

**Dossiê ANS – Erivedge® (vismodegibe) para o
tratamento de carcinoma basocelular avançado.**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Revisão Sistemática – Erivedge® (vismodegibe) para o
tratamento de carcinoma basocelular avançado.**

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do Erivedge® (vismodegibe) para o tratamento de carcinoma basocelular avançado. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	1
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS	7
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	8
1.1 Visão geral da doença.....	8
1.2 Epidemiologia	8
1.3 Etiologia e fatores de risco	9
1.4 Manifestações clínicas.....	10
1.5 Diagnóstico	10
1.6 Impacto da doença	11
1.7 Abordagem terapêutica.....	11
1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais	12
1.7.2 Limitações com o tratamento atual	12
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	14
3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	15
3.1 Questão do estudo	15
3.1.1. Intervenção	15
3.1.2. População	16
3.1.3. Comparação.....	16
3.2. Resultados da busca realizada.....	16
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXO 1. CARCINOMA BASOCELULAR.....	41
ANEXO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	46
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	58
ANEXO 4. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	59
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS	86
ANEXO 6. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE	87
ANEXO 7. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACES

ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária Brasileira
BSC	Melhor cuidado de suporte
CBC	Carcinoma basocelular
CPK	Creatinafosfoquinase
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Estudo clínico randomizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
laCBC	Carcinoma basocelular localmente avançado
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LY	Anos de vida
mCBC	Carcinoma basocelular metastático
MedDRA	Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NNT	Número necessário para tratar
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RO	Resposta objetiva
RS	Revisão sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão

SSS	Sistema de saúde suplementar
TEAE	Evento adverso emergente do tratamento

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Questão Estruturada no Formato PICO.	15
Tabela 2. Estudos incluídos para análise.....	17
Tabela 3. Resumo dos estudos incluídos para análise.	19
Tabela 4. Resumo dos estudos incluídos para análise (continuação).	26
Tabela 5. Resumo dos estudos incluídos para análise (continuação).	32
Tabela 6. Fatores de risco para recorrência de CBC. NCCN, 2018. (20)	42
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	47
Tabela 8. Estratégias de busca.....	53
Tabela 9. Desfechos de eficácia primários e secundários e duração do tratamento. Sekulic, 2012. (6).....	61
Tabela 10. Eventos adversos comumente reportados, de acordo com o grau.* Sekulic, 2012. (6)	62
Tabela 11. Desfechos de eficácia avaliados pelo revisor independente e pelos investigadores locais em pacientes com eficácia avaliada, na análise primária e atualização de 12 meses. Sekulic, 2015. (32)	65
Tabela 12. Sobrevida total, de 1 e 2 anos em pacientes com eficácia avaliável. Sekulic, 2015. (32)	67
Tabela 13. Tempo (mediana) de início dos eventos adversos comuns em pacientes com segurança avaliável. Sekulic, 2015. (32)	68
Tabela 14. Melhor resposta global ao tratamento com vismodegibe ao final do estudo. Chang, 2014. (33)	72
Tabela 15. Eventos adversos comuns (≥15% de incidência) tratamento-emergentes com vismodegibe na população de segurança avaliável. Chang, 2014. (33)	73
Tabela 16. Resposta ao tratamento. Basset Seguin, 2015. (34)	76
Tabela 17. Eventos adversos emergentes do tratamento, de acordo com o tempo de exposição. Basset-Seguin, 2017. (35)	77
Tabela 18. Melhor taxa de resposta global confirmada em pacientes com doença mensurável e histologicamente confirmada. Basset Seguin, 2017. (35).....	79
Tabela 19. Avaliação de eficácia. Chang, 2016. (36)	81
Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Via de sinalização <i>hedgehog</i> . Adaptado de Marzuka, 2015. (8).....	9
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos com base na estratégia de busca.....	17
Figura 3. Estimativas de Kaplan-Meier para duração da resposta objetiva (a), sobrevida livre de progressão (b) e sobrevida global (c) calculadas pelo investigador local. Sekulic, 2017. (27).....	70

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

O carcinoma basocelular (CBC) é um tumor de queratinócitos classicamente apresentado como uma massa translúcida de crescimento lento. (1) Algumas evidências sugerem que os queratinócitos usualmente envolvidos na doença estão presentes na epiderme interfolicular ou nos folículos pilosos. (2)

Apesar da sua alta incidência, o CBC raramente evolui com metástases e as complicações são, geralmente, locais. (1) Seu crescimento é lento, progressivo e é quase sempre assintomático, sendo confundido inicialmente com alergias, lesões de acne, nevos ou escoriações. (3) A morbidade do CBC está relacionada à invasão e destruição tecidual local, ocorrendo principalmente na cabeça e no pescoço (60% a 80% dos CBC). A produção de metaloproteinases e collagenases pelas células tumorais e do estroma está relacionada com a natureza invasiva dessa neoplasia. (3)

O tratamento do CBC é baseado no tipo, tamanho, localização, profundidade de penetração do tumor, idade, condição geral do paciente e o resultado cosmético e funcional provável de tratamentos específicos. (4) Cirurgia é o tratamento preferencial para a doença em fase inicial, com uma taxa de recorrência pós-cirurgia de 1% a 5% em 5 anos. (5)

Embora a maioria desses carcinomas seja facilmente tratada por meio de várias técnicas cirúrgicas ou ablativas, estas lesões ocasionalmente recidivam e progridem para um estado avançado onde já não são passíveis de cirurgia ou radioterapia (CBC localmente avançado [laCBC]). Mais raramente, a doença evolui com comprometimento metastático a distância (CBC metastático [mCBC]). (6) Uma estimativa precisa da incidência de casos de CBC avançados é limitada pela falta de um sistema de estadiamento por dermatologistas e cirurgiões, além da falta de relatórios uniformes para os cânceres de pele não-melanoma e de um sistema de notificação centralizado. (7)

1.2 Epidemiologia

No Brasil, o câncer de pele não melanoma é o tumor mais comum em homens e mulheres. Foram observados, em 2015, 1.137 óbitos pela doença em homens e 821

nas mulheres. Embora este tipo de câncer apresente baixa letalidade, a sua alta incidência pode explicar o elevado número de óbitos, sendo comparáveis aos valores observados para o melanoma. (8)

Aproximadamente 70% dos cânceres de pele não-melanoma são CBC. De acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2018 são esperados 165.580 novos casos de câncer de pele não-melanoma, sendo 85.170 casos em homens e 80.410 casos em mulheres, o que caracteriza um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres, sendo o mais incidente em ambos os sexos. (8)

1.3 Etiologia e fatores de risco

A via de sinalização *hedgehog* é uma via de transdução de sinal fundamental para o desenvolvimento embrionário. (1) Ela possui um ligante SHH que se liga e inibe uma proteína transmembrana denominada PTCH. Esta inibição libera a supressão sobre a proteína Smoothed (SMO), ativando os fatores de transcrição GLI. As proteínas geradas a partir desse processo são translocadas para o núcleo, a partir do citoplasma, regulando a transcrição de seus genes alvo. Esse processo é melhor observado na Figura 1.

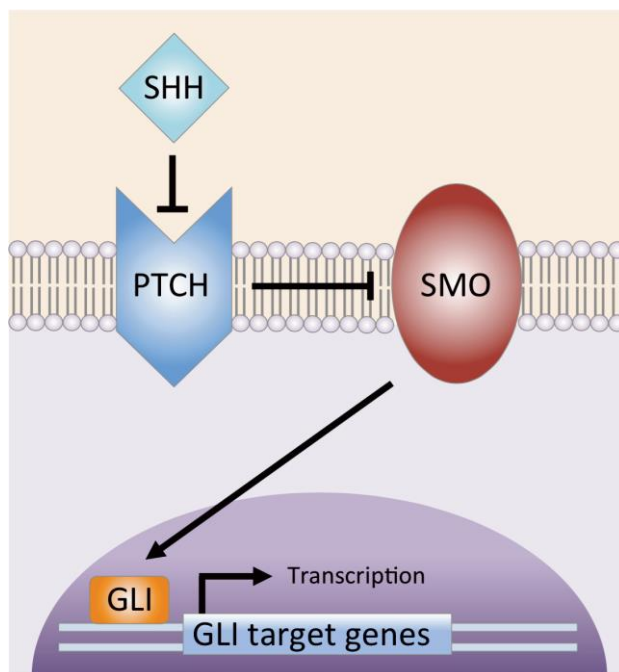


Figura 1. Via de sinalização *hedgehog*. Adaptado de Marzuka, 2015. (9)

Observa-se que a via em questão é *up-regulada* na maioria dos CBCs esporádicos através de mutações no gene *PTCH1* e ativação de componentes subsequentes. (1)

A inibição de PTCH, codificada pelo gene *PTCH*, pelo ligante SHH, leva ao desenvolvimento da sinalização relacionada à via *hedgehog*. Atuando como proteína inibitória, PTCH permite superativação da via em casos de mutações que o inativam. (9) Mutações no gene *PTCH1*, um supressor tumoral, foram vinculadas ao surgimento de CBC em 30% a 75% dos casos esporádicos. (10)

Mutações somáticas ativantes de Smoothened (SMO) levaram ao desenvolvimento de CBCs. Desta forma, o gene *SMO* atua como pró-oncogene para o desenvolvimento do carcinoma em questão. (9) Determinou-se que mutações no gene *smoothened* (SMO) estão presentes em 10 a 21% dos CBCs esporádicos. (10)

A exposição à radiação solar intensa e prolongada aumenta o risco no desenvolvimento do CBC. O histórico de excessivas exposições ao sol durante a infância e adolescência contribuem para o desenvolvimento de CBC. (11–13) Observa-se, ainda, uma maior predisposição ao desenvolvimento da doença em homens e pessoas de pele clara. Outros fatores de risco descritos para a doença são a exposição à radioterapia, imunossupressão e algumas síndromes genéticas. (9)

1.4 Manifestações clínicas

O CBC apresenta poucos sintomas e normalmente não interfere nas atividades diárias dos pacientes. Desta forma, muitos deles demoram a procurar orientação médica, especialmente nos estágios iniciais de desenvolvimento do tumor. (14)

A grande maioria das lesões observadas nos pacientes se dão na face, devido à maior exposição dessa região ao sol, evidenciando o papel da radiação ultravioleta na etiologia do CBC. Os demais casos deste câncer se desenvolvem no tronco e nas extremidades. Raramente são encontradas lesões típicas da doença em sítios que não apresentam pelos, como a mucosa genital. (9)

1.5 Diagnóstico

A primeira etapa para realização do diagnóstico de CBC é a inspeção visual, buscando analisar as principais características de cada subtipo de lesão. Após a inspeção, os

médicos podem realizar dermatoscopia para refinar o diagnóstico diferencial, empregando serviços de magnificação. (9,15)

O exame anatomopatológico confirma o diagnóstico do CBC. Preferencialmente, o tratamento do CBC deve ser precedido de biópsia para confirmação diagnóstica. (11) Embora algumas características sejam bem definidas para cada subtipo de CBC, é indicado que nenhuma lesão suspeita deva ser tratada sem confirmação histopatológica, visto que esta é a única forma de definir o diagnóstico correto da doença e garantir correto tratamento. (9)

1.6 Impacto da doença

A avaliação de pacientes com CBC avançado ou metastático mostrou resultados significativos de impacto na qualidade de vida dos pacientes. Estes reportaram os aspectos mais angustiantes que passaram a apresentar após a doença e incluíram problemas com a aparência, perda de peso, sentimento de perda de controle, medo, preocupação com o surgimento de problemas de saúde futuros, dentre outros. (16) Pacientes com laCBC e mCBC reportam diversas questões emocionais em comum, e uso de medicamentos antidepressivos em 36% e 56% dos casos, respectivamente. (16)

Um estudo piloto transversal realizado no Brasil observou que fatores como idade, sexo, realização de atividades ao ar livre, exposição habitual ao sol e o número de lesões dos pacientes não influenciaram a percepção de qualidade de vida de pacientes com CBC primário. Entretanto, pacientes que apresentaram lesões ulcerativas e maiores que 2 cm apresentaram piores resultados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (14) A desfiguração física causada por lesões avançadas e as preocupações relacionadas à expectativa de vida afetam a QVRS dos pacientes, assim como seu estado psicológico. (17)

1.7 Abordagem terapêutica

Em geral, o tratamento indicado é a remoção completa do tumor com margens livres de neoplasia. O emprego de radioterapia também é comum, especialmente em lesões de alto risco. Entretanto, alguns casos devem ser avaliados de forma mais criteriosa, empregando tratamentos menos agressivos, como no caso de idosos e pacientes muitos comprometidos. (11,18)

Além dos tratamentos cirúrgicos, alguns tratamentos medicamentosos podem ser indicados para lesões de CBC de baixo risco. Estes se destacam pelos melhores desfechos em termos cosméticos, pela preservação do tecido periférico à lesão e pelo potencial uso domiciliar. (19) As substâncias atualmente empregadas de forma tópica são o 5-fluoracil e o Imiquimod. (11,18,19) A quimioterapia, por sua vez, é indicada a doença localizada localmente avançada e refratária à radioterapia ou mCBC. Os esquemas mais utilizados são baseados em derivados de platina, como a cisplatina e a carboplatina. (11)

Nos últimos anos, novas terapias baseadas nas características do tumor e nas moléculas envolvidas na patogênese do CBC estão disponíveis ou sendo investigadas. Esses tratamentos podem ser categorizados em três grupos: produtos naturais, como ciclopamina e seus derivados; antagonistas sintéticos da via *hedgehog*, como o vismodegibe; e moduladores da via *hedgehog*, como a vitamina D3 e o tazaroteno. (19)

1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

Associação Médica Brasileira – Sociedade Brasileira de Dermatologia

Segundo as diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) para manejo do CBC, o tratamento ideal envolve a remoção completa do tumor com margens livres de comprometimento neoplásico. Entretanto, a AMB destaca que, em casos excepcionais, como pacientes idosos e com estado geral de maior comprometimento, tratamentos menos agressivos podem ser empregados, especialmente em tumores de baixo risco. (11)

No caso de pacientes com doença localmente avançada e refratária a tratamento (não controlada) ou com mCBC, a quimioterapia tem sido uma alternativa. A AMB destaca que os esquemas mais efetivos são baseados em derivados de platina, como cisplatina e carboplatina. (11)

1.7.2 Limitações com o tratamento atual

O não tratamento do CBC pode levar a uma grande destruição tecidual, de forma que pacientes com laCBC apresentam lesões inoperáveis ou irresssecáveis, onde a cirurgia pode resultar em substancial morbidade e/ou mutilação. Pacientes com contraindicação à cirurgia atualmente têm alternativas limitadas de tratamentos não-cirúrgicos. (4) A

impossibilidade de ressecção cirúrgica, no caso de CBC avançado, se dá pela proximidade a estruturas vitais ou funcionalmente importantes. Nestes casos, a radioterapia também é limitada. (9)

O laCBC é responsável por desfiguração, morbidade e baixa qualidade de vida aos pacientes. Observa-se que a maioria dos tumores de CBC, incluindo laCBC e mCBC, apresentam alterações genéticas na via de sinalização *hedgehog*, levando a ativação anormal da via e proliferação celular descontrolada. (20) Entretanto, apenas em 2012, o FDA aprovou o primeiro tratamento para pacientes com CBC avançado, empregando a inibição da via *hedgehog*. (5) Em outubro de 2016, vismodegibe recebeu o registro para comercialização no Brasil. (21) Não há, até o momento, outras alternativas para pacientes com CBC avançado que não são candidatos à cirurgia ou à radioterapia. (12)

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Em bula aprovada pela Agência de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA), Erivedge® (vismodegibe) está indicado para o tratamento de pacientes adultos com CBC avançado (mCBC ou laCBC) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia. (21) Erivedge® (vismodegibe) foi aprovado pela ANVISA sob o número de registro 101000664, em 03 de outubro de 2016.

