na pele são fatores preditivos para o aparecimento de novas lesões.

Existem variações geográficas na incidência do CBC: é maior em latitudes baixas, como em algumas regiões da Austrália (1.600/100.000 habitantes/ano), devido à proximidade com o Equador, do que no sul dos EUA (300/100.000 habitantes/ano) e no norte da Europa (40-80/100.000 habitantes/ano).

A incidência de metástases de CBC é rara e varia de 0,0028% a 0,55%, sendo que menos de 400 casos foram descritos na literatura mundial.

Foi descrito primeiramente por Jacob em 1827, que o denominou *ulcus rodens*, e sua nomenclatura atual foi proposta por Krompecher em 1903.

A exposição à radiação ultravioleta (RUV) é o principal fator de risco associado à origem do CBC, o que se evidencia pela maior ocorrência em áreas foto expostas, pelas frequências populacionais relacionadas à latitude, por associações com doenças genéticas com fotossensibilidade e por padrões de exposição solar entre os pacientes. A exposição recreativa a altas doses de RUV na infância e juventude constitui um grande fator de risco. A coexistência de CBC e de lesões cutâneas actínicas, além do risco aumentado entre profissionais cronicamente expostos à RUV, como os agricultores, sugere, também, a participação da exposição crônica à RUV no desenvolvimento do CBC, havendo evidências

da existência de um platô de exposição cumulativa crónica à RUV, acima do qual não parece haver incremento do risco de desenvolvimento da neoplasia.

A referir que os CBCs superficiais são mais recorrentes, estando associados à exposição intermitente e intensa, enquanto as formas clínicas nodulares estão mais relacionadas à exposição crónica e CBCs pigmentados têm maior incidência em melanodérmicos.

Além dos fatores de risco relacionados com a exposição à radiação ultravioleta (incluindo o uso de solários), a referir também o indivíduo ter olhos claros, pele clara, cabelos loiros ou ruivos; haver imunossupressão, exposição à radiação ionizante; e certas síndromes genéticas, como o albinismo, o xeroderma pigmentoso e a síndrome de Gorlin.

O CBC considerada uma neoplasia de crescimento lento e localmente agressiva. A capacidade de metastização peri-regional ou à distância, apesar de possível, tem sido considerada extremamente rara, estimando-se entre 0,0028% e 0,5%.

Os CBCs podem apresentar tamanhos variados. Lesões de poucos milímetros já podem ser identificadas e, à medida que se desenvolvem, podem atingir vários centímetros. Clinicamente, os CBCs são divididos em cinco tipos: nódulo-ulcerativo, pigmentado, esclerodermiforme ou fibrosante, superficial e fibroepitelioma, apesar de haver discordância nas classificações de alguns autores.

A forma nódulo-ulcerativa é mais comum, geralmente única, e acomete, sobretudo, cabeça e pescoço. Caracteriza-se como pápula ou nódulo com aspeto perolado, muitas vezes com telangiectasias de padrão característico à dermatoscopia que, posteriormente, ulcera e pode invadir os tecidos subjacentes.

O subtipo pigmentado, morfológicamente, assemelha-se ao anterior, apesar de haver variantes superficiais e esclerodermiformes. Deve ser diferenciado do melanoma e da queratose seborreica pigmentada. Constitui a variante mais comumente encontrada em melanodérmicos. O tipo esclerodermiforme é de pior prognóstico, apresentando grande probabilidade de recidivas e infiltração. Acomete, principalmente, a face como uma placa deprimida de limites mal definidos que, infrequentemente, pode ulcerar.

Os tumores superficiais surgem, principalmente, no tronco e nos ombros, podendo ser múltiplos. Caracterizam-se como placas eritematodescamativas pouco infiltradas e de crescimento lento e precisam ser diferenciados de placas de doença de Bowen, doença de Paget, psoríase, eczema e dermatofitoses.

O subtipo pigmentado, morfológicamente, assemelha-se ao anterior, apesar de haver variantes superficiais e esclerodermiformes. Deve ser diferenciado do melanoma e da queratose seborreica pigmentada. Constitui a variante mais comumente encontrada em melanodérmicos. O tipo esclerodermiforme é de pior prognóstico, apresentando grande probabilidade de recidivas e infiltração. Acomete, principalmente, a face como uma placa deprimida de limites mal definidos que, infreqüentemente, pode ulcerar.

Os tumores superficiais surgem, principalmente, no tronco e nos ombros, podendo ser múltiplos. Caracterizam-se como placas eritematodescamativas pouco infiltradas e de crescimento lento e precisam ser diferenciados de placas de doença de Bowen, doença de Paget, psoríase, eczema e dermatofitoses.

O fibrepitelioma é forma rara de CBC, localizada, preferencialmente, na região lombossagrada, pubiana ou genitocrural. Inicia-se como pápula ou placa eritematosa que pode se tornar pediculada. O CBC privilegia áreas fotoexpostas do tegumento. Localiza-se em aproximadamente 80% dos casos na face (30% na região nasal) e região cervical, embora já tenha sido descrito, eventualmente, nas regiões genital, areolar, inguinal, interdigital, nas axilas, no umbigo, no couro cabeludo e nas mucosas.

A ocorrência de CBC em áreas menos expostas ao sol são, usualmente, de maior diâmetro devido ao diagnóstico tardio e podem cursar com pior prognóstico, morbidade cirúrgica e metástases.

O prognóstico do CBC parece ter melhorado nas últimas décadas em todos os países, provavelmente, devido ao diagnóstico mais precoce, levando a intervenções cirúrgicas com menos sequelas.

O CBC, normalmente, comporta-se como um tumor benigno, apresenta crescimento lento e demora mais de seis meses para atingir o tamanho de um centímetro. Demonstrou-se o tempo médio de duração das lesões, entre o seu aparecimento e o diagnóstico, de 37,1 meses para ambos os gêneros. As taxas de cura superam os 90%, com exérese cirúrgica e a mortalidade específica pelo CBC é menor do que 0,1%. Há casos em que o comportamento infiltrativo atinge tecidos adjacentes, gerando importante morbidade local, desfiguração e cirurgias mutiladoras. O risco de recidiva também aumenta quando o tumor apresenta mais de dois centímetros no maior diâmetro (estágio II), o que evidencia a importância do diagnóstico precoce.

A frequência do CBC e o aumento progressivo de sua incidência o posicionam como uma doença com base ambiental e ocupacional, que exerce evidente impacto na qualidade de vida dos doentes e origina

custos adicionais aos sistemas de saúde, principalmente, nos casos de comportamento invasivo e recidivas após o tratamento.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Cemiplimab é um anticorpo monoclonal anti-PD1. Este receptor é utilizado pelas células T para activar vias de morte programada. Alguns cancros produzem as proteínas PD-L1 e PD-L2 que podem desactivar as células T. Ao ligar-se ao receptor PD1, o Cemiplimab evita a inibição da PD-L1 e 2, aumentando a possibilidade do sistema imune atacar as células cancerígenas.

Guidelines europeias preconizam a utilização de fármacos inibidores da via Hedghog (Vismodegib e sonidegib) em doentes com CBC localmente avançado que não são candidatos a cirurgia ou radioterapia, sendo apenas o Vismodegib aprovado para uso em doentes com CBC metastático.

Nos casos em que existe intolerância aos inibidores da via Hedghog ou em que existe progressão de doença, as *guidelines* sugerem a utilização de regimes de quimioterapia com derivados da platina. Apenas existem estudos observacionais e a taxa de resposta não parece ser superior a 30%, ainda que ocasionalmente estejam reportadas taxas de até 60%.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

População	Intervenção	Comparador
Adultos com CBC localmente avançado ou metastático que progrediram sob ou são intolerantes a um inibidor da via <u>Hedgehog</u> .	Cemiplimab 350mg 3/3 semanas, <u>perfusão intravenosa</u> ao longo de 30 minutos.	Melhores cuidados de suporte

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

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

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	8	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de segurança		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítica
Abandono da terapêutica por eventos adversos	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância

5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular de AIM submeteu o relatório de uma revisão sistemática da literatura do tratamento do carcinoma basocelular metastático ou localmente avançado com progressão com um inibidor da via hedgehog¹, o *Clinical Study Report* do estudo R2810-ONC-1620³, e o relatório de uma comparação indireta naïve^{4,5} entre cemiplimab e melhor terapêutica de suporte em doentes com carcinoma basocelular avançado.

Nenhum destes estudos foi considerado informativo para a tomada de decisão. Contudo, por uma questão de transparência, estes estudos são descritos de seguida.

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática¹ que teve por objetivo identificar estudos sobre eficácia e segurança de tratamentos de carcinoma basocelular avançado e que apresentaram progressão da doença com inibidores *hedgehog*.

A pesquisa foi realizada a 13 de Março de 2020, e atualizada a 15 de Junho de 2021. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre cemiplimab e outros tratamentos e, nomeadamente, melhores cuidados de suporte, e incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library.

A revisão sistemática da literatura identificou 7 estudos, mas apenas 2 estudos incluíam uma população com carcinoma basocelular avançado com progressão com inibidores *hedgehog* e incluíam dados de sobrevivência global. Estes estudos (Alfieri et al, 2018; Ally et al, 2016) incluíam apenas 5 doentes em cada estudo (total: 10 doentes). Assim, foi considerado que nenhum dos estudos identificados podia ser usado para informar a eficácia comparativa de cemiplimab com melhores cuidados de suporte.

O Titular de AIM forneceu depois dados de um estudo observacional, retrospectivo, de braço único, apresentado por Cowey et al. num congresso médico (ASCO 2021) sob a forma de cartaz (Poster), ainda não publicado, com resultados numa população de doentes com carcinoma basocelular avançado após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog*. Este estudo não tinha sido identificado na revisão sistemática da literatura. O estudo identificou 73 doentes com carcinoma basocelular avançado, tendo incluído no estudo 34 doentes que interromperam tratamento com inibidores de *hedgehog* por toxicidade ou progressão da doença: 19 doentes que iniciaram terapêutica sistémica após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog* (iniciadores), e 15 doentes que não iniciaram terapêutica sistémica após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog* (não iniciadores), e que constituíram a população do estudo. O Titular de AIM usou os dados dos 15 doentes ‘não iniciadores’ para comparar com a população do estudo de cemiplimab, sendo a data índice 90 dias após a descontinuação do inibidor *hedgehog*.

Resultados

Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 2 estudos incluídos nas comparações de interesse.

Estudo R2810-ONC-1620³

Desenho de estudo

O estudo **R2810-ONC-1620** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em centros da Europa, Canadá e EUA (Portugal não participou), de fase 2, de braço único, aberto, que incluiu 132 doentes adultos, com carcinoma basocelular avançado, localmente avançado (n= 84) ou metastático (n= 48), que já não eram elegíveis para tratamento com inibidores de *hedgehog* por progressão da doença ou intolerância a tratamento prévio com inibidores de *hedgehog*, tendo sido avaliada a resposta objetiva por revisão centralizada.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos (≥ 18 anos), com carcinoma basocelular metastático e com carcinoma basocelular localmente avançado irresssecável, que apresentavam progressão da doença com tratamento com inibidores *hedgehog*, que apresentavam não mais do que doença estável ao fim de 9 meses de tratamento com inibidores *hedgehog*, ou que eram intolerantes aos inibidores de *hedgehog*.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar carcinoma basocelular invasivo histologicamente confirmado (eram aceites os seguintes sub-tipos histológicos: nodular, morfeaforme, metatípico, superficial, micronodular, infiltrativo, misto, baescamoso, queratotico, e desmoplastico).

A intolerância ao fármaco foi definida pela presença de eventos adversos de grau 3 ou 4 atribuídos ao inibidor *hedgehog*, ou pela presença nos últimos 3 meses de qualquer dos seguintes eventos relacionados com o inibidor *hedgehog*: espasmos musculares ou mialgias de grau 2; disgeusia ou anorexia se acompanhadas de perda de peso de grau 1; ou náusea ou diarreia de grau 2 apesar do tratamento médico.

Os doentes tinham ainda de apresentar pelo menos uma lesão mensurável em que o diâmetro máximo e o diâmetro perpendicular mediam os dois pelo menos 10 mm (grupo localmente avançado), medida por fotografia médica digital. No grupo localmente avançado, no caso de uma lesão profundamente invasiva que o investigador considerava ser melhor medida por ressonância magnética ou TAC, a medição da lesão alvo era feita de acordo com os critérios do RECIST 1.1.

Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e apresentar função hepática, renal, muscular, e da medula óssea adequadas.

Foram excluídos os doentes previamente tratados com agentes que bloqueiam a via PD-1/PD-L1, que apresentassem metástases cerebrais não tratadas, que estivessem medicados nas últimas 4 semanas com corticoides em doses superiores a 10 mg por dia de prednisona, ou que apresentassem uma infeção ativa necessitando de tratamento.

A radioterapia não fazia parte do regime do estudo, pelo que os doentes com um plano para fazer radioterapia não eram elegíveis para o estudo.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Estudo não aleatorizado, de braço único, aberto.

Procedimentos

Os doentes receberam cemiplimab em regime ambulatorio, em infusão endovenosa ao longo de 30 minutos, na dose de 350 mg cada 3 semanas. No caso de uma reação relacionada com a infusão de grau 3 ou superior, o medicamento era descontinuado de forma permanente.

Os doentes potencialmente elegíveis que aceitaram participar entraram num período de avaliação (*screening*) de 28 dias. Os doentes receberam depois 5 ciclos de tratamento de 9 semanas, seguidos de 4 ciclos de tratamento de 12 semanas, num total de 96 semanas de tratamento.

A Tabela 3 mostra os procedimentos realizados nos primeiros cinco ciclos de 9 semanas. A Tabela 4 mostra os procedimentos efetuados nos quatro ciclos de 12 semanas seguintes.