Erivedge® (vismodegibe) está disponível na apresentação de cápsulas duras de 150 mg em caixa com 28 cápsulas. A dose diária recomendada de Erivedge® (vismodegibe) é de 150 mg. O medicamento deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimento. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras e não devem ser abertas nem trituradas em hipótese alguma. (21)

O tratamento com Erivedge® (vismodegibe) deve ser mantido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Interrupções de tratamento de até 4 semanas foram permitidas com base na tolerabilidade individual. O benefício de continuar o tratamento deve ser avaliado regularmente, sendo que a duração ideal da terapia varia para cada paciente. (21)

Erivedge® (vismodegibe) é um inibidor de baixo peso molecular da via *Hedgehog*, disponível por via oral. A sinalização da via *Hedgehog* através da proteína transmembrana *Smoothened* (SMO) leva à ativação e localização nuclear de fatores de transcrição do oncogene associado ao glioma (GLI) e indução de genes alvo de *Hedgehog*. Muitos desses genes estão envolvidos na proliferação, sobrevivência e diferenciação celular. Erivedge® (vismodegibe) se liga e inibe a proteína SMO, impedindo a transdução do sinal *Hedgehog*. (21)

O preço fábrica com 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (PF 18%) para Erivedge® (vismodegibe) é de R\$ 21.675,73 em apresentação contendo 28 cápsulas de 150 mg, o que resulta em um custo unitário de R\$ 774,12 por cápsula.

3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de vismodegibe no tratamento de CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão Estruturada no Formato PICO.

População	Pacientes adultos com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.
Intervenção	Vismodegibe (Erivedge®)
Comparador	Melhores cuidados de suporte
Desfecho	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, segurança e desfechos econômicos.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real, além de estudos econômicos.

Pergunta: Erivedge® (vismodegibe) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia quando comparado ao tratamento vigente (melhores cuidados de suporte)?

3.1.1. Intervenção

Tratamento com vismodegibe.

3.1.2. População

Consideraram-se os pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.

3.1.3. Comparação

Foi considerado como comparador o melhor cuidado suporte, uma vez que não há tratamentos ativos disponíveis para a população com CBC avançado que não seja elegível à cirurgia nem à radioterapia.

3.2. Resultados da busca realizada

Após a realização da busca nas bases de dados, 121 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 citações para leitura na íntegra. Destas, 8 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2; Tabela 2).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados nas Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5. A descrição completa dos estudos incluídos está apresentada no Anexo 4.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

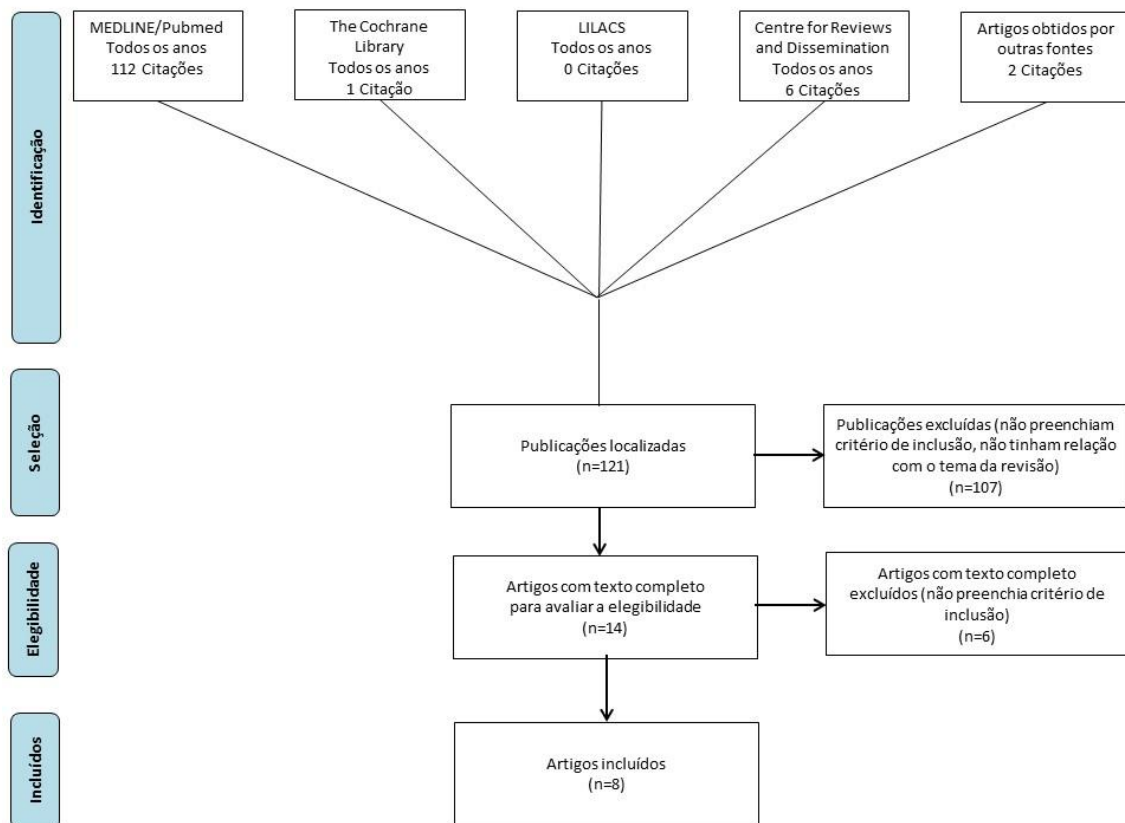


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos com base na estratégia de busca.

Tabela 2. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano
Sekulic <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2012
Sekulic <i>et al.</i>	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	2015
Sekulic <i>et al.</i>	<i>BMC Cancer</i>	2017
Chang <i>et al.</i>	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	2014
Basset-Seguin <i>et al.</i>	<i>Lancet Oncology</i>	2015
Basset-Seguin <i>et al.</i>	<i>European Journal of Cancer</i>	2017
Chang <i>et al.</i>	<i>Oncotarget</i>	2016

As Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5 resumem as principais características dos estudos selecionados.

Tabela 3. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data		Sekulic 2012 (6)	Sekulic 2015 (22)	Sekulic 2017 (20)
País onde estudo foi realizado		Estados Unidos, Austrália, Bélgica, França, Alemanha e Reino Unido.	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)
Desenho		Ensaio clínico de fase II multicêntrico, internacional, de duas coortes, não randomizado.	Análise de eficácia e segurança após 12 meses da análise preliminar do estudo ERIVANCE BCC, publicado por Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)	Atualização dos resultados do estudo ERIVANCE BBC, publicado por Sekulic <i>et al.</i> , 2012 (6), após 39 meses de seguimento
População		Pacientes com ≥ 18 anos, apresentando mCBC e com laCBC que tinham doença inoperável ou para quem a cirurgia foi inadequada (devido a múltiplas recorrências e uma baixa probabilidade de cura cirúrgica, ou desfiguramento antecipado substancial).	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)

Autor, data	Sekulic 2012 (6)	Sekulic 2015 (22)	Sekulic 2017 (20)
Intervenção e comparadores	Vismodegibe 150 mg	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)
Desfechos	<p>Primário: taxa de RO avaliada independentemente, considerando o RECIST.</p> <p>Secundário: duração da resposta.</p> <p>Outros desfechos: SLP, SG e segurança.</p>		<p>Primário: taxa de RO avaliada independentemente, considerando o RECIST.</p> <p>Secundário: duração da resposta.</p> <p>Outros desfechos: SLP, SG, segurança, taxa de RG e tempo para RG.</p>
Resultados	<p><u>Taxa de RO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: taxa de resposta foi de 30% (IC 95%, 16 a 48; p=0,001), de acordo com revisão independente. De acordo com avaliações feitas pelo investigador local, a resposta foi observada em 45% dos pacientes (IC 95%, 28 a 62); 	<p><u>Taxa de RO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: após 12 meses de <i>follow-up</i> adicional, a taxa de RO avaliada por revisor independente aumentou de 30,3% para 33,3%; No grupo mCBC todos os 11 pacientes respondedores tiveram resposta parcial (33%); 	<p><u>Taxa de RO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: taxa de RO avaliada pelo investigador aumentou de 45,5% para 48,5% (IC 95%: 30,8 a 66,2); Todos os pacientes do grupo mCBC atingiram resposta parcial de acordo com RECIST;

Autor, data	Sekulic 2012 (6)	Sekulic 2015 (22)	Sekulic 2017 (20)
	<ul style="list-style-type: none"> • Todas a respostas em pacientes com mCBC foram parciais; • 73% dos pacientes com mCBC apresentaram encolhimento do tumor; • Pacientes com laCBC: taxa de RO de 43% (IC 95%, 31 a 56; p<0,001), com resposta completa em 13 pacientes (21%). Taxa de RO, de acordo com o investigador local, de 60% (IC 95%, 47 a 72), com 20 pacientes (32%) tendo uma resposta completa; • A maioria dos pacientes com laCBC teve encolhimento do tumor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com laCBC: a taxa de RO aumentou de 42,9% para 47,6%; • No grupo laCBC houve 30 respondedores de 63 pacientes (47,6%), 14 (22,2%) com resposta completa e 16 (25,4%) com resposta parcial; • As taxas de resposta avaliadas pelo investigador foram comparáveis com as obtidas na análise primária. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com laCBC: taxa de RO avaliada pelo investigador de 60,3% (IC 95%: 47,2 a 71,7), sendo igual ao valor da análise primária; • Dos 38 pacientes responsivos no grupo laCBC, 20 atingiram resposta completa e 18 apresentaram resposta parcial.
	<p><u>Duração da RO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com mCBC: mediana de 7,6 meses (intervalo, 2,1 a 11,1), de acordo com revisor 	<p><u>Duração da RO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com mCBC: duração de resposta mediana estimada pelo investigador foi mais longa na atualização de 12 meses (14,7 meses; IC 95%, 5,55 a não estimável) do que na análise primária (12,9 meses; IC 95% 5,55-12,91); 	<p><u>Taxa de RG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de RG determinada pelo investigador apresentou resultados semelhantes entre os subgrupos de pacientes; • Taxas de RG maiores foram observadas em pacientes <65 anos. <p><u>Tempo para RG:</u></p>

Autor, data	Sekulic 2012 (6)	Sekulic 2015 (22)	Sekulic 2017 (20)
	<p>independente. Mediana de 12,9 meses (intervalo, 1,9 a 12,9) de acordo com o investigador;</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com laCBC: mediana de 7,6 meses (intervalo, 1,0 a 12,9), de acordo com a revisão independente e 7,6 meses (intervalo, 1,4 a 16,6), de acordo com o investigador. <p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana de 9,5 meses (IC 95%, 7,4 a não estimável), de acordo com a revisão independente e 9,2 meses (IC 95% 7,4 a não estimável), de acordo com o investigador; Pacientes com laCBC: mediana de 9,5 meses (IC 95%, 7,4 a 11,9), de acordo com a revisão 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com laCBC: mediana não estimada pelo investigador. O limite inferior do IC 95% aumentou de 7,43 para 9,03, sugerindo um aumento na mediana; Mediana avaliada pelo investigador em todos os pacientes com eficácia avaliável aumentou para 16,1 meses, comparado com 9,5 meses na análise primária. <p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana estimada por avaliador independente de 9,5 meses (IC 95% 7,4-11,1). Mediana de 9,3 meses (IC 95% 7,39-16,59) segundo o investigador; Pacientes com laCBC: mediana estimada por avaliador independente de 9,5 meses (IC 95% 7,4-14,8). 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana de 57,0 dias (23 a 473 dias); Pacientes com laCBC: mediana de 140,0 dias (55 a 281 dias). <p><u>Duração da RO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana aumentou de 12,9 meses na análise primária para 14,8 meses; Pacientes com laCBC: mediana aumentou significativamente de 7,6 meses para 26,2 meses. <p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana determinada pelo investigador foi 9,3 meses (IC 95%: 7,4 a 16,6); Pacientes com laCBC: mediana de 12,9 meses (IC 95%: 10,2 a 28,0); Estimativas de <i>Kaplan-Meier</i> para a mediana da SLP aumentaram

Autor, data	Sekulic 2012 (6)	Sekulic 2015 (22)	Sekulic 2017 (20)
	<p>independente e 11,3 meses (IC 95%, 9,5 a 16,8), de acordo com as avaliações locais.</p> <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dados não maduros no momento da análise para ambas as coortes. <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes tiveram pelo menos um EA durante o estudo; 57% tiveram somente EA de classe 1 ou 2; EA de qualquer grau, ocorrendo em 20% ou mais dos pacientes incluíram espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso e fadiga; EA sérios foram relatados em 25% dos pacientes; 	<p>Segundo o investigador, a mediana estimada aumentou de 11,3 meses para 12,9 meses (IC 95% 10,22-não estimável).</p> <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana de 24,1 meses; Pacientes com laCBC: mediana não foi alcançada; Sobrevida em 1 ano na atualização foi semelhante à análise primária em ambas as coortes (78,7% vs. 75,5% em mCBC e 93,1% vs. 91,6% em laCBC, respectivamente); Sobrevida em 2 anos estimada na atualização foi de 62,3% e 85,4% nas coortes mCBC e laCBC, respectivamente. <p><u>Segurança:</u></p>	<p>em 1,7 meses os resultados obtidos na análise primária.</p> <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana de 33,4 meses; Pacientes com laCBC: mediana não foi estimável, devido à alta taxa de sobrevida; Sobrevida em 2 anos apresentou taxa de 62,3% (IC 95%: 45,4 a 79,3) para o grupo mCBC e 85,5% (IC 95%: 76,1 a 94,8) para o grupo laCBC. <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes apresentaram ≥ 1 EAs relacionados ao tratamento; A incidências dos EAs relacionados ao tratamento

Autor, data	Sekulic 2012 (6)	Sekulic 2015 (22)	Sekulic 2017 (20)
	<ul style="list-style-type: none"> • Sete mortes devido a EA foram reportadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de segurança global foi consistente com o observado na análise primária; • Todos os pacientes experimentaram EA tratamento-emergentes; • Os EAs tratamento-emergentes foram de grau leve a moderado em quase metade dos pacientes; • EA grau 3 ou superior ou EA sérios aumentaram ocorreram em 31,7% e 51,9% dos pacientes, respectivamente; • EA ocorrendo em 20% ou mais dos pacientes não mudaram a partir da análise primária; • 24 pacientes (23,1%) evoluíram para óbito, comparado com 16 (15,5%) na análise primária; • Nenhuma das mortes ocorreu em pacientes que ainda estavam sendo 	<ul style="list-style-type: none"> apresentou, em sua maioria, aumento < 5%, frente à análise primária; • Os EAs associados ao tratamento de qualquer grau mais comuns foram espasmos musculares (71,2%), alopecia (66,3%), disgeusia (55,8%), fadiga (43,3%) e náuseas (32,7%); • Os EAs de grau ≥ 3 foram reportados em 55,8% dos pacientes; • Nove pacientes (8,7%) apresentaram EA sérios relacionados ao tratamento com vismodegibe; • Um número maior de pacientes apresentou tais EAs após exposição ao vismodegibe ≥ 12

Autor, data	Sekulic 2012 (6)	Sekulic 2015 (22)	Sekulic 2017 (20)
		tratados com vismodegibe e nenhuma foi considerada resultado de um EA.	meses (n=56) <i>versus</i> pacientes com exposição < 12 meses (n=48); <ul style="list-style-type: none"> Foram observados 33 óbitos (31,7%) ao final destas análises; As principais causas do óbito foram doença progressiva (16,3%) e EAs (7,7%), os quais não foram associados ao uso de vismodegibe.
Limitações	Estudo não randomizado e não controlado.	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)	Idem Sekulic <i>et al.</i> , 2012. (6)
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

mCBC: carcinoma basocelular metastático; laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; RO: resposta objetiva; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; RG: resposta global.