Tabela 3: procedimentos do estudo nos ciclos 1 a 5 (ciclos de 9 semanas)

Study Procedure	Screening	Cycle 1				Cycles 2-5 ¹				End of Study
Visit Days	-28 to -1	1	22±3	43±3	64±3	1 ²	22±3	43±3	64±3	30 days after last dose cemiplimab ³
Clinical Assessments and Study Treatment										
Informed Consent ⁴	X ⁴									
Genomics Substudy Informed Consent (optional)	X									
Medical/Oncology History	X									
Complete Physical Examination, Neurological Exam, and ECOG PS ⁵	X	X				X				X
Physical Examination (Limited) ⁶			X	X			X	X		
12-Lead ECG ⁷	X	X				X				X
Vital Signs and Weight ⁸	X	X	X	X		X	X	X		X
Height	X									
Brain MRI ⁹	X									
350 mg cemiplimab Q3W IV		X	X	X		X	X	X		
Laboratory Tests										
Hematology ¹⁰ and Blood Chemistry ¹¹	X	X	X	X		X	X	X		X
Serum HCG ≤72 Hour Predose ¹²	X									
Urine Pregnancy Test				X ¹³						X
Urinalysis ¹⁴	X	X				X				X
aPost-text Table; INR		X								X
HBV, HCV, HIV	X									
Immune Safety and PK Blood Samples										
RF and ANA		X				X				X
TSH and CRP		X				X				X
ADA ¹⁵		X ¹⁵	X			X ¹⁵				X
Cemiplimab PK/Drug Conc ¹⁶		X	X	X		X				X
Pathology and Exploratory Biomarker Research Samples										
Archived tissue for histological confirmation of BCC ¹⁷	X									
Tumor biopsies for Group 2 ¹⁸	X		X							
Optional blood DNA for genomics sub-study		X								
Response Imaging and Other Assessments										
CT/MRI and/or digital photography ¹⁹	X		X ²⁰		X				X	X
EORTC QLQ-C30, Skindex-16 ²¹		X				X				X
Concomitant medications ²²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events ²³										← continuous monitoring →

Fonte: Extraído de referência 4

Tabela 4: procedimentos do estudo nos ciclos 6 a 9 (ciclos de 12 semanas)

Study Procedure	Cycles 6 - 9					End of Study
Visit Days	1±3 ¹	22±3	43±3	64±3	85±3	30 days after last dose cemiplimab ²
Clinical Assessments and Study Treatment						
Complete Physical Examination, Neurological Exam, and ECOG PS ³	X					X
Physical Examination (Limited) ⁴		X	X	X		
12-Lead ECG ⁵	X					X
Vital Signs and Weight ⁶	X	X	X	X		X
350 mg cemiplimab Q3W IV	X	X	X	X		
Laboratory Tests						
Hematology ⁷ and Blood Chemistry ⁸	X	X	X	X		X
Pregnancy Test (serum or urine)	X		X			X
Urinalysis ⁹	X		X			X
aPost-text Table; INR						X
Immune Safety and PK Blood Samples						
RF and ANA	X					X
TSH and CRP	X					X
ADA ¹⁰	X					X
Cemiplimab PK/Drug Conc ¹¹	X					X
Response Imaging and Other Assessments						
CT/MRI and/or digital photography ^{12,13}					X	X
EORTC QLQ-C30, Skindex-16 ¹⁴	X					X
Concomitant medications ¹⁵	X	X	X	X	X	X
Adverse Events ¹⁶						← continuous monitoring →

ADA=anti-drug antibody; AE=adverse event; ANA=antinuclear antibody; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EOS=end of study; HBV=hepatitis B virus; HCG=human chorionic gonadotropin; HCV=hepatitis C virus; HIV=human immunodeficiency virus; INR=International Normalized Ratio; MRI=magnetic resonance imaging; RF= rheumatoid factor; TSH=thyroid-stimulating hormone

Fonte: Extraído de referência 4

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a taxa de resposta objetiva avaliada por revisão centralizada, definida como a proporção de doentes com resposta completa ou parcial. As medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador, a duração da resposta, a sobrevivência livre de progressão, e a sobrevivência global.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A análise estatística de eficácia para as populações com carcinoma basocelular localmente avançado e metastático foram realizadas separadamente.

A data de corte corresponde à data de uma análise interina da população metastática, encontrando-se o estudo ainda a decorrer. Esta análise corresponde à análise primária da população com carcinoma basocelular localmente avançado. Para esta análise interina, foi alocado um alfa (bilateral) de 0,0001, e um alfa de 0,0499 foi preservado para a análise final. Para a análise primária, foi considerado que se o intervalo de confiança 95% do efeito do tratamento na taxa de resposta objetiva excluísse 15% para a doença metastática, ou excluísse 20% para a doença localmente invasiva, a hipótese nula (ausência de efeito) seria rejeitada.

Não foi utilizado qualquer método de imputação de dados. No caso de variáveis categóricas, os doentes com dados em falta não foram incluídos nos cálculos das percentagens.

Resultados

Na data de corte (17 de fevereiro de 2020), tinham sido incluídos 132 doentes (48 doentes metastáticos e 84 doentes com doença localmente avançada).

Fluxo de doentes

Na data de corte, 13 doentes (27,1%) no grupo metastático, e 19 doentes (22,6%) no grupo localmente avançado continuavam em tratamento. Descontinuaram tratamento 32 doentes (66,7%) no grupo metastático e 52 doentes (61,9% no grupo localmente avançado, a maioria por progressão da doença (40,2%), ou eventos adversos (12,1%).

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

	Group 1: mBCC (N=48)	Group 2: laBCC (N=84)	Total (N=132)
Treatment Ongoing, n (%)	13 (27.1%)	19 (22.6%)	32 (24.2%)
Off Treatment, n (%)	35 (72.9%)	65 (77.4%)	100 (75.8%)
Treatment Completed	3 (6.3%)	13 (15.5%)	16 (12.1%)
Treatment Discontinued	32 (66.7%)	52 (61.9%)	84 (63.6%)
Primary Reason for Treatment Discontinuation			
ADVERSE EVENT	3 (6.3%)	13 (15.5%)	16 (12.1%)
DEATH†	1 (2.1%)	1 (1.2%)	2 (1.5%)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (2.1%)	2 (2.4%)	3 (2.3%)
NONCOMPLIANCE WITH PROTOCOL BY THE SUBJECT	0	1 (1.2%)	1 (0.8%)
SUBJECT DECISION	0	5 (6.0%)	5 (3.8%)
PROGRESSIVE DISEASE	24 (50.0%)	29 (34.5%)	53 (40.2%)
WITHDRAWAL OF CONSENT	2 (4.2%)	0	2 (1.5%)
CONFIRMED CR (per investigator assessment)	1 (2.1%)	1 (1.2%)	2 (1.5%)
Number of patients entered follow-up, n (%)‡	4 (8.3%)	18 (21.4%)	22 (16.7%)

Fonte: Extraído de referência 4

Características basais dos doentes

A idade média era de 67,1 anos, e 58,3% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (67,4%), de raça branca (74,2%). Todos os doentes tinham recebido previamente um inibidor *hedgehog*, que em 94,7% dos casos tinha sido vismodegib, em 15,9% tinha sido sonidegib, e em 10,6% tinham recebido os dois medicamentos. Do total, 75,0% dos doentes tinham descontinuado o inibidor *hedgehog* por progressão da doença, 34,8% por intolerância ao medicamento, e 9,8% por apenas apresentarem doença estável após 9 meses de inibidor de *hedgehog*. O número mediano de cirurgias prévias relacionadas com a doença foi de 3, tendo 53,8% recebido previamente radioterapia.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo por grupo de tratamento encontram-se na Tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Características demográficas e clínicas das populações

	Group 1: mBCC (N=48)	Group 2: laBCC (N=84)	Total (N=132)
Age (years)			
n	48	84	132
Mean (SD)	63.6 (11.36)	69.1 (12.84)	67.1 (12.56)
Median	63.5	70.0	68.0
Q1 : Q3	56.5 : 73.0	60.5 : 79.0	57.5 : 77.0
Min : Max	38 : 90	42 : 89	38 : 90
Age Groups (years), n (%)			
<65	24 (50.0%)	31 (36.9%)	55 (41.7%)
≥65	24 (50.0%)	53 (63.1%)	77 (58.3%)
Age Groups (years), n (%)			
<65	24 (50.0%)	31 (36.9%)	55 (41.7%)
≥65 to <75	16 (33.3%)	19 (22.6%)	35 (26.5%)
≥75	8 (16.7%)	34 (40.5%)	42 (31.8%)
Age Groups (years), n (%)			
<75	40 (83.3%)	50 (59.5%)	90 (68.2%)
≥75	8 (16.7%)	34 (40.5%)	42 (31.8%)
Sex, n (%)			
Male	33 (68.8%)	56 (66.7%)	89 (67.4%)
Female	15 (31.3%)	28 (33.3%)	43 (32.6%)
Race, n (%)			
White	41 (85.4%)	57 (67.9%)	98 (74.2%)
Not Reported	1 (2.1%)	0	1 (0.8%)
Missing†	6 (12.5%)	27 (32.1%)	33 (25.0%)
Height (cm)			
n	47	83	130
Mean (SD)	173.06 (8.481)	170.13 (9.519)	171.19 (9.232)
Median	173.00	170.00	170.60
Q1 : Q3	167.00 : 179.00	163.00 : 177.00	165.00 : 178.00
Min : Max	156.0 : 194.0	147.0 : 192.0	147.0 : 194.0
Body Weight (kg)			
n	48	84	132
Mean (SD)	79.27 (21.868)	75.70 (17.512)	77.00 (19.205)
Median	74.25	72.95	73.20
Q1 : Q3	60.95 : 92.70	64.45 : 86.50	63.20 : 88.50
Min : Max	48.0 : 129.9	44.6 : 134.8	44.6 : 134.8
ECOG Performance Status, n (%)			
0	31 (64.6%)	51 (60.7%)	82 (62.1%)
1	17 (35.4%)	33 (39.3%)	50 (37.9%)

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 7: Características clínicas das populações

	Group 1: mBCC (N=48)	Group 2: laBCC (N=84)	Total (N=132)
Number of Patients with prior HHI therapy, n (%)	48 (100%)	84 (100%)	132 (100%)
Sonidegib	7 (14.6%)	14 (16.7%)	21 (15.9%)
Vismodegib	46 (95.8%)	79 (94.0%)	125 (94.7%)
Both Vismodegib and Sonidegib†	5 (10.4%)	9 (10.7%)	14 (10.6%)

†14 patients received both sonidegib and vismodegib as separate lines of therapy.

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Os resultados das análises de eficácia na população metastática resultam de uma análise interina, pelo que não foram considerados informativos. Os resultados das análises de eficácia na população localmente avançada resultam de uma análise primária (final), pelo que podem ser considerados resultados definitivos.

Taxa de resposta objetiva

Na população com doença localmente avançada, a taxa de resposta objetiva foi observada em 24/84 doentes (28,6%; IC95% 19,2% a 39,5%). Cinco respostas (6,0%) foram respostas completas, e 19 respostas (22,6%) foram respostas parciais. Para a análise primária, foi considerado que se o intervalo de confiança 95% do efeito do tratamento na taxa de resposta objetiva excluísse 20% para a doença localmente avançada, a hipótese nula (ausência de efeito) seria rejeitada. Assim, a hipótese nula não foi rejeitada.

Estes dados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8: Melhor resposta tumoral global avaliada por revisão central independente

	Group 1: mBCC (N=28)	Group 2: laBCC (N=84)
Best Overall Tumor Response, n (%)		
Complete Response (CR) [a]	0	5 (6.0%)
Partial Response (PR) [a]	6 (21.4%)	19 (22.6%)
Stable Disease (SD) [b]	10 (35.7%)	43 (51.2%)
Non-CR/Non-PD [c]	3 (10.7%)	0
Progressive Disease (PD)	7 (25.0%)	9 (10.7%)
Not Evaluable (NE) [d]	2 (7.1%)	8 (9.5%)
Response		
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	6 (21.4%)	24 (28.6%)
95% CI for ORR [e]	(8.3%, 41.0%)	(19.2%, 39.5%)
99.99% CI for ORR [e]	(2.4%, 59.3%)	
Complete Response Rate (CR) [a]	0	5 (6.0%)
95% CI for CR Rate [e]	(0.0%, 12.3%)	(2.0%, 13.3%)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	19 (67.9%)	67 (79.8%)
95% CI for DCR [e]	(47.6%, 84.1%)	(69.6%, 87.7%)
Durable DCR [f]	13 (46.4%)	50 (59.5%)
95% CI for Durable DCR [e]	(27.5%, 66.1%)	(48.3%, 70.1%)

Fonte: Extraído de referência 3

Duração da resposta

No grupo localmente avançado, a mediana da duração da resposta não tinha sido atingida (IC95% 15,0 meses a NE).

Estes dados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Duração da resposta

	Group 1: mBCC (N=6)	Group 2: laBCC (N=24)
KM Estimation of Duration of Response (CR or PR)		
n	6	24
Number of events, n (%) [a]	2 (33.3%)	6 (25.0%)
Number of censored patients, n (%) [a]	4 (66.7%)	18 (75.0%)
Median (95% CI), (months)	NR (9.0, NE)	NR (15.0, NE)
Observed Duration of Response (CR or PR) (months)		
n	6	24
Min : Max	9.0 : 23.0+	2.1:21.4+
Observed Duration of Response (CR or PR), n (%) [a]		
≥4 months	6 (100%)	22 (91.7%)
≥6 months	6 (100%)	19 (79.2%)
≥8 months	6 (100%)	16 (66.7%)
≥12 months	2 (33.3%)	11 (45.8%)
≥16 months	1 (16.7%)	9 (37.5%)
≥20 months	1 (16.7%)	2 (8.3%)
≥24 months	0	0

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão foi uma medida de resultado exploratória. A mediana de sobrevida livre de progressão avaliada por revisão central independente foi de 19,3 meses (IC95% 8,6 a NE) no grupo localmente avançado.

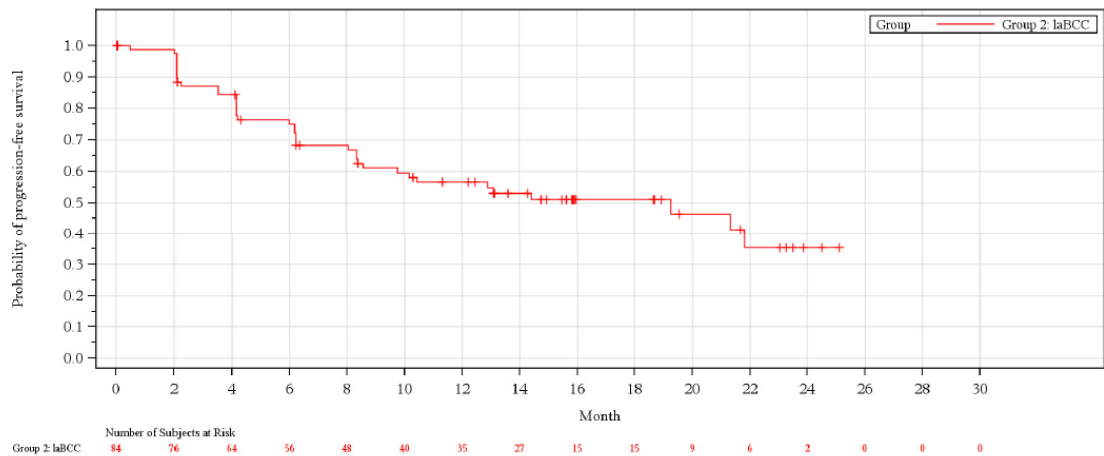
Os dados da sobrevivência livre de progressão são apresentados na Tabela 10. As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão são apresentadas na Figura 1.