Tabela 4. Resumo dos estudos incluídos para análise (continuação).

Autor, data		Chang 2014 (23)	Basset-Seguin 2015 (24)	Basset-Seguin 2017 (25)
País onde estudo foi realizado		Estados Unidos.	Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Bósnia e Herzegovina, Brasil, Bulgária, Canadá, Colômbia, Croácia, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Lituânia, México, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça, Turquia e Reino Unido.	Idem Basset-Seguin 2015 (24)
Desenho		Estudo de fase II de acesso expandido, aberto, multicêntrico (11 locais no Estados Unidos), de duas coortes.	Análise interina do estudo STEVIE, que se apresenta como multicêntrico, aberto, em andamento.	Análise primária de dados do estudo STEVIE.
População		Pacientes com CBC avançado sem indicação para tratamento cirúrgico ou radioterapia.	Pacientes adultos (>18 anos) com laCBC ou mCBC, histologicamente	Pacientes com laCBC ou mCBC. Para pacientes com laCBC, a lesão deveria ser considerada inoperável e/ou inadequada para cirurgia, e a

Autor, data	Chang 2014 (23)	Basset-Seguín 2015 (24)	Basset-Seguín 2017 (25)
		confirmado e desempenho entre 0-2 no ECOG.	radioterapia deveria ter sido previamente administrada, a menos que fosse inadequada.
Intervenção e comparadores	Vismodegibe 150 mg.	Vismodegibe 150 mg.	Idem Basset-Seguín 2015 (24)
Desfechos	Taxa de RO, taxa de pacientes com doença estável e segurança.	Primário: segurança. Secundário: variáveis de eficácia (resposta ao tratamento).	Idem Basset-Seguín 2015 (24)
Resultados	<u>Taxa de RO:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: RO alcançada em 30,8% dos pacientes; Pacientes com laCBC: RO alcançada em 46,4% dos pacientes; 	<u>Segurança:</u> <ul style="list-style-type: none"> O tratamento foi descontinuado em 400 (80%) pacientes: 180 (36%) apresentaram EA, 70 (14%) doença progressiva, e 51 (10%) solicitaram interrupção do tratamento; A maioria dos pacientes (n=491, 98%) apresentou pelo menos um EA; 	<u>Segurança:</u> <ul style="list-style-type: none"> A maioria dos pacientes (n=1.192 [98%]) apresentou pelo menos um TEAE; A incidência dos TEAEs mais comuns foi consistente com os relatórios de análises anteriores; Os TEAEs mais comuns ($\geq 20\%$ de incidência) foram espasmos

Autor, data	Chang 2014 (23)	Basset-Seguín 2015 (24)	Basset-Seguín 2017 (25)
	<ul style="list-style-type: none"> Oito pacientes (8,4%) alcançaram resposta completa (laCBC n=6, mCBC n=2); 30 pacientes (31,6%) alcançaram resposta parcial (laCBC n=20, mCBC n=10). 	<ul style="list-style-type: none"> EA mais frequentes foram espasmos musculares (64%), alopecia (62%), disgeusia (54%), perda de peso (33%), astenia (28%), diminuição do apetite (25%), ageusia (22%), diarreia (17%), náusea (16%), e fadiga (16%); A maioria dos EA foram de grau 1 e 2; EA sérios foram reportados em 108 (22%) pacientes; Foram relatados 31 óbitos, 21 foram devido à presença de EA. 	<p>musculares (807 [66%]), alopecia (747 [62%]), disgeusia (663 [55%]), perda de peso (493 [41%]), diminuição do apetite (303 [25%]) e astenia (291 [24%]);</p> <ul style="list-style-type: none"> Sem associação entre anormalidades da CPK e espasmo muscular foi observada; TEAEs graves ocorreram em 289 pacientes (23,8%); A exposição de 12 meses não levou ao aumento da incidência ou gravidade de novos TEAEs.
	<p><u>Doença estável:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 47 pacientes (49,5%) experimentaram doença estável (laCBC n=27, mCBC n=20); 94,6% pacientes da coorte laCBC e 82,1% pacientes na coorte mCBC tiveram resposta completa, resposta parcial ou doença estável; Nenhum paciente com laCBC teve doença progressiva; Três pacientes com mCBC tiveram doença progressiva. 	<p><u>Taxa de RG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: RG ocorreu em 11 (37, 9%, 20,7-57,7) pacientes; Pacientes com laCBC: RG ocorreu em 302 (66,7%, 62,1-71,0) pacientes. <p><u>Resposta ao tratamento:</u></p>	<p><u>Resposta ao tratamento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: taxa de resposta de 36,9% (IC95%: 26,6-48,1), incluindo resposta completa em 4,8%;

Autor, data	Chang 2014 (23)	Basset-Seguin 2015 (24)	Basset-Seguin 2017 (25)
	<p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A descontinuação precoce do tratamento (mediana de 5,5 meses) refletiu a aprovação do FDA, quando o patrocinador finalizou o estudo e os pacientes foram transferidos para vismodegibe disponível comercialmente; Dos 120 pacientes inscritos, 79 (laCBC n=44, mCBC n=35) mudaram para o medicamento comercial; Outras razões para descontinuação do estudo incluíram a progressão da doença (n=16), decisão do paciente (n=7), perda de seguimento (n=6) e EA (n=5); 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com Mcbc: 7% apresentaram resposta completa, 31% apresentaram resposta parcial, 34% apresentaram doença estável, 14% apresentaram doença progressiva e 14% possuíam doença não avaliável; Pacientes com laCBC: 34% apresentaram resposta completa, 33% apresentaram resposta parcial, 26% apresentaram doença estável, 2% apresentaram doença progressiva e 5% possuíam doença não avaliável. 	<ul style="list-style-type: none"> No grupo mCBC, 4,8% apresentaram resposta completa, 32,1% apresentaram resposta parcial, 46,4% apresentaram doença estável, 10,7% apresentaram doença progressiva e 6,0% possuíam doença não avaliável; Pacientes com laCBC: taxas de resposta foram de 68,5% (IC95%: 65,7-71,3), incluindo resposta completa em 33,4%; No grupo laCBC, 33,4% apresentaram resposta completa, 35,1% apresentaram resposta parcial, 25,1% apresentaram doença estável, 1,9% apresentaram doença progressiva e 4,5% possuíam doença não avaliável.

Autor, data	Chang 2014 (23)	Basset-Seguín 2015 (24)	Basset-Seguín 2017 (25)
	<ul style="list-style-type: none"> Espasmos musculares (70,6%), disgeusia (70,6%), alopecia (58,0%) e diarreia (25,2%) foram os EA mais comuns; Poucos pacientes experimentaram EA de grau 3 (n=24), de grau 4 (n=9), e grau 5 (morte, n=2); Espasmos musculares (n=1, grau 3) foi o único EA sério relacionado com vismodegibe relatado. 		<p><u>Duração da resposta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana de 13,9 meses (IC 95%: 9,2- não estimável); Pacientes com laCBC: mediana de 23,0 meses (IC 95%: 20,4-26,7) <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dados imaturos, sem possibilidade de estimativa de SG. <p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: mediana de 13,1 meses (IC 95%: 12,0-17,1); Pacientes com laCBC: mediana de 23,2 meses (IC 95%: 21,4-26,0).

Autor, data	Chang 2014 (23)	Basset-Seguin 2015 (24)	Basset-Seguin 2017 (25)
Limitações	Estudo aberto e não controlado. Tempo de acompanhamento abreviado por causa do término do estudo mediante aprovação da FDA.	Estudo aberto e não controlado. Ausência de central de revisão independente	Estudo aberto e não controlado. Carência de análises histológicas. Ausência de central de revisão independente.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

CBC: carcinoma basocelular; mCBC: carcinoma basocelular metastático; laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; RO: resposta objetiva; FDA: *Food and Drug Administration*; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; RG: resposta global.

Tabela 5. Resumo dos estudos incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Chang 2016 (26)	Jacobsen 2016 (27)
País onde estudo foi realizado	-	-
Desenho	Análise combinada dos estudos ERIVANCE BCC (6,20,22) e EAS (23).	Revisão sistemática com análise combinada de dados (<i>pooled analysis</i>).
População	Pacientes com laCBC ou mCBC irressecável e idade ≥ 65 anos em comparação com pacientes mais jovens.	Pacientes com laCBC ou mCBC, que não realizaram tratamentos adjuvantes, como cirurgia ou radiação.
Intervenção e comparadores	Vismodegibe 150 mg.	Vismodegibe 150 mg.
Desfechos	Resposta ao tratamento e segurança.	Resposta ao tratamento e segurança.
Resultados	<p><u>Resposta ao tratamento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: - Estudo ERIVANCE BCC: taxas de RG avaliadas pelo investigador de 35,7% (IC95%: 12,8–64,9%) e 52,6% (IC95%: 	<p><u>Resposta global ao tratamento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Taxas de resposta parcial e completa ao tratamento variaram de 43,2% a 100,0%, apresentando resposta média ponderada de 62,1% (IC 95%: 61,2 a 63,0);

Autor, data	Chang 2016 (26)	Jacobsen 2016 (27)
	<p>28,9–75,6%) em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente;</p> <p>- Estudo EAS: taxas de RG de 33,3% (IC 95%: 13,3-59%) e 28,6% (IC 95%: 11,3–52,2%) em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com laCBC: <p>- Estudo ERIVANCE BCC: taxas de RG avaliadas pelo investigador de 46,7% (IC 95%: 28,3–65,7%) e 72,7% (54,5-86,7%) para pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente;</p> <p>- Estudo EAS: taxas de RG de 45,8% (25,6-67,2%) e 46,9% (29,1–65,3%) em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta completa variou de 0,0% a 54,2%, apresentando resposta média de 28,0% (IC 95%: 27,2 a 28,8); Taxa de resposta parcial variou de 29,3% a 66,7%, apresentando média de 3,1% (IC 95%: 33,7 a 34,5); Pacientes com mCBC: taxa média de resposta parcial e completa ao tratamento de 33,6% (IC 95%: 33,1 a 34,2); Pacientes com laCBC: taxa média de 64,7% (IC 95%: 63,7 a 65,6).
	<p><u>Segurança:</u></p>	<p><u>Doença estável:</u></p>
	<ul style="list-style-type: none"> Perfil de segurança em pacientes com idade ≥ 65 anos semelhante ao observado nos mais jovens, em ambos os estudos; 	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de pacientes com doença estável variou de 0,0% a 53,4%, apresentando porcentagem média de 31,4% (IC 95%: 30,5 a 32,3); Taxa média de progressão da doença de 4,1% (IC 95%: 3,8 a 4,5), apresentando variação de 0,0% a 50,0% entre os estudos.
		<p><u>Resposta parcial:</u></p>

Autor, data	Chang 2016 (26)	Jacobsen 2016 (27)
	<ul style="list-style-type: none"> Os EAs mais frequentes em pacientes ≥ 65 anos versus < 65 anos no ERIVANCE e no EAS foram espasmos musculares (64% vs. 72% e 70% vs. 73%, respectivamente), disgeusia (51% vs. 51% e 70% vs. 73%, respectivamente) e alopecia (49% vs. 75% e 55% vs. 61%, respectivamente); EAs de graus 3-5 para idade ≥ 65 vs. < 65 anos ocorreram em 51% vs. 35% no estudo ERIVANCE e em 25% vs. 21% dos pacientes no estudo EAS, respetivamente; EAs que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 15% vs. 11% e 11% vs. 2% dos pacientes com idade ≥ 65 vs. < 65 anos no ERIVANCE e EAS, respectivamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: taxa média de 29,8% (IC 95%: 29,1 a 30,4); Pacientes com laCBC: taxa média de 33,6% (IC 95%: 33,1 a 34,0). <p><u>Resposta completa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com mCBC: taxa média de 3,9% (IC 95%: 3,3 a 4,4); Pacientes com laCBC: taxa média de 31,1% (IC 95%: 30,4 a 31,8). <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Porcentagem média de EAs sérios de 21,4% (IC 95%: 20,9 a 21,9); A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAs apresentou média de 28,2% (IC 95%: 27,3 a 29,1); Os EAS mais comuns foram espasmos musculares e disgeusia, os quais se apresentaram em uma

Autor, data	Chang 2016 (26)	Jacobsen 2016 (27)
		<p>porcentagem média de 66,4% (IC 95%: 65,8 a 67,0) e 57,3% (IC 95%: 56,7 a 58,0), respectivamente;</p> <ul style="list-style-type: none"> O desenvolvimento de carcinoma de células escamosas se apresentou em 0,8% a 20,0% dos casos, apresentando uma porcentagem média de 1,3% (IC 95%: 1,2 a 1,5).
Limitações	Combinação de estudos abertos e não controlados.	Alta heterogeneidade entre os estudos.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2A/B

mCBC: carcinoma basocelular metastático; laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; RG: resposta global.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia, segurança e custo-efetividade decorrente do uso de Erivedge® (vismodegibe) no tratamento de pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia, foram analisados através de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos oito artigos completos, sendo uma revisão sistemática (27), seis estudos clínicos (6,20,22–25) e uma análise combinada (26).

De acordo com as evidências clínicas avaliadas para a população de interesse, observou-se que o tratamento com Erivedge® (vismodegibe) foi eficaz e seguro para pacientes com CBC avançado. (6,20,22,23) Após uma análise empregando os subgrupos de pacientes com laCBC e mCBC, observou-se que a taxa média de resposta parcial e completa ao tratamento foi de 64,7% (IC 95%: 63,7 a 65,6) para os pacientes com laCBC *versus* 33,6% (IC 95%: 33,1 a 34,2) para os pacientes com mCBC. A taxa média de resposta completa foi de 31,1% (IC 95%: 30,4 a 31,8) para os pacientes com laCBC *versus* 3,9% (IC 95%: 3,3 a 4,4) para os pacientes do grupo com mCBC. Já a taxa média de resposta parcial para o grupo com laCBC foi de 33,6% (IC 95%: 33,1 a 34,0) *versus* 29,8% (IC 95%: 29,1 a 30,4) para o grupo com mCBC. (27)

Quanto à segurança, segundo o estudo STEVIE (24,25), o uso de Erivedge® (vismodegibe) foi considerado tolerável para os pacientes na prática clínica, com um perfil de segurança consistente com o de relatos anteriores. A exposição em longo prazo não foi associada ao aumento da gravidade ou frequência dos TEAEs. As taxas de resposta avaliadas pelo investigador mostraram alta taxa de controle tumoral. (20)

Vale ressaltar que, além do tratamento com vismodegibe representar uma terapia bem tolerada e eficaz para pacientes com laCBC e mCBC, seu uso indica um potencial para a melhora da qualidade de vida de pacientes com poucas possibilidades de tratamento. (27)

Desta forma, é solicitada a incorporação de Erivedge® (vismodegibe) no tratamento de pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin SH, Tibes R, Kim JE, Hybarger CP. Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2010;120(12):2456–9.
2. Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Vakirlis E, et al. Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:171–7.
3. Terzian LR. Carcinoma Basocelular. In: *Classificação dos Tumores Malignos*. p. 3–19.
4. Aditya S, Rattan A. Vismodegib: A smoothened inhibitor for the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Indian Dermatology Online J*. 2013;4(4):365–8.
5. Proctor AE, Thompson L a., O'Bryant CL. Vismodegib: An Inhibitor of the Hedgehog Signaling Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Ann Pharmacother*. 2014;48(1):99–106.
6. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171–9.
7. Mohan S V, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3:40–5.
8. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
9. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167–79.
10. Chinem VP, Miot HA. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292–305.
11. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Projeto Diretrizes - Carcinoma Basocelular. 2002.

12. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Coldman AJ, Fincham S, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *ArchDermatol*. 1995;131(2):157–63.
13. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: A brief review. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):119–31.
14. Nunes DH, Fröde TS. Quality of life in basal cell carcinoma patients in Brazil: A pilot cross sectional study. *Dermatologic Surg*. 2013;39(4):620–6.
15. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catrical C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy: Part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):361–76.
16. Mathias SD, Chren M-M, Colwell HH, Yim YM, Reyes C, Chen DM, et al. Assessing Health-Related Quality of Life for Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome. *JAMA Dermatology*. 2014;150(2):169–76.
17. Haves AW, Schaffer PR, Carucci JA. The impact of inoperable advanced basal cell carcinoma: the economic, physical, and psychological burden of the disease. *J drugs dermatology*. 2013;12(Suppl. 10):s151-3.
18. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):35–48.
19. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K BSN. Guideline on the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Eur Dermatology Forum*. 2013;4(12):7–22.
20. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):332.
21. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. ERIVEDGE ® (vismodegibe) para profissionais [Bula]. 2018;1–18.
22. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon J a., Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and

- safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1021–1026.e8.
23. Chang ALS, Solomon J a., Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):60–9.
 24. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob J-J, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):729–36.
 25. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334–48.
 26. Chang ALS, Lewis KD, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients aged ≥ 65 years with advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(46):76118–24.
 27. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah V V., Strasswimmer J. Hedgehog pathway inhibitor therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma a systematic review and pooled analysis of interventional studies. *JAMA Dermatology*. 2016;152(7):816–24.
 28. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: ACS; 2016. 72 p.
 29. Chuang TY, Popescu A, Su WPD, Chute CG. Basal cell carcinoma: A population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(3):413–7.
 30. Reizner G, Chuang T, Elpern D, Stone J, Farmer E. Basal cell carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2):184–9.
 31. Peris K, Licitra L, Ascierto PA, Corvò R, Simonacci M, Picciotto F, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Futur Oncol*. 2015;11(4):703–12.

32. Bichakjian CK, Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Basal Cell Skin Cancer. NCCN Guidel. 2016;
33. Cakir BÖ, Adamson P, Cingi C. Epidemiology and Economic Burden of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012;20(4):419–22.
34. Wu X, Elkin EE, Marghoob AA. Burden of basal cell carcinoma in USA. *Futur Oncol.* 2015;11(22):2967–74.
35. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):404–12.
36. Odom D, Mladsi D, Purser M, Kaye JA, Palaka E, Charter A, et al. A matching-adjusted indirect comparison of sonidegib and vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *J Skin Cancer.* 2017;2017.
37. Wong KY, Fife K, Lear JT, Price RD, Durrani AJ. Vismodegib for Locally Advanced Periocular and Orbital Basal Cell Carcinoma: A Review of 15 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2017;5(7):1–6.
38. Mohan S V., Chang J, Li S, Solomon Henry A, Wood DJ, Chang ALS. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma. *JAMA Dermatology.* 2016;152(5):527–32.
39. Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the Hedgehog Pathway: A New Treatment for Basal Cell Carcinoma. *Clin Ther.* 2012;34(10):2039–50.
40. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.

ANEXO 1. CARCINOMA BASOCELULAR

Epidemiologia

O CBC é o tipo de câncer mais comum mundialmente. As instituições que recolhem dados acerca da epidemiologia do câncer raramente coletam dados específicos sobre esta doença, tornando difícil a determinação dos reais valores de prevalência e incidência do CBC. (9)

Estima-se que mais de 2 milhões de novos pacientes foram tratados por câncer de pele não-melanoma em 2006, nos Estados Unidos. Os dados mais recentes estimaram que, em 2012, neste país, 5,4 milhões de casos de carcinomas de queratinócitos foram diagnosticados em 3,3 milhões de pessoas, considerando que muitas delas foram diagnosticadas com mais de um carcinoma. (6,28)

Um estudo realizado no estado de Minnesota, nos Estados Unidos, indicou que a incidência anual de CBC em homens e mulheres caucasianos é de 146 casos por 100.000 pessoas. (29) Outro estudo, realizado no Havaí, indicou uma incidência de 422 casos por 100.000 habitantes na população caucasiana local. (30) Ambas análises indicaram que o risco de desenvolver CBC aumenta com a idade e que homens apresentam uma incidência maior do que mulheres. (29,30)

Ainda nos Estados Unidos, uma análise de dados de planos de saúde privados com 14 milhões de participantes revelou uma estimativa de aproximadamente 560:100.000 casos de CBC em 2010. Desses, aproximadamente 8:100.000 (30.000) eram casos de laCBC. (31) A incidência de mCBC é estimada em 1:1.000 a 1:35.000. (3) Após progressão para metástase, o CBC é altamente maligno e associado a mau prognóstico. (4)

No Brasil, o câncer de pele não melanoma é o mais incidente em homens nas regiões Sul (160,08/100 mil), Sudeste (89,80/100 mil) e Centro-Oeste (69,27/100 mil). No Nordeste (53,75/100 mil) e Norte (23,74/100 mil), encontra-se na segunda posição. Entre as mulheres, é o mais incidente em todas as regiões do país, com um risco estimado de 97,46/100 mil na região Sul; 95,16/100 mil na Sudeste; 92,66/100 mil na região Centro--Oeste; 45,59/100 mil na região Nordeste; e 27,71/100 mil na região Norte. (8)

Classificação e estadiamento

O tipo clínico mais comum, o epitelioma basocelular nodular ulcerativo se apresenta como pápula rósea perlácea que cresce progressivamente a nódulo. Este pode apresentar posterior ulceração, ser recoberto por crosta e sangrar. Geralmente se observam bordas cilíndricas, translúcidas e com formações perláceas. (11)

No CBC superficial são observadas lesões múltiplas, eritematosas e escamosas. Elas são discretamente infiltradas e emolduradas por bordas irregulares e ligeiramente elevadas, apresentando-se, preferencialmente, no tronco. (11)

Já o subtipo esclerosante é característico por apresentar placa branco amarelada, escleroatrófica, dura, lisa e eventualmente teleangiectásica. Em geral, as bordas da lesão são mal definidas. (11)

De acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o CBC pode ser classificado de acordo com o seu risco para recorrência. Desta forma, devem ser considerados os fatores de risco descritos na Tabela 6. (32)

Tabela 6. Fatores de risco para recorrência de CBC. NCCN, 2018. (32)

<u>H&P</u>	Baixo risco	Alto risco
Localização/tamanho	Área L <20mm Área M <10mm ¹	Área L ≥20mm Área M ≥10mm Área H ³
Bordas	Bem definidas	Pouco definidas
CBC primário versus recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	(-)	(+)
Sítio de radioterapia prévia	(-)	(+)
<u>Patologia</u>		
Subtipo	Nodular, superficial ²	Padrão de crescimento agressivo

Envolvimento perineural (-) (+)

Área H = *Mask area*(face central, pálpebras, sobrancelhas, região periorbital, nariz, lábios (cutâneo e vermelho), queixo, mandíbula, sulco/pele pré-auricular ou pós-auricular, têmpora, ouvido), genitália, mãos e pés.

Área M = bochechas, testa, couro cabeludo, pescoço, pré-tíbia.

Área L = tronco e extremidades (excluindo pré-tíbia, mãos, pés, unhas, placa ungueal e tornozelos).

¹Localização independente do tamanho pode constituir alto risco.

2 Subtipos histológicos de baixo risco incluem nodular, superficial e outros tumores com padrão de crescimento não agressivo, como queratinócitos, infundibulocístico e fibroepitelioma de Pinkus.

³Área H consiste em alto risco, considerando localização, independente do tamanho da lesão.

⁴Tumores morfeiformes, basoescamosos, esclerizantes, infiltrativo ou micronodular. Em alguns casos, tumores basoescamosos podem apresentar prognóstico similar ao carcinoma de células escamosas; correlação clinicopatológica é recomendada nesses casos.

Impacto econômico

A incidência do CBC se apresenta em ascensão nas últimas décadas, de forma que os custos associados ao tratamento da doença também crescem. Embora o tratamento do CBC apresente baixo custo (aproximadamente 492 dólares em um consultório médico dos Estados Unidos), quando comparado a outros tipos de câncer, o tratamento de câncer de pele não melanoma se apresenta em quinto lugar com relação aos custos de tratamento, ficando atrás apenas dos cânceres de próstata, pulmão, cólon e mama. (17,33)

Nos Estados Unidos, o custo total para o tratamento de câncer de pele não melanoma na população com acesso ao Medicare é de 426 milhões de dólares por ano. Os gastos incluem o pagamento de hospitais, ambulatorios, centros cirúrgicos e consultórios médicos. (33) Estima-se que os custos anuais de CBC, levando em consideração a proporção de casos deste tipo de câncer, frente aos demais cânceres de pele não melanoma, na perspectiva do programa Medicare, foram de cerca de 320 milhões de dólares entre os anos de 1992 e 1995, no mesmo país. (34) Na Austrália, entre os anos de 2000 e 2001, os custos estimados para o tratamento foram de 264 milhões de dólares, representando 9% dos custos de tratamento de qualquer tipo de câncer. (33)

Além dos custos relacionados ao tratamento, devem ser considerados, ainda, os custos indiretos, que ocorrem pela perda de produtividade associada à morbidade da doença. Estimativas indicam que, nos Estados Unidos, o CBC está associado a uma perda de produtividade de 3 a 5 bilhões de dólares por ano. (34)

Observa-se que os custos de tratamento estão diretamente relacionados ao tamanho da lesão e sua localização, de forma que lesões na cabeça, pescoço ou pés estão associadas com maiores custos. (17)

Tratamento recomendado por agências internacionais

National Comprehensive Cancer Network

Segundo o NCCN, o principal objetivo do tratamento do CBC consiste na completa remoção do tumor e a máxima preservação da função e de bom aspecto cosmético do local da lesão. Todas as decisões particulares devem ser customizadas de acordo com fatores individuais dos pacientes, e também de acordo com suas escolhas. (32)

Em geral, a abordagem cirúrgica é a opção mais efetiva e eficiente para alcançar a cura, porém, em determinadas condições, visando a manutenção da função, dos aspectos cosméticos e da preferência pessoal do paciente, a radioterapia pode ser a principal abordagem para a obtenção de resultados ótimos. (32)

No caso de pacientes com doença superficial de baixo risco, situações nas quais a radioterapia e a cirurgia não são indicadas ou são impraticáveis, podem ser empregados tratamentos tópicos com 5-fluorouracil ou imiquimode. Pode ser empregada, ainda, terapia fotodinâmica ou crioterapia vigorosa. Entretanto, a NCCN destaca que, as taxas de cura, empregando essas alternativas, podem ser menores do que as observadas por modalidades cirúrgicas. (32)

No caso de pacientes com mCBC ou CBC recorrente, a NCCN destaca que a aprovação de inibidores da via *Hedgehog*, como o vismodegibe, fornece uma nova opção para aqueles que já exauriram as opções cirúrgicas e de radioterapia para tratamento de CBC avançado. (32)

European Dermatology Forum

De acordo com as diretrizes da *European Dermatology Forum* (EDF), a remoção cirúrgica do tumor com uma margem variável de pele circundante clinicamente não envolvida é o tratamento padrão do CBC. (19)

No caso de pacientes com doença metastática ou localmente não controlada, a quimioterapia pode ser empregada. Entretanto, a EDF destaca que não há quimioterapia padrão para casos de laCBC e mCBC. (19)

A EDF destaca o emprego de agentes que atuam na via *hedgehog* no tratamento do mCBC ou laCBC. O primeiro agente anti-SMO descrito para o tratamento do CBC foi a ciclopamina e atualmente, novos agentes podem ser empregados. A diretriz destaca o uso de vismodegibe no tratamento de laCBC e mCBC, enfatizando sua expressiva taxa de resposta objetiva (TRO). (19)