Tabela 10: Sobrevivência livre de progressão

	Group 1: mBCC (N=28)	Group 2: laBCC (N=84)
KM estimation of Progression Free Survival		
Number of events, n (%)	17 (60.7%)	38 (45.2%)
Progressive Disease, n (%)	14 (50.0%)	33 (39.3%)
Death, n (%)	3 (10.7%)	5 (6.0%)
Number of censored patients, n (%)	11 (39.3%)	46 (54.8%)
Median (95% CI), (months)	8.3 (3.6, 19.5)	19.3 (8.6, NE)
Estimated Event-Free Probability, % (95% CI)		
4 months	70.0 (48.8, 83.7)	84.4 (74.1, 90.8)
6 months	58.1 (37.1, 74.3)	76.3 (65.1, 84.4)
8 months	58.1 (37.1, 74.3)	68.1 (56.3, 77.4)
12 months	49.8 (29.5, 67.1)	56.5 (44.3, 67.0)
16 months	33.6 (15.2, 53.2)	51.0 (38.6, 62.1)
20 months	29.6 (10.0, 47.3)	46.4 (32.2, 59.4)
24 months	29.6 (10.0, 47.3)	35.3 (19.1, 52.0)

Fonte: Extraído de referência 3

Figura 1: Sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência global

A sobrevivência global foi uma medida de resultado exploratória. A mediana de sobrevivência global avaliada por revisão central independente não foi atingida (IC95% NE a NE) no grupo localmente avançado.

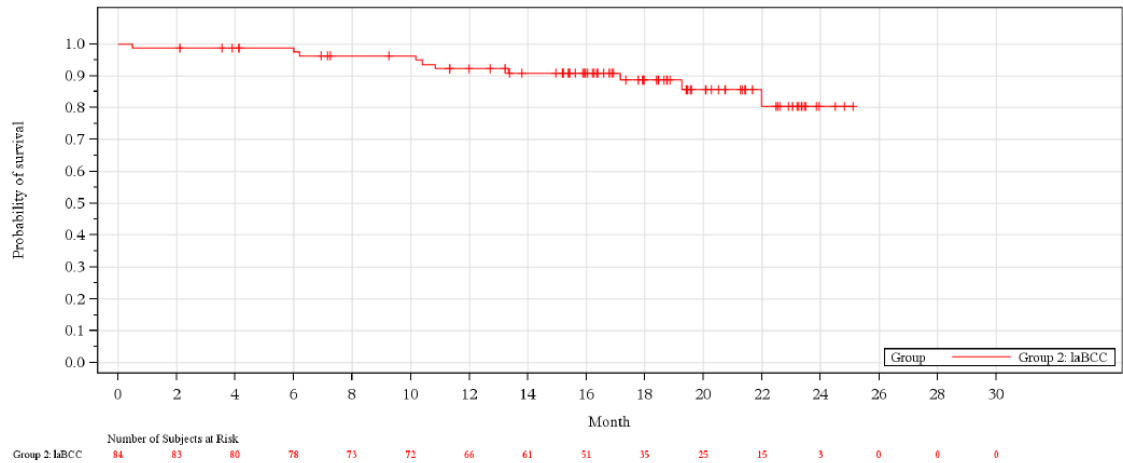
Os dados da sobrevivência global são apresentados na Tabela 11. As curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global são apresentadas na Figura 2.

Tabela 11: Sobrevivência global

	Group 1: mBCC (N=28)	Group 2: laBCC (N=84)
KM estimation of Overall Survival		
Number of deaths, n (%)	7 (25.0%)	10 (11.9%)
Number of censored patients, n (%)	21 (75.0%)	74 (88.1%)
Median (95% CI), (months)	25.7 (19.5, NE)	NR (NE, NE)
Estimated Probability of Survival, % (95% CI)		
4 months	96.4 (77.2, 99.5)	98.8 (91.8, 99.8)
6 months	96.4 (77.2, 99.5)	98.8 (91.8, 99.8)
8 months	92.6 (73.4, 98.1)	96.3 (88.9, 98.8)
12 months	92.6 (73.4, 98.1)	92.3 (83.6, 96.5)
16 months	78.3 (54.7, 90.5)	90.8 (81.7, 95.5)
20 months	71.2 (45.1, 86.5)	85.7 (73.2, 92.6)
24 months	71.2 (45.1, 86.5)	80.3 (62.6, 90.3)

Fonte: Extraído de referência 3

Figura 2: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 3

Segurança

Globalmente, observaram-se eventos adversos em 125 doentes (94,7%), 89,6% no grupo metastático e 97,6% no grupo localmente avançado.

Observaram-se eventos adversos grau 3 a 5 em 59 doentes (44,7%), 33,3% no grupo metastático e 51,2% no grupo localmente avançado.

Observaram-se eventos adversos grau 3 a 5 em 59 doentes (44,7%), 33,3% no grupo metastático e 51,2% no grupo localmente avançado.

Observaram-se eventos adversos graves em 42 doentes (31,8%), 27,1% no grupo metastático e 34,5% no grupo localmente avançado.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos graves em 17 doentes (12,9%), 6,3% no grupo metastático e 16,7% no grupo localmente avançado.

Observou-se uma morte relacionada com o tratamento (2,1%) no grupo metastático, e três mortes (3,6%) no grupo localmente avançado.

Os eventos adversos mais frequentes foram fadiga (33,3%), diarreia (25,0%), astenia (15,9%), prurido (19,7%), cefaleias (12,1%), infeção urinária (12,1%), náuseas (12,1%), artralgias (12,9%), anorexia (14,4%), e anemia (12,9%). Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12: Eventos adversos mais frequentes