ANEXO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real que avaliaram vismodegibe no tratamento de pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia. As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de julho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
BIBLIOTECA COCHRANE	("Carcinoma, Basal Cell")	("HhAntag691" OR "vismodegib" OR "erivedge")	-
PUBMED	("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal Cell Carcinoma" OR "Basal Cell Carcinomas" OR "Carcinomas, Basal Cell" OR "Rodent Ulcer" OR "Rodent Ulcers" OR "Ulcers, Rodent" OR "Ulcer, Rodent" OR "Epithelioma, Basal Cell" OR "Basal Cell Epithelioma" OR "Basal Cell Epitheliomas" OR "Epitheliomas, Basal Cell" OR "Carcinoma, Basal Cell, Pigmented")	("HhAntag691" [Supplementary Concept] OR "NSC 747691" OR "NSC747691" OR "NSC-747691" OR "R 3616" OR "R3616 cpd" OR "R-3616" OR "vismodegib" OR "erivedge" OR "GDC 0449" OR "GDC0449" OR "GDC-0449" OR "RG 3616" OR "RG3616" OR "RG-3616")	((Economics) OR ("costs and cost analysis" OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
		funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Carcinoma, Basal Cell" OR ("HhAntag691" OR "vismodegib" OR "erivedge") OR "Carcinoma Basocelular" OR "Carcinoma Basocelular")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
		Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
		para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
		Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
		and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	-	(vismodegib) OR (erivedge) OR - (HhAntag691)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal Cell Carcinoma" OR "Basal Cell Carcinomas" OR "Carcinomas, Basal Cell" OR "Rodent Ulcer" OR "Rodent Ulcers" OR "Ulcers, Rodent" OR "Ulcer, Rodent" OR "Epithelioma, Basal Cell" OR "Basal Cell Epithelioma" OR "Basal Cell Epitheliomas" OR "Epitheliomas, Basal Cell" OR "Carcinoma, Basal Cell, Pigmented") AND advanced AND ((surgery OR Surgery, General OR "General Surgery"[Mesh] OR "surgery" [Subheading] OR "operative therapy" OR "operative procedures" OR "invasive procedures" OR "operations" OR "peroperative procedures" OR "perioperative procedures" OR "preoperative procedures" OR "intraoperative procedures" OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR "Operative Surgical Procedure" OR "Operative Surgical Procedures" OR "Procedures, Operative Surgical" OR "Surgical Procedure, Operative" OR "Operative Procedures" OR "Operative Procedure" OR "Procedure, Operative" OR "Procedures, Operative" OR "Procedure, Operative Surgical" OR "Surgery, Ghost" OR "Ghost Surgery") OR ("Radiotherapy"[Mesh] OR "Radiotherapies" OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies" OR "Therapies, Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Radiotherapy, Targeted" OR "Radiotherapies, Targeted" OR "Targeted Radiotherapies" OR "Radiation Therapy, Targeted" OR "Targeted Radiotherapy" OR "Targeted Radiation Therapy" OR "Radiation Therapies, Targeted" OR "Targeted Radiation Therapies" OR "Therapies, Targeted Radiation" OR "Therapy, Targeted Radiation" OR "radiotherapy" [Subheading] OR "radiation therapy" OR "X-ray therapy" OR "radioisotope therapy")) AND ("HhAntag691" [Supplementary Concept] OR "NSC 747691" OR "NSC747691" OR "NSC-747691" OR "R 3616" OR "R3616 cpd" OR "R-3616" OR "vismodegib" OR "erivedge" OR "GDC 0449" OR "GDC0449" OR "GDC-0449" OR "RG 3616" OR "RG3616" OR "RG-3616")

Resultados: 108 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA – ESTUDOS ECONOMICOS**

((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal Cell Carcinoma" OR "Basal Cell Carcinomas" OR "Carcinomas, Basal Cell" OR "Rodent Ulcer" OR "Rodent Ulcers" OR "Ulcers, Rodent" OR "Ulcer, Rodent" OR "Epithelioma, Basal Cell" OR "Basal

Cell Epithelioma" OR "Basal Cell Epitheliomas" OR "Epitheliomas, Basal Cell" OR "Carcinoma, Basal Cell, Pigmented") AND advanced AND ("HhAntag691" [Supplementary Concept] OR "NSC 747691" OR "NSC747691" OR "NSC-747691" OR "R 3616" OR "R3616 cpd" OR "R-3616" OR "vismodegib" OR "erivedge" OR "GDC 0449" OR "GDC0449" OR "GDC-0449" OR "RG 3616" OR "RG3616" OR "RG-3616")) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

Resultados: 4 títulos

LILACS

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Carcinoma, Basal Cell" OR "Carcinoma Basocelular" OR "Carcinoma Basocelular") AND ("HhAntag691" OR "vismodegib" OR "erivedge")

Resultados: 0 títulos

▪ ESTRATÉGIA 2 – BUSCA SENSIBILIZADA – ESTUDOS ECONÔMICOS

("Carcinoma, Basal Cell" OR "Carcinoma Basocelular" OR "Carcinoma Basocelular") AND ("HhAntag691" OR "vismodegib" OR "erivedge") AND (tw:((tw:((tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de

Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")))))))

Resultados: 0 títulos

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(vismodegib) OR (erivedge) OR (HhAntag691)

Resultados: 6 títulos

COCHRANE

▪ ESTRATÉGIA 1- BUSCA SIMPLES (REVISÕES SISTEMÁTICAS DA COCHRANE)

("Carcinoma, Basal Cell") AND ("HhAntag691" OR "vismodegib" OR "erivedge")

Resultados: 1 título

RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado; CDR: *Centre for Reviews and Dissemination*.

Critérios de seleção e exclusão de artigos

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais;
- Pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia, em uso de vismodegibe;
- Com os desfechos de interesse (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, segurança e desfechos econômicos).

Não foram utilizados limites temporais ou de idiomas na busca por evidências clínicas.

Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 4. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

ESTUDO ERIVANCE BCC

Sekulic 2012

O estudo ERIVANCE BCC é um ensaio clínico de fase II multicêntrico, internacional, de duas coortes, não randomizado, no qual foram incluídos pacientes com mCBC e aqueles com laCBC que tinham doença inoperável ou para quem a cirurgia foi inadequada (devido a múltiplas recorrências e uma baixa probabilidade de cura cirúrgica, ou desfiguramento antecipado substancial). (6)

Não foi utilizado um grupo de controle dada a pequena população de pacientes, o histórico de ausência de respostas espontâneas e a ausência de terapias eficazes disponíveis. Todos os pacientes receberam 150 mg de vismodegibe oral diariamente até a progressão da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis, ou descontinuação do estudo. Interrupção da dose por até 4 semanas foi permitida para recuperação de pacientes com ocorrência de efeitos tóxicos.

Pacientes elegíveis tinham pelo menos 18 anos de idade, função adequada dos órgãos, e um status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2 ou menos, com 0 indicando paciente totalmente ativo, 1 sendo paciente restrito em atividades extenuantes, mas ambulatorial e capaz de realizar trabalhos leves, e 2, paciente ambulatorial e capaz de autocuidado, mas incapaz de trabalhar. Pacientes com mCBC tinham doença mensurável (incluindo metástase nodal), de acordo com critérios do *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Pacientes com laCBC tinham pelo menos uma lesão de 10 mm ou mais no diâmetro maior, considerada inoperável ou para o qual cirurgia foi considerada inadequada.

O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada independentemente, considerando o RECIST. Resposta foi definida como uma diminuição de 30% ou mais na dimensão externamente visível ou radiográfica (se aplicável) ou resolução completa de ulceração (se presente no *baseline*). Doença progressiva foi definida como um aumento de 20% ou mais na dimensão externamente visível ou radiográfica (se aplicável), nova ulceração ou uma nova lesão. Para pacientes com múltiplas lesões-alvo, a soma dos diâmetros mais longos foi usada para determinar a resposta e progressão. As hipóteses principais foram que a taxa de resposta seria superior a 20% para pacientes com laCBC e superior a 10% para aqueles com mCBC. Duração da resposta foi considerado o desfecho secundário.

A maioria dos pacientes com mCBC (61%) teve três ou mais lesões-alvo. Os locais mais frequentes de lesões-alvo foram o pulmão (67%) e gânglios linfáticos (21%). Cirurgia prévia foi relatada por 97% dos pacientes com mCBC, radioterapia prévia por 58% e terapia sistêmica prévia por 30%. Entre os pacientes com laCBC, 38% dos incluídos na análise de eficácia tinham câncer considerado inoperável. Para os 62% restantes a cirurgia foi considerada inadequada.

Em 33 pacientes com mCBC, segundo a revisão independente, a taxa de resposta foi de 30% (IC 95%, 16 a 48; $p=0,001$). De acordo com as avaliações feitas pelo investigador local, resposta foi observada em 45% dos pacientes (IC 95%, 28 a 62). Concordância entre as avaliações de resposta feitas pelo revisor independente e aquelas feitas pelo investigador foi de 79%. Todas as respostas em pacientes com mCBC foram respostas parciais. A maioria desses pacientes (24 de 33 [73%]) teve encolhimento do tumor, de acordo com a revisão independente. Três pacientes com encolhimento do tumor de mais de 30% tiveram uma resposta não confirmada e, portanto, foram considerados tendo doença estável.

A duração mediana de TRO no grupo de pacientes com mCBC foi 7,6 meses (intervalo, 2,1 a 11,1), de acordo com o revisor independente. A duração da resposta determinada pelo investigador foi 12,9 meses (intervalo, 1,9 a 12,9). A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana para esta coorte foi 9,5 meses (IC 95%, 7,4 a não estimável), de acordo com a revisão independente e 9,2 meses (IC 95% 7,4 a não estimável), de acordo com o investigador; dados sobre a sobrevida global (SG) não estavam maduros no momento da análise.

Em 63 pacientes com laCBC, a taxa de resposta foi de 43% (IC 95%, 31 a 56; $p<0,001$), com resposta completa em 13 pacientes (21%). Dez dos 13 pacientes que tiveram uma resposta completa não tiveram progressão da doença. A TRO, de acordo com o investigador local, foi de 60% (IC 95%, 47 a 72), com 20 pacientes (32%) tendo uma resposta completa. Concordância entre a avaliação independente e as avaliações feitas pelo investigador foi de 60%.

A maioria dos pacientes com laCBC teve encolhimento do tumor. Em alguns casos, pacientes com encolhimento do tumor igual ou superior a 30% foram considerados como não tendo resposta (respostas não-confirmadas), devido a uma resposta seguida por uma ou mais avaliações de doença estável ou progressão, ausência de avaliações radiográficas, confirmação ocorrendo menos de 4 semanas após a resposta inicial, ou evidência radiográfica de progressão ao mesmo tempo que o exame físico mostrou encolhimento.

A duração mediana da resposta no grupo de pacientes com laCBC foi 7,6 meses (intervalo, 1,0 a 12,9), de acordo com a revisão independente e 7,6 meses (intervalo, 1,4 a 16,6), de acordo com o investigador. A SLP média foi 9,5 meses (IC 95%, 7,4 a 11,9), de acordo com a revisão independente e 11,3 meses (IC 95%, 9,5 a 16,8), de acordo com as avaliações locais; dados de SG não estavam maduros no momento da análise. A Tabela 9 apresenta os resultados de eficácia observados.

Tabela 9. Desfechos de eficácia primários e secundários e duração do tratamento. Sekulic, 2012. (6)

Desfecho	mCBC		laCBC	
	Revisão independente	Investigador local	Revisão independente	Investigador local
Resposta objetiva – nº (%)	10 (30)	15 (45)	27 (43)	38 (60)
IC 95%	16-48	28-62	30-56	47-72
Valor de p	0,001		<0,001	
Doença estável – nº (%)	21 (64)	15 (45)	24 (38)	15 (24)
Doença progressiva – nº (%)	1 (3)	2 (6)	8 (13)	6 (10)
Falta de dados ou não pôde ser avaliado – nº (%)	1 (3)	1 (3)	4 (6)	4 (6)
Duração mediana da resposta – meses	7,6	12,9	7,6	7,6
Mediana da sobrevida livre de progressão, baseada em revisão independente – meses	9,5		9,5	
Duração do tratamento - meses†				
Mediana	10,0		9,7	
Variação	0,7-16,4		1,1-18,7	

Pacientes que ainda estão**recebendo tratamento – nº/nº** 19/33 (58)

32/71 (45)

total (%)‡

IC: intervalo de confiança; mCBC: carcinoma basocelular metastático; laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado.

†Dados foram calculados baseados em todos os pacientes tratados (33 pacientes com mCBC e 71 com laCBC).

‡Dados incluindo todos os pacientes tratados (33 com mCBC e 71 com laCBC). Pacientes ainda estavam recebendo tratamento a partir do ponto de *cutoff* (26 de novembro de 2010), determinado como 9 meses depois do último paciente ter sido inscrito no estudo.

Todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso (EA) durante o estudo; 57% tiveram somente EA de classe 1 ou 2. EA de qualquer grau, ocorrendo em 20% ou mais dos pacientes estão resumidos na Tabela 10 e incluíram espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso e fadiga. Esses achados são consistentes com o padrão de EA observado em um estudo de fase I anterior. EA sérios foram relatados em 25% dos pacientes; sete mortes devido a EA foram reportadas.

Tabela 10. Eventos adversos comumente reportados, de acordo com o grau.*
Sekulic, 2012. (6)

	Qualquer grau	Grau 1	Grau 2	Grau 3 ou 4
Evento	Percentagem de pacientes			
Espasmo muscular	68	48	16	4
Alopecia	63	49	14	0
Disgeusia	51	28	23	0
Perda de peso	46	27	14	5
Fadiga	36	27	5	4
Náusea	29	21	7	1
Perda de apetite	23	14	6	3
Diarreia	22	16	5	1

Esses eventos adversos ocorreram em pelo menos 20% de todos os pacientes e foram codificados com o uso do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA), versão 13.1. O maior grau do evento é relatado para cada paciente.

Estes dados sugerem que vismodegibe é uma nova opção de tratamento para pacientes com CBC avançado, e levaram à aprovação do vismodegibe pelo FDA.

Sekulic 2015

Uma análise de eficácia e segurança (22) foi realizada 12 meses após a análise preliminar do estudo ERIVANCE BCC, publicado por Sekulic *et al.*, 2012. (6)

No momento de *cutoff* de dados da análise atualizada, 29 pacientes (mCBC n=7 e laCBC n=22) continuaram a receber o tratamento com vismodegibe, enquanto 75 pacientes haviam descontinuado o tratamento (51 [49%] pacientes continuaram a vismodegibe no final da análise primária). A maioria das descontinuações foi causada por: na coorte de mCBC (n=26), progressão da doença (n=14), EA (n=4) e decisão do paciente (n=4), e na coorte de laCBC (n=49), decisão do paciente (n=18), EA (n=12) e progressão da doença (n=11).

Após 12 meses de *follow-up* adicional, a duração mediana da exposição a vismodegibe foi 12,9 meses. A taxa de resposta avaliada por revisor independente aumentou de 30,3% para 33,3% em pacientes com doença metastática e de 42,9% para 47,6% em pacientes com a doença localmente avançada. Quatro novos pacientes tornaram-se respondedores. No grupo mCBC todos os 11 pacientes respondedores tiveram resposta parcial (33%) enquanto no grupo laCBC houve 30 respondedores de 63 pacientes (47,6%), 14 (22,2%) com resposta completa e 16 (25,4%) com resposta parcial. A duração de resposta mediana em pacientes com laCBC aumentou de 7,6 para 9,5 meses. A Tabela 11 apresenta desfechos de eficácia na análise primária e na atualização de 12 meses.

As taxas de resposta avaliadas pelo investigador foram comparáveis com as obtidas na análise primária. A duração de resposta mediana estimada pelo investigador na coorte mCBC foi mais longa na atualização de 12 meses (14,7 meses; IC 95%, 5,55 a não estimável) do que na análise primária (12,9 meses; IC 95% 5,55-12,91). A duração de resposta mediana estimada pelo investigador na coorte laCBC não foi estimada porque uma grande proporção de pacientes ainda estava respondendo no ponto de *cutoff* de dados. No entanto, o limite inferior do IC 95% aumentou de 7,43 para 9,03, sugerindo um aumento na mediana. Além disso, a duração de resposta mediana avaliada pelo investigador em todos os pacientes com eficácia avaliável aumentou para 16,1 meses, comparado com 9,5 meses na análise primária.

A SLP mediana estimada por avaliador independente foi de 9,5 meses para o mCBC (IC 95% 7,4-11,1) e laCBC (IC 95% 7,4-14,8) e foi semelhante a SLP mediana da análise primária. A avaliação do investigador da SLP foi de 9,3 meses (IC 95% 7,39-16,59) na coorte mCBC e similar a SLP mediana da análise primária. Para a coorte de laCBC, a mediana estimada da SLP aumentou de 11,3 meses (na análise primária) para 12,9 meses (IC 95% 10,22-não estimável) (Tabela 11).

Tabela 11. Desfechos de eficácia avaliados pelo revisor independente e pelos investigadores locais em pacientes com eficácia avaliada, na análise primária e atualização de 12 meses. Sekulic, 2015. (22)

Desfecho de eficácia	Avaliado por revisor independente				Avaliado pelo investigador			
	mCBC, n=33		laCBC, n=63		mCBC, n=33		laCBC, n=63	
	Análise primária	12 meses	Análise primária	12 meses	Análise primária	12 meses	Análise primária	12 meses
Taxa de RO, n (%) [IC 95%]	10 (30,3%) [15,6-48,2]	11 (33,3%) [19,2-51,8]	27 (42,9%) [30,5-56,0]	30 (47,6%) [35,5-60,6]	15 (45,5%) [28,1-62,2]	16 (48,5%) [30,8-66,2]	38 (60,3%) [47,2-71,7]	38 (60,3%) [47,2-71,7]
Resposta completa, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (20,6%)	14 (22,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	20 (31,7%)	20 (31,7%)
Resposta parcial, n (%)	10 (30,3%)	11 (33,3%)	14 (22,2%)	16 (25,4%)	15 (45,5%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)	18 (28,6%)
Doença estável, n (%)	21 (63,6%)	20 (60,6%)	24 (38,1%)	22 (34,9%)	15 (45,5%)	14 (42,4%)	15 (23,8%)	15 (23,8%)
Doença progressiva, n (%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	8 (12,7%)	8 (12,7%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	6 (9,5%)	6 (9,5%)

Não avaliado/ausente, (%)	n	1 (3,0%)	1 (3,0%)	4 (6,3%)	3 (4,8%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	4 (6,3%)	4 (6,3%)
Duração mediana da resposta, meses (IC 95%)		7,6 (5,6-NE)	7,6 (5,5-9,4)	7,6 (5,7-9,7)	9,5 (7,4-21,4)	12,9 (5,6-12,9)	14,7 (5,6-NE)	7,6 (7,4-NE)	NE (9,0-NE)
SLP mediana, meses (IC 95%)		9,5 (7,4-NE)	9,5 (7,4-11,1)	9,5 (7,4-11,9)	9,5 (7,4-14,8)	9,2 (7,4-NE)	9,3 (7,4-16,6)	11,3 (9,5-16,8)	12,9 (10,2-NE)

IC 95%: intervalo de confiança 95%; RO: resposta objetiva; SLP: sobrevida livre de progressão; mCBC: carcinoma basocelular metastático; laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; NE: não estimado.

A SG mediana, desde o tempo de registro do paciente, foi de 24,1 meses para a coorte de mCBC e não foi alcançada para a coorte de laCBC. A sobrevida em 1 ano na atualização de 12 meses foi semelhante à análise primária em ambas as coortes (78,7% vs. 75,5% em mCBC e 93,1% vs. 91,6% em laCBC, respectivamente). A sobrevida em 2 anos estimada na atualização de 12 meses foi de 62,3% e 85,4% nas coortes mCBC e laCBC, respectivamente (Tabela 12).

Tabela 12. Sobrevida total, de 1 e 2 anos em pacientes com eficácia avaliável. Sekulic, 2015. (22)

	Análise primária (<i>cutoff</i> 26 de Novembro de 2010)		12 meses de acompanhamento (<i>cutoff</i> 28 de Novembro de 2011)	
	mCBC, n=33	laCBC, n=63	mCBC, n=33	laCBC, n=63
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NE (13,9-NE)	NE (17,6-NE)	24,1 (14,3-NE)	NE (NE-NE)
Sobrevida de 1 ano (IC 95%)	75,5% (57,3-93,6)	91,6% (83,5-99,7)	78,7% (64,7-92,7)	93,1% (86,6-99,6)
Sobrevida de 2 anos (IC 95%)	ND	ND	62,3% (43,4-79,3)	85,4% (76,0-94,8)

IC: intervalo de confiança; laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; mCBC: carcinoma basocelular metastático; ND: não disponível; NE: não estimável; SG: sobrevida global.

O perfil de segurança global para vismodegibe para a atualização de 12 meses foi consistente com o observado na análise primária. Todos os pacientes experimentaram EA tratamento-emergentes; no entanto, estes foram de grau leve a moderado em quase metade dos pacientes. EA grau 3 ou superior ou EA sérios aumentaram modestamente em relação à análise primária e ocorreram em 31,7% e 51,9% dos pacientes, respectivamente.

EA ocorrendo em 20% ou mais dos pacientes não mudaram a partir da análise primária e incluíram espasmo muscular (71,2%), alopecia (65,4%), disgeusia (53,8%), diminuição de peso (50,0%), fadiga (40,4%) e náusea (32,7%). A

Tabela 13 apresenta o tempo (mediana) para o início dos EA. EA comuns mostraram maior probabilidade de ocorrência dentro dos primeiros seis meses do início do tratamento, após o qual a probabilidade de ocorrer o evento foi menor.

Tabela 13. Tempo (mediana) de início dos eventos adversos comuns em pacientes com segurança avaliável. Sekulic, 2015. (22)

EA comuns	Frequência de EA (qualquer grau) aos 12 meses, n=104	Mediana (IC 95%) do tempo de começo* do EA, meses
Espasmos musculares	74	1,89 (1,35-2,73)
Disgeusia	56	1,48 (0,99-2,07)
Alopecia	68	3,38 (2,83-4,11)
Perda de peso	52	6,13 (4,50-7,36)
Náusea	34	2,14 (0,59-6,67)
Fadiga	42	2,79 (1,35-3,75)
Perda de apetite	28	2,87 (1,38-4,50)
Diarreia	27	4,47 (2,27-6,51)

EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança. *Mediana do começo do EA não foi avaliada quando a incidência de ocorrência do EA foi menor que 50%.

Na análise de atualização de 12 meses, 24 pacientes (23,1%) tinham evoluído para óbito, comparado com 16 (15,5%) na análise primária. Nenhuma dessas mortes ocorreu em pacientes que ainda estavam sendo tratados com vismodegibe e nenhuma foi considerada resultado de um EA. Além disso, nenhuma das 16 mortes originalmente relatadas na análise preliminar foi considerada relacionada ao tratamento pelos investigadores.

Os autores concluíram que a atualização de 12 meses do estudo ERIVANCE confirmou a eficácia e segurança de vismodegibe no manejo do CBC avançado.

Sekulic 2017

Sekulic *et al.*, 2017, (20) apresentaram os últimos resultados atualizados do estudo ERIVANCE BBC após 39 meses de seguimento.

Foram excluídos da análise 8 pacientes do grupo laCBC que não apresentaram evidências de CBC nas biópsias do *baseline* ou pós-*baseline*. Na data de obtenção dos dados, 24 dos 33 pacientes com mCBC avaliáveis para eficácia apresentaram progressão da doença, segundo análise do investigador, ou morreram em até 30 dias após o último tratamento.

A taxa de resposta avaliada pelo investigador aumentou de 45,5% para 48,5% (IC 95%: 30,8 a 66,2) em pacientes com doença metastática. Todos os pacientes do grupo mCBC atingiram resposta parcial de acordo com RECIST. Já no grupo laCBC a taxa de resposta avaliada pelo investigador foi de 60,3% (IC 95%: 47,2 a 71,7), sendo igual ao valor da análise primária. Dos 38 pacientes responsivos no grupo laCBC, 20 atingiram resposta completa e 18 apresentaram resposta parcial.

Considerando o desfecho 'taxa de resposta global' (TRG, ou ORR, do inglês *overall response rate*) determinada pelo investigador, observou-se que os resultados foram semelhantes entre os subgrupos de pacientes, embora taxas menores tenham sido observadas em pacientes com tumores maiores (>4 cm). Taxas de resposta maiores foram observadas em pacientes <65 anos. Os resultados desse desfecho também foram semelhantes entre os subtipos histológicos, incluindo os mais agressivos. Para pacientes com laCBC infiltrante, a TRG determinada pelo investigador foi de 53,8% e para pacientes com mCBC, a TRG foi de 85,7%.

O tempo para resposta global apresentou mediana de 57,0 dias (23 a 473 dias) no grupo de pacientes com mCBC e 140,0 dias (55 a 281 dias) no grupo de pacientes com laCBC. Já a mediana da duração da RO aumentou de 12,9 meses na análise primária para 14,8 meses nesta análise final em pacientes com mCBC. Já no grupo com laCBC, a mediana da duração da resposta aumentou significativamente de 7,6 meses para 26,2 meses. (Figura 3)

A mediana da SLP determinada pelo investigador foi de 9,3 meses (IC 95%: 7,4 a 16,6) para os pacientes com mCBC e de 12,9 meses (IC 95%: 10,2 a 28,0) para os pacientes que apresentaram laCBC. Estimativas de *Kaplan-Meier* para a mediana da SLP aumentaram em 1,7 meses os resultados obtidos na análise primária. (Figura 3)

A SG apresentou mediana de 33,4 meses para o grupo com mCBC e não foi estimável para o grupo com laCBC, devido à alta taxa de sobrevida destes pacientes (Figura 3). A sobrevida em 2 anos apresentou taxa de 62,3% (IC 95%: 45,4 a 79,3) para o grupo mCBC e 85,5% (IC 95%: 76,1 a 94,8) para o grupo laCBC.

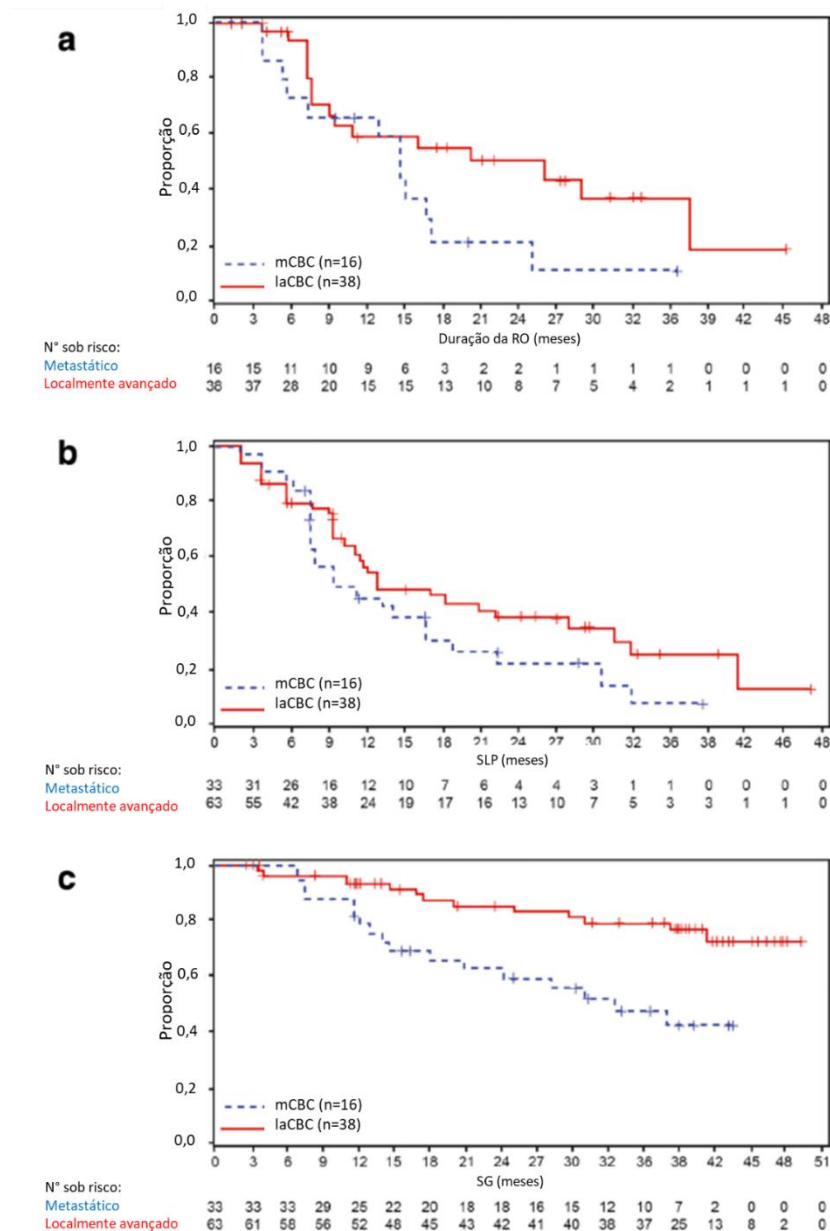


Figura 3. Estimativas de Kaplan-Meier para duração da resposta objetiva (a), sobrevida livre de progressão (b) e sobrevida global (c) calculadas pelo investigador local. Sekulic, 2017. (20)

Com relação aos resultados de segurança, observou-se que todos os pacientes apresentaram ≥ 1 EAs relacionados ao tratamento. Entretanto, a incidências desses EAs

apresentou, em sua maioria, aumento < 5%, frente à análise primária. Os EAs associados ao tratamento de qualquer grau mais comuns foram espasmos musculares (71,2%), alopecia (66,3%), disgeusia (55,8%), fadiga (43,3%) e náuseas (32,7%). Os EAs de grau ≥ 3 foram reportados em 58 pacientes (55,8%). Destes EAs, os mais frequentes foram perda de peso (8,7%) e espasmos musculares (5,8%). Um total de 36 pacientes apresentaram EA sérios, representando 34,6% da população do estudo. Apenas 9 pacientes (8,7%) apresentaram EA sérios relacionados ao tratamento com vismodegibe.