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1: mBCC (N=48)	Group 2: laBCC (N=84)	Total (N=132)
	All Grades	All Grades	All Grades
Total number of TEAEs	439	985	1424
Number of Patients with any TEAE, n (%)	43 (89.6%)	82 (97.6%)	125 (94.7%)
General disorders and administration site conditions	29 (60.4%)	50 (59.5%)	79 (59.8%)
Fatigue	19 (39.6%)	25 (29.8%)	44 (33.3%)
Asthenia	4 (8.3%)	17 (20.2%)	21 (15.9%)
Pyrexia	6 (12.5%)	5 (6.0%)	11 (8.3%)
Oedema peripheral	3 (6.3%)	5 (6.0%)	8 (6.1%)
Influenza like illness	2 (4.2%)	5 (6.0%)	7 (5.3%)
Infections and infestations	26 (54.2%)	47 (56.0%)	73 (55.3%)
Urinary tract infection	4 (8.3%)	12 (14.3%)	16 (12.1%)
Upper respiratory tract infection	3 (6.3%)	6 (7.1%)	9 (6.8%)
Bronchitis	0	6 (7.1%)	6 (4.5%)
Gastrointestinal disorders	25 (52.1%)	43 (51.2%)	68 (51.5%)
Diarrhoea	13 (27.1%)	20 (23.8%)	33 (25.0%)
Nausea	4 (8.3%)	12 (14.3%)	16 (12.1%)
Constipation	9 (18.8%)	5 (6.0%)	14 (10.6%)
Vomiting	5 (10.4%)	5 (6.0%)	10 (7.6%)
Abdominal pain	1 (2.1%)	6 (7.1%)	7 (5.3%)
Dry mouth	3 (6.3%)	3 (3.6%)	6 (4.5%)
Colitis	3 (6.3%)	2 (2.4%)	5 (3.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	22 (45.8%)	44 (52.4%)	66 (50.0%)
Pruritus	8 (16.7%)	18 (21.4%)	26 (19.7%)
Eczema	4 (8.3%)	6 (7.1%)	10 (7.6%)
Actinic keratosis	3 (6.3%)	6 (7.1%)	9 (6.8%)
Rash maculo-papular	4 (8.3%)	5 (6.0%)	9 (6.8%)
Dry skin	3 (6.3%)	5 (6.0%)	8 (6.1%)
Rash	3 (6.3%)	4 (4.8%)	7 (5.3%)
Dermatitis	0	5 (6.0%)	5 (3.8%)
Investigations	25 (52.1%)	35 (41.7%)	60 (45.5%)
Blood creatinine increased	4 (8.3%)	8 (9.5%)	12 (9.1%)
Weight decreased	5 (10.4%)	7 (8.3%)	12 (9.1%)
Weight increased	7 (14.6%)	2 (2.4%)	9 (6.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (2.1%)	5 (6.0%)	6 (4.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (33.3%)	34 (40.5%)	50 (37.9%)
Arthralgia	6 (12.5%)	11 (13.1%)	17 (12.9%)
Back pain	4 (8.3%)	5 (6.0%)	9 (6.8%)
Myalgia	4 (8.3%)	3 (3.6%)	7 (5.3%)
Musculoskeletal pain	0	5 (6.0%)	5 (3.8%)
Neck pain	3 (6.3%)	2 (2.4%)	5 (3.8%)
Nervous system disorders	14 (29.2%)	33 (39.3%)	47 (35.6%)
Headache	4 (8.3%)	12 (14.3%)	16 (12.1%)
Dizziness	5 (10.4%)	8 (9.5%)	13 (9.8%)
Metabolism and nutrition disorders	14 (29.2%)	31 (36.9%)	45 (34.1%)
Decreased appetite	6 (12.5%)	13 (15.5%)	19 (14.4%)
Hypokalaemia	4 (8.3%)	4 (4.8%)	8 (6.1%)
Hyperglycaemia	5 (10.4%)	2 (2.4%)	7 (5.3%)
Hypoalbuminaemia	1 (2.1%)	5 (6.0%)	6 (4.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (29.2%)	26 (31.0%)	40 (30.3%)
Dyspnoea	3 (6.3%)	10 (11.9%)	13 (9.8%)
Cough	3 (6.3%)	8 (9.5%)	11 (8.3%)
Pneumonitis	3 (6.3%)	2 (2.4%)	5 (3.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (14.6%)	32 (38.1%)	39 (29.5%)
Tumour haemorrhage	1 (2.1%)	8 (9.5%)	9 (6.8%)
Basal cell carcinoma†	1 (2.1%)	6 (7.1%)	7 (5.3%)
Seborrheic keratosis	1 (2.1%)	5 (6.0%)	6 (4.5%)
Blood and lymphatic system disorders	7 (14.6%)	22 (26.2%)	29 (22.0%)
Anaemia	4 (8.3%)	13 (15.5%)	17 (12.9%)
Leukocytosis	1 (2.1%)	7 (8.3%)	8 (6.1%)
Eye disorders	5 (10.4%)	21 (25.0%)	26 (19.7%)
Cataract	0	5 (6.0%)	5 (3.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	10 (20.8%)	11 (13.1%)	21 (15.9%)
Fall	4 (8.3%)	3 (3.6%)	7 (5.3%)
Infusion related reaction	4 (8.3%)	0	4 (3.0%)
Renal and urinary disorders	7 (14.6%)	13 (15.5%)	20 (15.2%)
Haematuria	3 (6.3%)	3 (3.6%)	6 (4.5%)
Vascular disorders	7 (14.6%)	12 (14.3%)	19 (14.4%)
Hypertension	6 (12.5%)	7 (8.3%)	13 (9.8%)
Endocrine disorders	5 (10.4%)	12 (14.3%)	17 (12.9%)
Hypothyroidism	3 (6.3%)	8 (9.5%)	11 (8.3%)
Hyperthyroidism	3 (6.3%)	2 (2.4%)	5 (3.8%)

Estudo de Cowey et al⁴

O Titular de AIM forneceu dados de um estudo observacional, retrospectivo, de braço único, baseado em informação da base de dados *US Oncology Network*, apresentado por Cowey et al. num congresso médico (ASCO 2021) sob a forma de cartaz (Poster), ainda não publicado, com resultados numa população de doentes com carcinoma basocelular avançado após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog*.

Este estudo não tinha sido identificado na revisão sistemática da literatura. O estudo identificou 73 doentes com carcinoma basocelular avançado, tendo incluído no estudo 34 doentes que interromperam inibidores de *hedgehog* por toxicidade ou progressão da doença: 19 doentes que iniciaram terapêutica sistémica após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog* (iniciadores), e 15 doentes que não iniciaram terapêutica sistémica após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog* (não iniciadores), e que constituíram a população do estudo. O Titular de AIM usou os dados dos 15 doentes 'não iniciadores' para comparar com a população do estudo de cemiplimab, sendo a data índice do estudo controlo 90 dias após a descontinuação do inibidor *hedgehog*.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos na data índice, que tinham registadas pelo menos duas visitas na base de dados, e que tinham um diagnóstico prévio ou à data da data índice de carcinoma basocelular. Qualquer cirurgia ou radioterapia feita no período de 90 dias após a descontinuação do inibidor *hedgehog* (IHH) foi assumido ser terapêutica neoadjuvante de IHH. Os doentes foram seguidos desde a data índice até à morte, data de fim de estudo ou perda para seguimento.

O tempo mediano de seguimento foi de 9,7 meses. Os doentes tinham uma idade mediana de 80 anos, 73,3% eram de raça branca, 80% eram do sexo masculino, 13,4% tinham um estado funcional ECOG de 2 ou 3, 33,3% tinham o tumor localizado à cabeça ou pescoço, todos os doentes tinham estado medicados previamente apenas com vismodegib (IHH), sendo a principal causa de descontinuação de tratamento intolerância ao fármaco (93,3%). Tinham recebido previamente radioterapia 26,7% dos doentes, e submetidos previamente a cirurgia 60,0% dos doentes. Na população com doença localmente avançada, o estudo incluiu dados do efeito do tratamento na sobrevivência global.