Considerando a influência do período de tratamento na incidência de EAs associados ao tratamento, observou-se que um número maior de pacientes apresentou tais EAs após exposição ao vismodegibe ≥ 12 meses ($n=56$) *versus* pacientes com exposição < 12 meses ($n=48$). Os EAs de grau ≥ 3 apresentaram incidência semelhante em ambos os subgrupos estratificados de acordo com o período de tratamento 55,4% para os pacientes que receberam tratamento por período ≥ 12 meses *versus* 56,3% para pacientes que receberam tratamento < 12 meses.

Foram observados 33 óbitos (31,7%) ao final destas análises. As principais causas para este resultado foram doença progressiva (16,3%) e EAs (7,7%), os quais não foram associados ao uso de vismodegibe.

Os autores concluíram que este estudo de tratamento em longo prazo reforça a utilidade clínica de vismodegibe para o tratamento de pacientes com CBC que apresentam opções limitadas, demonstrando a durabilidade da resposta e a segurança em longo prazo.

ESTUDO EAS

Chang 2014

Chang *et al.*, 2014 (23), avaliaram a eficácia e segurança de vismodegibe através de um estudo de fase II de acesso expandido, aberto, multicêntrico (11 locais no Estados Unidos), de duas coortes, em pacientes com CBC avançado sem indicação para tratamento cirúrgico ou radioterapia.

Os pacientes receberam 150 mg de vismodegibe diariamente até a progressão da doença ou toxicidade intolerável. Resposta do tumor foi avaliada de acordo com critérios

RECIST. Redução de dose não foi permitida. Interrupção de dose por até 8 semanas foi autorizada para o manejo de toxicidade.

No total, 120 pacientes (laCBC n=62, mCBC n=58) foram incluídos no estudo. Destes, 119 pacientes (laCBC n=62, mCBC n=57) participaram da avaliação de segurança e 95 (laCBC n=56, mCBC n=39) participaram da avaliação de eficácia.

TRO foi alcançada em 46,4% dos pacientes com laCBC e 30,8% dos pacientes com mCBC. Oito pacientes (8,4% de todos os pacientes do estudo) alcançaram resposta completa (laCBC n=6, mCBC n=2), ao passo que 30 pacientes (31,6% de todos os pacientes do estudo) alcançaram resposta parcial (laCBC n=20, mCBC n=10). Ao todo, 47 pacientes (49,5% de todos os pacientes do estudo) experimentaram doença estável (laCBC n=27, mCBC n=20). No total, 94,6% pacientes da coorte laCBC e 82,1% pacientes na coorte mCBC tiveram resposta completa, resposta parcial ou doença estável. Nenhum paciente com laCBC teve doença progressiva, enquanto que 3 pacientes com mCBC tiveram doença progressiva (Tabela 14). Adicionalmente, resposta foi negativamente associada com terapia sistêmica prévia em pacientes com laCBC ($p=0,002$).

Tabela 14. Melhor resposta global ao tratamento com vismodegibe ao final do estudo. Chang, 2014. (23)

Resposta	laCBC (n=56)	mCBC (n=39)
Resposta objetiva, n (%) [IC 95%]	26 (46,4) [33,0-60,3]	12 (30,8) [17,0-47,6]
Resposta completa, n (%)	6 (10,7)	2 (5,1)
Resposta parcial, n (%)	20 (35,7)	10 (25,6)
Doença estável, n (%)	27 (48,2)	20 (51,3)
Doença progressiva, n (%)	0	3 (7,7)
Não avaliado/ausente, n (%)	3 (5,4)	4 (10,3)
Mediana do tempo para a resposta objetiva (meses)†	2,6 (1,0-11,0)	2,6 (1,4-12,6)

IC 95%: intervalo de confiança 95%; laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; mCBC: carcinoma basocelular metastático. † Avaliação da resposta a cada 4ª e 8ª semana por exame físico e a cada 8ª e 16ª semana por exame radiográfico.

A duração mediana do tratamento com vismodegibe foi de 5,5 meses (intervalo 0,4-19,6). A mediana do seguimento de segurança foi 6,5 meses (intervalo 1,4-20,6). A duração mediana relativamente curta do tratamento refletiu a aprovação do FDA, quando o patrocinador finalizou o estudo e os pacientes foram transferidos para vismodegibe disponível comercialmente, sendo esta uma limitação do estudo. A finalização do estudo pelo patrocinador foi a principal razão para a descontinuação. Dos 120 pacientes inscritos, 79 (laCBC n=44, mCBC n=35) mudaram para o medicamento comercial. Outras razões para descontinuação do estudo incluíram a progressão da doença (n=16), decisão do paciente (n=7), perda de seguimento (n=6) e EA (n=5).

Espasmos musculares (70,6%), disgeusia (70,6%), alopecia (58,0%) e diarreia (25,2%) foram os EA mais comuns. EA foram tipicamente graus 1 e 2, com poucos pacientes experimentando EA de grau 3 (n=24), de grau 4 (n=9), e grau 5 (morte, n=2). Espasmos musculares (n=1, grau 3) foi o único EA sério relacionado com vismodegibe relatado. Tabela 15 aponta os EA relacionados ao tratamento mais comuns (incidência ≥15%).

Tabela 15. Eventos adversos comuns (≥15% de incidência) tratamento-emergentes com vismodegibe na população de segurança avaliável. Chang, 2014.
(23)

EA comum	Mediana do tempo para início de EA, dias (IC 95%)	Todos os EA, n (%)	Grau 1, n (%)	Grau 2, n (%)	Grau 3, n (%)	Grau 4, n (%)	Grau 5, n (%)
Espasmo muscular	37 (28-44)	84 (70,6)	63 (52,9)	19 (16,0)	2 (1,7)	0	0
Disgeusia	41 (30-52)	84 (70,6)	68 (57,1)	16 (13,4)	0	0	0
Alopecia	87 (74-104)	69 (58,0)	57 (47,9)	12 (10,1)	0	0	0

Diarreia	38 (22-116)	30 (25,2)	23 (19,3)	5 (4,2)	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Náusea	30 (11-130)	23 (19,3)	19 (16,0)	4 (3,4)	0	0	0
Fadiga	42 (16-120)	23 (19,3)	14 (11,8)	8 (6,7)	1 (0,8)	0	0
Diminuição de peso	175 (114-293)	19 (16,0)	12 (10,1)	7 (5,9)	0	0	0

EA: evento adverso; IC 95%: intervalo de confiança 95%. Percentagens foram baseadas em pacientes com avaliação de segurança (n=119).

ESTUDO STEVIE

Basset-Seguin 2015

Basset-Seguin *et al.*, 2015 (24), publicaram uma análise interina do estudo STEVIE, um estudo multicêntrico, aberto, em andamento, realizado em 167 centros de referências ou clínicas especialistas em 36 países, com objetivo de avaliar o uso do vismodegibe em pacientes adultos com laCBC ou mCBC.

Pacientes com idade superior a 18 anos, diagnóstico de laCBC ou mCBC histologicamente confirmado, desempenho entre 0-2 no ECOG e função adequada dos órgãos foram elegíveis para o estudo. Todos os pacientes receberam cápsulas orais de vismodegibe de 150 mg uma vez por dia de forma contínua em um ciclo de 28 dias. Redução da dose não foi permitida, porém a interrupção do tratamento foi possível para o manejo de EA em até 8 semanas.

O desfecho primário avaliado foi segurança, incluindo incidência de EA até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. As avaliações foram realizadas no primeiro dia de cada ciclo de tratamento (28 dias) e ocorreram em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento. As variáveis de eficácia foram avaliadas como desfechos secundários.

No momento da análise (novembro de 2013), 499 pacientes, sendo 468 (94%) com laCBC e 31 (6%) com mCBC haviam recebido vismodegibe e tinham potencial acompanhamento por 12 meses ou mais.

O tratamento foi descontinuado em 400 (80%) pacientes, 180 (36%) apresentaram EA, 70 (14%) doença progressiva, e 51 (10%) solicitaram interrupção do tratamento. A mediana de duração de uso do vismodegibe foi de 36,4 semanas (IQR 17,7-62,0), sendo 36,3 semanas (IQR 17,6-60,0) para os pacientes com laCBC e 52 semanas (IQR 23,3-76,0) para os pacientes com mCBC.

A maioria dos pacientes (n=491, 98%) apresentou pelo menos um EA. EA mais frequentes foram espasmos musculares (64%), alopecia (62%), disgeusia (54%), perda de peso (33%), astenia (28%), diminuição do apetite (25%), ageusia (22%), diarreia (17%), náusea (16%), e fadiga (16%). A maioria dos EA foram de grau 1 e 2.

EA sérios foram reportados em 108 (22%) pacientes. Dos 31 pacientes que evoluíram a óbito, 21 foram devido à presença de EA.

A resposta global ocorreu em 302 (66,7%, 62,1-71,0) e 11 (37, 9%, 20,7-57,7) dos pacientes com laCBC e mCBC, respectivamente (Tabela 16).

Tabela 16. Resposta ao tratamento. Basset Seguin, 2015. (24)

	Todos os pacientes (n=482*)	Pacientes laCBC (n=453)	com Pacientes mCBC (n=29)
Resposta completa	155 (32%)	153 (34%)	2 (7%)
Resposta parcial	158 (33%)	149 (33%)	9 (31%)
Doença estável	128 (27%)	118 (26%)	10 (34%)
Doença progressiva	15 (3%)	11 (2%)	4 (14%)
Não avaliável	26 (5%)	22 (5%)	4 (14%)

laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; mCBC: carcinoma basocelular metastático. *Exclusão de pacientes sem doença histologicamente confirmada (n=3) e sem doença mensurável (n=14).

Nessa análise interina pode-se concluir que o uso de vismodegibe é tolerável e representa uma nova modalidade terapêutica para os pacientes com CBC avançado.

Basset-Seguin 2017

Esta publicação apresenta a análise primária de dados do estudo STEVIE. (25) Pacientes com laCBC ou mCBC receberam 150 mg/dia de vismodegibe oral até apresentarem doença progressiva, toxicidade inaceitável ou descontinuação. Para pacientes com laCBC, a lesão deveria ser considerada inoperável e/ou inadequada para cirurgia, e a radioterapia deveria ter sido previamente administrada, a menos que fosse inadequada. O objetivo primário do estudo foi a avaliação da segurança. As variáveis de eficácia foram avaliadas como desfechos secundários.

Pacientes adultos (n = 1.215; 1.119 laCBC e 96 mCBC) de 167 centros em 36 países foram tratados e 147 (12%) permaneciam no estudo no momento da avaliação. A mediana de duração do tratamento (intervalo) foi de 8,6 (0-44) meses.

A maioria dos pacientes (1.192 [98%]) apresentou pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (TEAE). A incidência dos TEAEs mais comuns foi consistente com os relatórios de análises anteriores. Os mais comuns ($\geq 20\%$ de incidência) foram espasmos musculares (807 [66%]), alopecia (747 [62%]), disgeusia (663 [55%]), perda de peso (493 [41%]), diminuição do apetite (303 [25%]) e astenia (291 [24%]), conforme apresentado na

Tabela 17. Nenhuma associação entre anormalidades da creatinafosfoquinase (CPK) e espasmo muscular foi observada. TEAEs graves ocorreram em 289 pacientes (23,8%). A exposição de 12 meses não levou ao aumento da incidência ou gravidade de novos TEAEs. A maioria dos TEAEs mais comuns em curso no momento da interrupção do tratamento foi resolvida 12 meses depois, independentemente do estado da síndrome de Gorlin.

Tabela 17. Eventos adversos emergentes do tratamento, de acordo com o tempo de exposição. Basset-Seguin, 2017. (25)

TEAE por termo preferido, (eventos por 100 pacientes-ano)	Ocorrência com <12 meses de tratamento (808,9 pacientes-ano)	Ocorrência com ≥ 12 meses de tratamento (288,1 pacientes-ano)
Qualquer grau	8.578 (1.060,5)	1.128 (391,6)
Espasmos musculares	793 (98,0)	14 (4,9)
Alopecia	732 (90,5)	15 (5,2)
Disgeusia	647 (80,0)	16 (5,6)
Perda de peso	454 (56,1)	39 (13,5)
Diminuição do apetite	281 (34,7)	22 (7,6)
Astenia	269 (33,3)	22 (7,6)

Ageusia	209 (25,8)	4 (1,4)
Náusea	208 (25,7)	10 (3,5)
Fadiga	190 (23,5)	11 (3,8)
Diarreia	160 (19,8)	37 (12,8)
Artralgia	110 (13,6)	14 (4,9)
Constipação	105 (13,0)	11 (3,8)
Cefaleia	87 (10,8)	5 (1,7)
Vômitos	90 (11,1)	12 (4,2)
Anemia	60 (7,4)	29 (10,1)

CPK: creatina fosfoquinase; GGT: gama-glutamyl transferase; TEAE: evento adverso emergente do tratamento.

Para cada termo preferido, o número total de TEAEs ocorrendo a uma taxa de pelo menos 10 eventos por 100 anos de tolerância é exibido. Nenhum TEAE grau ≥ 3 ocorreu em ≥ 10 eventos por 100 pacientes-ano. Os TEAEs de grau 3 mais comuns em qualquer período de tempo foram: espasmo muscular, perda de peso, aumento da GGT, hipertensão, disgeusia, astenia, fadiga e aumento do nível de CPK no sangue. Um paciente pode ser contado em ambas as categorias de exposição se a duração total for de 12 meses ou mais. Os TEAEs foram definidos como ocorrendo entre a primeira administração do fármaco em estudo e 30 dias após a última administração do fármaco em estudo, inclusive.

A mediana de tempo de acompanhamento foi de 17,9 meses, e 1.161 pacientes na população avaliada para eficácia tinham doença mensurável e confirmada histologicamente. As taxas de resposta foram de 68,5% (IC95%: 65,7-71,3) em pacientes com laCBC e 36,9% (IC95%: 26,6-48,1) em pacientes com mCBC, incluindo resposta completa em 33,4% e 4,8% de pacientes com laCBC e mCBC, respectivamente. Estes e outros desfechos de eficácia estão apresentados na Tabela 18. Os dados de SG foram considerados imaturos, sem possibilidade de estimativa de SG. As taxas de resposta em pacientes com síndrome de Gorlin e doença mensurável confirmada histologicamente foram 81,7% (IC95% 75,8e86,7) e 80,0% (IC95% 28,4e99,5), para laCBC e mCBC, respectivamente.