A mediana de sobrevivência global foi de 34,3 meses (IC95% 4,7 a NA).

Comparação entre cemiplimab e melhores cuidados de suporte⁵

O Titular de AIM avaliou a possibilidade de comparar, de forma indireta, cemiplimab com melhores cuidados de suporte na população de interesse, utilizando os estudos R2810-ONC-1620 e de Cowey et al. Na análise caso base, o Titular de AIM incluiu a população global (n= 137) do estudo R2810-ONC-1620, que incluiu doentes com doença metastática e localmente avançada.

Desenho de estudo

Os dois estudos em comparação apresentavam desenhos de estudo diferentes. Enquanto o estudo R2810-ONC-1620 foi um estudo de fase 2, observacional, prospetivo, de braço único, multicêntrico, que teve lugar em centros da Europa, EUA, e Canadá, o estudo de Cowey et al. foi um estudo retrospectivo, extraído de uma base de dados nos EUA (*US Oncology Network*).

CrITÉrios de inclusão e exclusão

Os dois estudos incluíram critérios de inclusão globalmente semelhantes: ambos os estudos incluíram doentes com carcinoma basocelular avançado, que descontinuaram inibidores de *hedgehog* por toxicidade ou progressão da doença. No entanto, enquanto o estudo de Cowey et al. incluía apenas doentes em segunda linha de tratamento, o estudo R2810-ONC-1620 podia incluir doentes em linhas subsequentes. Adicionalmente, enquanto o estudo R2810-ONC-1620 apenas incluiu doentes com estado funcional ECOG 0 ou 1, o estudo de Cowey et al. não impôs qualquer restrição em termos funcionais.

Características basais

Observaram-se diferenças significativas nas características basais das populações incluídas nos estudos em comparação. A população incluída no estudo de Cowey et al. (não iniciadores), em comparação com a população do estudo R2810-ONC-1620, era mais velha (80 vs. 68 anos), incluía uma maior proporção de homens (80% vs. 68,1%), apresentava mais doentes com doença localmente avançada (93,3% vs. 60,9%), e menos doentes com doença metastática (6,7% vs. 39,1%), menos doentes com cancro da cabeça e do pescoço (33,3% vs. 70,3%), e mais doentes com cancro em múltiplas localizações (33,3% vs. 0%), apresentavam mais doentes com intolerância ao IHH (93,3% vs. 36,2%), e menos doentes com

progressão da doença com IHH (6,7% vs. 73,2%). Adicionalmente, incluíam menos doentes com radioterapia prévia (26,7% vs. 53,6%), e menos doentes submetidos a cirurgia prévia (60,0% vs. 84,1%). Estas diferenças se não forem ajustadas, tornam os resultados não interpretáveis.

A Tabela 13 mostra as características basais das populações dos dois estudos em comparação.

Tabela 13: Características basais dos estudos em comparação

Patient characteristics		Study 1620 (n=138)	Covey et al. (2021)	
			2L non-initiator cohort (n=15)	2L initiator cohort (n=4)
Age, median (range)		68 (38-90)	80 (50-90+)	69 (48-71)
Proportion male, n (%)		94 (68.1)	12 (80.0)	0 (0.0)
Race, n (%)	White	104 (75.4)	11 (73.3)	3 (75.0)
	Other	-	-	1 (25.0)
	Not reported/missing	34 (25.6)	4 (26.7) ^a	-
Disease severity	Locally advanced	84 (60.9)	14 (93.3) ^b	2 (50.0) ^b
	Metastatic	54 (39.1)	1 (6.7)	2 (50.0)
ECOG, n (%)	0	87 (63.0)	3 (20.0) ^c	0 (0.0) ^c
	1	51 (37.0)	6 (40.0) ^c	2 (100.0) ^c
	2	-	1 (6.7) ^c	0 (0.0) ^c
	3	-	1 (6.7) ^c	0 (0.0) ^c
	Not reported/missing	-	4 (26.7) ^a	2 (50.0) ^a
Initial tumor site, n (%)	Head and neck	97 (70.3)	5 (33.3)	1 (25.0)
	Trunk	32 (23.2)	1 (6.7)	1 (25.0)
	Extremity	8 (5.8)	1 (6.7)	0 (0.0)
	Multiple locations	-	5 (33.3)	1 (25.0)
	Other	1 (0.7)	3 (20)	1 (25.0)
Prior systemic therapy, n (%)		138 (100.0)	15 (100.0)	4 (100.0)
Prior HHI therapy, n (%) ^d	Vismodegib	125 (94.7) ^d	15 (100.0)	4 (100.0)
	Sonidegib	21 (15.9) ^d	-	-
	Both	14 (10.6) ^d	-	-
Reason for HHI discontinuation, n (%)	Progression	101 (73.2)	1 (6.7)	4 (100.0)
	Intolerance	50 (36.2)	14 (93.3)	0 (0.0)
	No better than SD after 9 months	14 (10.1)	-	-
Yes		74 (53.6)	4 (26.7)	0 (0.0)
Prior radiotherapy, n (%)	Not reported/missing	-	11 (73.3)	4 (100.0)
Prior surgery, n (%) ^d	Yes	116 (84.1)	9 (60.0)	3 (75.0)
	Not reported/missing	-	6 (40.0)	1 (25.0)

Eficácia comparativa

As diferenças observadas nas características basais das populações dos dois estudos se não forem ajustadas, tornam os resultados não interpretáveis. O Titular de AIM refere que seria possível, utilizando

métodos de comparação indireta ajustados, ajustar para as diferenças na gravidade da doença, descontinuação prévia de IHH, localização do tumor, radioterapia prévia, cirurgia prévia, e idade dos doentes. Contudo, o Titular de AIM não procede a esta análise ajustada e apresenta os resultados de uma comparação naïve. Esta análise não é informativa para a tomada de decisão.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi possível comparar cemiplimab com melhores cuidados de suporte na população de interesse, em relação a nenhuma das medidas de resultado selecionadas na matriz de avaliação, devido às graves limitações da evidência submetida.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza de resultados foi classificada como muito baixa para a medidas de resultado sobrevivência global (a única disponível).

A certeza de resultados global foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de cemiplimab *“no tratamento de doentes adultos com carcinoma basocelular metastático ou localmente avançado (Bm ou Bla) que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via hedgehog”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED I.P. previam a avaliação do benefício adicional de cemiplimab numa única população (adultos com CBC localmente avançado ou metastático que

progrediram sob ou são intolerantes a um inibidor da via *Hedgehog*), em que a intervenção era cemiplimab, e o comparador melhores cuidados de suporte.

A avaliação previa a avaliação do efeito relativo do tratamento com cemiplimab, nas seguintes medidas de resultado: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos severos, abandono da terapêutica por eventos adversos, e mortalidade relacionada com o tratamento.

O Titular de AIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura, tendo identificado um estudo de cemiplimab (estudo R2810-ONC-1620) e 7 estudos comparadores, mas apenas 2 destes estudos comparadores incluíam uma população com carcinoma basocelular avançado com progressão com inibidores *hedgehog* e incluíam dados de sobrevivência global. Estes estudos (Alfieri et al, 2018; Ally et al, 2016) incluíam apenas 5 doentes em cada estudo (total: 10 doentes). Assim, foi considerado que nenhum dos estudos comparadores identificados podia ser usado para informar a eficácia comparativa de cemiplimab com melhores cuidados de suporte.

Em relação ao estudo de cemiplimab (estudo R2810-ONC-1620), e na população com doença metastática, o estudo encontra-se ainda a decorrer, inclui ainda um pequeno número de doentes (n= 28), e apresenta dados muito imaturos, pelo que é necessário aguardar por dados mais consolidados. Na população com doença localmente avançada, a taxa de resposta objetiva foi observada em 24/84 doentes (28,6%; IC95% 19,2% a 39,5%). Cinco respostas (6,0%) foram respostas completas, e 19 respostas (22,6%) foram respostas parciais. Para a análise primária, foi considerado no plano de análise estatística que se o intervalo de confiança 95% do efeito do tratamento na taxa de resposta objetiva excluísse 20% para a doença localmente avançada, a hipótese nula (ausência de efeito) seria rejeitada. Assim, a hipótese nula não foi rejeitada.

O Titular de AIM forneceu depois dados de um estudo observacional, retrospectivo, de braço único, apresentado por Cowey et al. num congresso médico (ASCO 2021) sob a forma de cartaz (Poster), ainda não publicado, com resultados numa população de doentes com carcinoma basocelular avançado após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog*. Este estudo não tinha sido identificado na revisão sistemática da literatura. O estudo identificou 73 doentes com carcinoma basocelular avançado, tendo incluído no estudo 34 doentes que interromperam inibidores de *hedgehog* por toxicidade ou progressão da doença: 19 doentes que iniciaram terapêutica sistémica após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog* (iniciadores), e 15 doentes que não iniciaram terapêutica sistémica após interrupção de tratamento com inibidores *hedgehog* (não iniciadores) e que constituíram a população

do estudo comparador (melhores cuidados de suporte). O Titular de AIM usou os dados dos 15 doentes 'não iniciadores' para comparar com a população do estudo de cemiplimab.

Contudo, observaram-se diferenças significativas nas características basais das populações incluídas nos estudos em comparação. A população incluída no estudo de Cowey et al (não iniciadores), em comparação com a população do estudo R2810-ONC-1620, era mais velha (80 vs 68 anos), incluía uma maior proporção de homens (80% vs 68,1%), apresentava mais doentes com doença localmente avançada (93,3% vs 60,9%), e menos doentes com doença metastática (6,7% vs 39,1%), menos doentes com cancro da cabeça e do pescoço (33,3% vs 70,3%), e mais doentes com cancro em múltiplas localizações (33,3% vs 0%), apresentavam mais doentes com intolerância ao IHH (93,3% vs 36,2%), e menos doentes com progressão da doença com IHH (6,7% vs 73,2%). Adicionalmente, incluíam menos doentes com radioterapia prévia (26,7% vs 53,6%), e menos doentes submetidos a cirurgia prévia (60,0% vs 84,1%). Estas diferenças, se não forem ajustadas, tornam os resultados não interpretáveis.

O Titular de AIM refere que seria possível, utilizando métodos de comparação indireta ajustados, ajustar para as diferenças na gravidade da doença, descontinuação prévia de IHH, localização do tumor, radioterapia prévia, cirurgia prévia, e idade dos doentes. Contudo, o Titular de AIM não procede a esta análise ajustada e apresenta os resultados de uma comparação naive. Esta análise não é informativa para a tomada de decisão. Contudo, considera-se que dadas as grandes diferenças observadas nas características basais entre grupos de tratamento, o ajustamento dessas diferenças resultaria em resultados não credíveis, por reduzir marcadamente o tamanho efetivo da amostra que, no estudo comparador, já era muito pequena.

Foram ouvidos os especialistas médicos e nota-se que o carcinoma basocelular metastático ou localmente avançado com progressão ou intolerância com um inibidor da via *hedgehog*, é uma doença muito rara, extremamente grave, e sem alternativas terapêuticas atuais efetivas. Concluiu-se que esta entidade representa uma necessidade médica não satisfeita. Contudo, devido ao facto de a evidência disponível apresentar graves limitações, considerou-se que existe um muito elevado grau de incerteza sobre se o cemiplimab é um fármaco que satisfaz essa necessidade.

9. Valor terapêutico acrescentado

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de cemiplimab em relação a melhores cuidados de suporte. Recomenda-se que cemiplimab não seja financiado nesta indicação.

Esta recomendação foi elaborada por não ter sido possível comparar cemiplimab com melhores cuidados de suporte na população de interesse, devido às graves limitações da evidência disponível.

Em sede de audiência prévia o Titular de AIM submeteu uma nova análise do estudo 1620, tendo dividido a população do estudo em dois grupos, respondedores e não respondedores, tendo assumido que os não respondedores podem ser considerados um substituto de doentes a receber melhores cuidados de suporte (grupo controlo). Com este pressuposto vai comparar o efeito da intervenção (cemiplimab) na população respondedora, com o efeito da intervenção (cemiplimab) na população não-respondedora (a que chamaram grupo controlo).

Considerou-se que não existe qualquer forma de mitigar o risco de viés num estudo desta natureza, sendo que os doentes no grupo controlo apresentavam à partida pior prognóstico, por apresentarem falta de resposta a um tratamento que foi eficaz no grupo da intervenção. Assim, o facto de existir falta de resposta com cemiplimab no grupo ‘controlo’ mostra que não se trata de uma população semelhante à da intervenção (que seja comparável) e, adicionalmente, não é aceitável considerar que o tratamento com cemiplimab recebido por este grupo ‘controlo’ corresponda a melhores cuidados de suporte.

Assim, concluiu-se que esta análise não é interpretável, não sendo por isso adequada para a tomada de decisão.

10. Conclusões

O medicamento Libtayo (cemiplimab) “como monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma basocelular metastático ou localmente avançado (Bm ou Bla) que registaram progressão ou que apresentam intolerância com um inibidor da via *hedgehog*”, não demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) face a melhores cuidados de suporte, pelo que se recomenda que não seja financiado nesta indicação.

Deste modo, as entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, não poderão proceder à aquisição deste medicamento nos termos do disposto no artigo 25.º, n.º 11 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação, para efeitos de utilização na indicação indeferida.

11. Referências bibliográficas

1. PRECISION HEOR. Cemiplimab. A systematic literature review of clinical, economic, and quality of life studies in patients with advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy. Technical Report. Version 2.0. 26 November 2020
2. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Revisão sistemática da literatura sobre o tratamento de doentes com basalioma metastático ou localmente avançado: actualização. 28 de julho de 2021
3. Interim Clinical Study Report. A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1, in patients with advanced basal cell carcinoma who experienced progression of disease on hedgehog pathway inhibitor therapy, or were intolerant of prior hedgehog pathway inhibitor therapy. Cutoff date: 17 Feb 2020
4. Cowey CL et al. Outcomes in patients (pts) with advanced basal cell carcinoma (aBCC) who discontinued hedgehog inhibitors (HHI) as first-line (1L) systemic treatment (tx) in a US community oncology setting: a retrospective observational study. ASCO 2021: P249
5. PRECISION HEOR. Effectiveness of cemiplimab and estimated best supportive care for patients with advanced basal cell carcinoma. Technical report, retrospective evidence. Version 1.0. July 29, 2021