Tabela 18. Melhor taxa de resposta global confirmada em pacientes com doença mensurável e histologicamente confirmada. Basset Seguin, 2017. (25)

	laCBC	mCBC	Total
Doença mensurável no baseline, n	1077	84	1161
Melhor TRG	-	-	-
Respondedor, n (%)	738 (68,5)	31 (36,9)	769 (66,2)
IC 95%	(65,66-71,29)	(26,63-48,13)	(63,43-68,96)
Resposta completa	360 (33,4)	4 (4,8)	364 (31,4)
Resposta parcial	378 (35,1)	27 (32,1)	405 (34,9)
Doença estável	270 (25,1)	39 (46,4)	309 (26,6)
Doença progressiva	21 (1,9)	9 (10,7)	30 (2,6)
Não avaliável	48 (4,5)	5 (6,0)	53 (4,6)
Mediana de tempo para resposta, n	1077	84	1161
IC 95%, meses	3,7 (2,9-3,7)	NE (5,5-NE)	3,7 (3,5-3,7)
Mediana de duração da resposta, n	738	31	175
IC 95%, meses	23,0 (20,4-26,7)	13,9 (9,2-NE)	22,7 (20,3-24,8)
Mediana de SLP, n	1103	89	1192
IC 95%, meses	23,2 (21,4-26,0)	13,1 (12,0-17,7)	22,1 (20,3-24,7)

laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; mCBC: carcinoma basocelular metastático; IC: intervalo de confiança; NE: não estimável; SLP: sobrevida livre de progressão; TRG: taxa de resposta global. Os dados são n (%) com base no número de pacientes com doença mensurável no início do estudo.

Os autores concluíram que a análise primária do estudo STEVIE demonstrou que vismodegibe é tolerável para os pacientes na prática clínica, e que seu perfil de segurança é consistente com o de relatos anteriores. A exposição em longo prazo não foi associada ao aumento da gravidade ou frequência dos TEAEs. As taxas de resposta avaliadas pelo investigador mostraram alta taxa de controle tumoral.

ANÁLISE COMBINADA (ERIVANCE + EAS)

Chang 2016

Uma análise combinada dos estudos ERIVANCE BCC e EAS foi conduzida para avaliar a eficácia e a segurança de vismodegibe 150 mg/dia no tratamento de pacientes com laCBC ou mCBC irressecável e idade ≥ 65 anos em comparação com pacientes mais jovens. (26)

O estudo ERIVANCE BCC incluiu 104 pacientes, 71 (68%) com laCBC e 33 (32%) com mCBC, respectivamente. A coorte com idade ≥ 65 anos foi composta por 33 (46%) pacientes com laCBC e 14 (42%) pacientes com mCBC. O estudo EAS envolveu 119 pacientes, dos quais 62 (53%) e 57 (47%) tinham laCBC e mCBC, respectivamente. Entre eles, 27 (43%) com laCBC e 26 (46%) pacientes com mCBC tinham idade ≥ 65 anos. Além da idade, as características demográficas e de doença no *baseline* foram geralmente semelhantes entre os pacientes com idade ≥ 65 anos e aqueles com idade < 65 anos. Condições médicas concomitantes (por exemplo, hipertensão e hiperlipidemia) foram mais frequentes em pacientes com idade ≥ 65 anos do que em pacientes mais jovens. Síndrome do nevo basocelular, cefaleia, depressão, insônia e alergias sazonais foram mais comuns em pacientes mais jovens.

Devido ao término antecipado do estudo EAS, a duração mediana do tratamento com vismodegibe foi mais curta (idade ≥ 65 anos e < 65 anos: 5,5 e 5,4 meses, respectivamente) do que no ERIVANCE BCC (idade ≥ 65 anos e < 65 anos: 9,2 e 10,2 meses).

A atividade clínica foi observada em todas as coortes em ambos os estudos. No estudo ERIVANCE BCC, a melhor TRG avaliada pelo investigador foi de 46,7% (IC 95%: 28,3–65,7%) e 72,7% (54,5–86,7%) para laCBC com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente. No EAS, as melhores TRG avaliadas pelo investigador foram de 45,8% (25,6–67,2%) e 46,9% (29,1–65,3%) em laCBC com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente. Entre os pacientes com mCBC, as melhores TRG avaliadas pelo investigador foram de 35,7%

(IC95%: 12,8–64,9%) e 52,6% (IC95%: 28,9–75,6%) em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente, no estudo ERIVANCE BCC, e 33,3% (IC 95%: 13,3-59%) e 28,6% (IC 95%: 11,3–52,2%) em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente, no estudo EAS (

Tabela 19).

Tabela 19. Avaliação de eficácia. Chang, 2016. (26)

	ERIVANCE BCC						EAS			
	laCBC			mCBC			laCBC		mCBC	
	≥ 65 anos (n = 30)	< 65 anos (n = 33)	≥ 65 anos (n = 14)	< 65 anos (n = 19)	≥ 65 anos (n = 24)	< 65 anos (n = 32)	≥ 65 anos (n = 18)	< 65 anos (n = 21)		
Melhor TRG avaliada pelo investigador, n (%)	14 (46,7)	24 (72,7)	5 (35,7)	10 (52,6)	11 (45,8)	15 (46,9)	6 (33,3)	6 (28,6)		
[IC 95%]	[28,3–65,7]	[54,5–86,7]	[12,8–64,9]	[28,9–75,6]	[25,6–67,2]	[29,1–65,3]	[13,3–59]	[11,3–52,2]		
Resposta completa	8 (26)	12 (36)	0	0	2 (8)	4 (12)	1 (6)	1 (5)		
Resposta parcial	6 (20)	12 (36)	5 (36)	10 (53)	9 (38)	11 (34)	5 (28)	5 (24)		
Doença estável	11 (37)	4 (12)	7 (50)	8 (42)	12 (50)	15 (47)	9 (50)	11 (52)		
Doença progressiva	2 (7)	4 (12)	1 (7)	1 (5)	0	0	1 (6)	2 (10)		
Não avaliados/dados ausentes	3 (10)	1 (3)	1 (7)	0	1 (4)	2 (6)	2 (11)	2 (10)		

laCBC: carcinoma basocelular localmente avançado; mCBC: carcinoma basocelular metastático.

Em cada estudo, vismodegibe demonstrou um perfil de segurança em pacientes com idade ≥ 65 anos semelhante ao observado nos mais jovens. Os EAs mais frequentes naqueles com idade ≥ 65 versus < 65 anos no ERIVANCE e no EAS foram espasmos musculares (64% vs. 72% e 70% vs. 73%, respectivamente), disgeusia (51% vs. 51% e

70% vs. 73%, respectivamente) e alopecia (49% vs. 75% e 55% vs. 61%, respectivamente). EAs de graus 3-5 para idade ≥ 65 vs. < 65 anos ocorreram em 51% vs. 35% no estudo ERIVANCE e em 25% vs. 21% dos pacientes no estudo EAS, respectivamente. Da mesma forma, os EAs que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 15% vs. 11% e 11% vs. 2% dos pacientes com idade ≥ 65 vs. < 65 anos no ERIVANCE e EAS, respectivamente. Embora tenham sido observadas diferenças numéricas na incidência de EAs entre as coortes, não foram observadas tendências consistentes entre os estudos.

A análise concluiu que os resultados sugerem que pacientes com idade ≥ 65 anos poderão ter benefícios clínicos com vismodegibe semelhantes aos dos pacientes mais jovens, sem qualquer aumento aparente no risco de EAs.

REVISÃO SISTEMÁTICA + ANÁLISE COMBINADA

Jacobsen 2016

Jacobsen *et al.*, 2016, realizaram uma revisão sistemática com análise combinada de dados (*pooled analysis*) com objetivo de avaliar a experiência clínica com inibidores da via *hedghog*, incluindo eficácia e segurança. (27)

A RS foi realizada de acordo com *guidelines* PRISMA, empregando as bases de dados PubMed, Cochrane (CENTRAL), ClinicalTrials e Embase. As buscas foram realizadas em agosto de 2015 e utilizaram os termos “vismodegib”, “Erivedge”, “basal cell carcinoma” e “BCC”. Foram incluídos apenas artigos em inglês de ECRs, estudos retrospectivos e séries de casos prospectivas que empregaram vismodegibe no tratamento de laCBC ou mCBC. Os critérios de exclusão envolveram estudos que analisaram vismodegibe com tratamentos adjuvantes, como cirurgia ou radiação.

Considerando o fato de que, no período da busca, outro inibidor da via *hedghog*, o sonidegibe, havia sido aprovado, realizou-se uma busca para avaliar o tratamento de laCBC e mCBC, utilizando sonidegibe. Para tal, utilizaram-se os termos “sonidegib”, “Odomza”, “basal cell carcinoma” e “BCC”. Foram empregados os mesmos critérios previamente descritos.

Após a seleção dos estudos, calculou-se a proporção bruta de eventos observados nos estudos, a partir da divisão pelo número de pacientes. Entretanto, a fim de considerar a

heterogeneidade no tamanho das populações de cada estudo, as proporções passaram a ser calculadas de forma ponderada pelo número de pacientes.

A busca resultou em 207 artigos publicados para o vismodegibe, dos quais 10 foram elegíveis. Um artigo que ainda estava em fase de publicação também foi incluído, totalizando 11 artigos para análise, dos quais 2 estudos coletaram dados retrospectivamente e 9 estudos coletaram dados prospectivamente. Do total de 11 estudos, 4(36%) foram considerados evidências de boa qualidade, 5 (45%) foram considerados de qualidade intermediária e 2 (18%) foram qualificados como evidências de menor qualidade.

A fim de avaliar a eficácia de vismodegibe, 8 estudos tiveram seus dados agrupados para realização de análises estatísticas, de forma que foram incluídos 744 pacientes com 704 pacientes disponíveis clinicamente. Os 3 estudos remanescentes foram excluídos devido à heterogeneidade na dose de vismodegibe e ausência de análises por subgrupos. As análises de eficácia incluíram apenas estudos empregando vismodegibe em dose diária de 150 mg.

Observou-se que as taxas de resposta parcial e completa ao tratamento variaram de 43,2% a 100,0%, apresentando resposta média ponderada de 62,1% (IC 95%: 61,2 a 63,0). A taxa de resposta completa variou de 0,0% a 54,2%, apresentando resposta média de 28,0% (IC 95%: 27,2 a 28,8). Já a taxa de resposta parcial variou de 29,3% a 66,7% entre os estudos, apresentando média de 3,1% (IC 95%: 33,7 a 34,5).

Observou-se, ainda, que a taxa de pacientes com doença estável devido ao tratamento com vismodegibe variou de 0,0% a 53,4%, apresentando porcentagem média de 31,4% (IC 95%: 30,5 a 32,3). A taxa média de progressão da doença foi de 4,1% (IC 95%: 3,8 a 4,5), apresentando variação de 0,0% a 50,0% entre os estudos.

Após uma análise empregando os subgrupos de pacientes com laCBC e mCBC, observou-se que a taxa média de resposta parcial e completa ao tratamento foi de 64,7% (IC 95%: 63,7 a 65,6) para os pacientes com laCBC *versus* 33,6% (IC 95%: 33,1 a 34,2) para os pacientes com mCBC. A taxa média de resposta completa foi de 31,1% (IC 95%: 30,4 a 31,8) para os pacientes com laCBC *versus* 3,9% (IC 95%: 3,3 a 4,4) para os pacientes do grupo com mCBC. Já a taxa média de resposta parcial para o grupo com laCBC foi de 33,6% (IC 95%: 33,1 a 34,0) *versus* 29,8% (IC 95%: 29,1 a 30,4) para o grupo com mCBC.

A porcentagem média de pacientes com doença estável, após a subanálise, foi calculada em 27,2% (IC 95%: 26,4 a 27,9) para o grupo de pacientes com laCBC *versus*

49,9% (IC 95%: 47,8 a 52,0) no grupo mCBC. A taxa média de progressão da doença, por sua vez, foi de 3,1% (IC 95%: 2,7 a 3,4) no grupo laCBC e de 7,7% (IC 95%: 6,9 a 8,6%) no grupo mCBC.

Para a avaliação do perfil de segurança do vismodegibe, 9 estudos foram incluídos para o agrupamento dos dados, de forma a serem considerados 803 pacientes na análise. Em primeiro lugar, observou-se a porcentagem média de EAs sérios, a qual foi calculada em 21,4% (IC 95%: 20,9 a 21,9). A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAs apresentou média de 28,2% (IC 95%: 27,3 a 29,1). Os pacientes apresentaram espasmos musculares e disgeusia, os quais se apresentaram em uma porcentagem média de 66,4% (IC 95%: 65,8 a 67,0) e 57,3% (IC 95%: 56,7 a 58,0), respectivamente. Alguns pacientes também apresentaram perda de peso e fadiga.

Por fim, o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas se apresentou em 0,8% a 20,0% dos casos, apresentando uma porcentagem média de 1,3% (IC 95%: 1,2 a 1,5). Além disso, 27,6% a 100% dos casos apresentaram amenorreia, e a porcentagem média foi de 32,9% (IC 95%: 32,1 a 33,6).

Os autores concluíram que o tratamento com vismodegibe representa uma terapia bem tolerada e eficaz para pacientes com laCBC e mCBC, apresentando potencial para melhorar a qualidade de vida de pacientes com poucas possibilidades de tratamento.

Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 20.

Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
SLP	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta objetiva	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

SG: sobrevida global; sobrevida livre de progressão.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Dreno	2017	(35)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
2. Odom	2017	(36)	Comparador do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Wong	2017	(37)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Relato de casos.
4. Mohan	2016	(38)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Série de casos.
5. Proctor	2014	(5)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Revisão narrativa.
6. Cirrone	2012	(39)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Revisão narrativa.

ANEXO 6. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 7. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (40)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise).

Parâmetros	Jacobsen 2016 (27)
1. Um projeto foi definido a priori?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação

() Não se aplica

10. Foram declarados os conflitos de interesses?

(X) Sim

() Não

() Sem informações que permitam avaliação

() Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.h@l> > (41)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos.

Parâmetros	Sekulic 2012 (6)	Chang 2014 (23)	Basset-Seguin 2015 (24)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	() Sim	() Sim	() Sim
	(X) Não	(X) Não	(X) Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim	() Sim	() Sim
	(X) Não	(X) Não	(X) Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim	() Sim	() Sim
	() Não	() Não	(X) Não
	(X) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Sekulic 2012 (6)	Chang 2014 (23)	Basset-Seguin 2015 (24)
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	ND	ND	ND
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Parâmetros	Sekulic 2012 (6)	Chang 2014 (23)	Basset-Seguin 2015 (24)
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.h®l> > (41) ND: não disponível.