

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) no tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1

Parecer técnico-científico

Agosto 2025

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Sumário | 2 |
| Lista de siglas e abreviações..... | 3 |
| Lista de tabelas..... | 5 |
| Lista de figuras | 7 |
| Resumo Executivo | 8 |
| 1. Contexto..... | 10 |
| 1.1. Objetivo do parecer..... | 10 |
| 2. Descrição da doença | 11 |
| 2.1. Visão geral da doença | 11 |
| 2.2. Epidemiologia..... | 11 |
| 2.3. Classificação e estadiamento | 12 |
| 2.4. Apresentação clínica e diagnóstico | 13 |
| 2.5. Prognóstico..... | 15 |
| 2.6. Impacto da doença..... | 16 |
| 2.7. Padrão atual de tratamento da doença | 18 |
| 3. Descrição da tecnologia: KEYTRUDA® (pembrolizumabe) | 20 |
| 3.1. Ficha técnica da tecnologia | 20 |
| 3.2. Indicação | 21 |
| 3.3. Mecanismo de ação | 21 |
| 3.4. Status de regulamentação | 22 |
| 4. Evidências científicas..... | 23 |
| 4.1. Revisão sistemática da literatura | 23 |
| 4.2. Recomendações clínicas de diretrizes nacionais e internacionais..... | 45 |
| 4.3. Discussão sobre as evidências clínicas | 46 |
| 5. Evidências Econômicas..... | 49 |

| | | |
|------|--|----|
| 5.1. | Recomendações das agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)..... | 49 |
| 5.2. | Estudo de custo-efetividade..... | 49 |
| 5.3. | Análise de impacto orçamentário | 67 |
| 5.4. | Discussão sobre as evidências econômicas..... | 71 |
| 6. | METODOLOGIAS DE APOIO À TOMADA DE DECISÃO | 72 |
| 7. | CONCLUSÕES..... | 78 |
| | Referências..... | 79 |
| | Anexos..... | 89 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

| Sigla | Significado |
|-------|---|
| ALK | Quinase do linfoma anaplásico |
| ATS | Avaliação de tecnologia em saúde |
| CPCNP | Câncer de pulmão de células não pequenas |
| CPPC | Câncer de pulmão de pequenas células |
| DALYs | Anos de vida ajustados por incapacidade |
| DDT | Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas |
| ECOG | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| ECR | Ensaio clínico randomizado |
| EGFR | Receptor do fator de crescimento epidérmico |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| GRADE | <i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> |
| ICI | Inibidores do <i>checkpoint</i> imunológico |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| KM | Kaplan-Meier |

| Sigla | Significado |
|-------------|---|
| LILACS | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| MSD | Merck Sharp & Dohme Farmacêutica |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| PD-1 | Receptor de morte celular programada |
| PD-L1/PD-L2 | Proteínas ligantes de morte celular programada 1 e 2 |
| PPT | Pontuação de proporção de tumor |
| QT | Quimioterapia |
| QV | Qualidade de vida |
| QVRS | Qualidade de vida relacionada à saúde |
| RoB 2.0 | <i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i> |
| SBOC | Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica |
| SEER | <i>Surveillance, Epidemiology and End Results Program</i> |
| SG | Sobrevida global |
| SP | <i>Status</i> de performance |
| SUS | Sistema Único de Saúde |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-------------------------------------|
| Tabela 1. Prevalência de biomarcadores em pacientes com CPCNP no Brasil. | 14 |
| Tabela 2. Solicitação de biomarcadores..... | Error! Bookmark not defined. |
| Tabela 3. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências científicas sobre segurança e efetividade. | 23 |
| Tabela 4. Estudos inclusos na revisão sistemática. | 26 |
| Tabela 5. Características dos pacientes inclusos no estudo Keynote-024 (41)..... | 28 |
| Tabela 6. Resposta objetiva na população por intenção de tratar. | 31 |
| Tabela 7. EAs em pacientes utilizando pembrolizumabe ou quimioterapia..... | 32 |
| Tabela 8. Sumário dos resultados e avaliação da qualidade de evidência (GRADE) - ECR | 44 |
| Tabela 9. Sumário dos resultados e avaliação da qualidade de evidência (GRADE) – revisões sistemáticas..... | 44 |
| Tabela 10. Nível de evidência e força de recomendação de pembrolizumabe na primeira linha de tratamento de CPCNP com PD-L1 $\geq 50\%$ em diretrizes nacionais e internacionais. | 46 |
| Tabela 11. Avaliação de pembrolizumabe por agências internacionais com a indicação de primeira linha de tratamento de pacientes com CPCNP estágio IV (ou avançado) com PD-L1 $\geq 50\%$ sem mutação EGFR ou translocação ALK. | 49 |
| Tabela 12. Parâmetro antropométricos..... | Error! Bookmark not defined. |
| Tabela 13. Valores de AIC e BIC para pembrolizumabe – Sobrevida global. | 56 |
| Tabela 14. Valores de AIC e BIC para QT – Sobrevida global. | 56 |
| Tabela 15. Valores de AIC e BIC para pembrolizumabe – Sobrevida livre de progressão. | 57 |
| Tabela 16. Valores de AIC e BIC para QT – Sobrevida livre de progressão. | 57 |
| Tabela 17. Eventos adversos incluídos no modelo. | 59 |
| Tabela 18. Valor de utilidade por tempo até a morte. | 60 |
| Tabela 19. Custo de manejo da doença. | 61 |
| Tabela 20. Distribuição dos tratamentos pós progressão..... | 61 |
| Tabela 21. Duração dos tratamentos pós progressão (em dias). | 62 |
| Tabela 22. Custo do tratamento pós progressão..... | 62 |
| Tabela 23. Resumo das principais características do modelo..... | 63 |
| Tabela 24. Resultado da análise de custo-efetividade..... | 64 |
| Tabela 25. Definição da população de interesse. | 68 |
| Tabela 26. Participação de mercado – Cenário projetado..... | 69 |
| Tabela 27. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$)..... | 69 |

Tabela 28. Cenários de participação de mercado de pembrolizumabe no SUS.**Error! Bookmark not defined.**

Tabela 29. Resumo das principais características do modelo..... 70

Tabela 30. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada..... 70

Tabela 31. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada utilizando dados resultantes dos cenários da análise de sensibilidade probabilística..... 70

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-------------------------------------|
| Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto. | 10 |
| Figura 2. Epidemiologia do câncer no Brasil. | 12 |
| Figura 3. Sobrevida relativa em três anos em pacientes com câncer de pulmão com disseminação distante ao diagnóstico nos Estados Unidos. | 15 |
| Figura 4. Dados do Registro de Câncer de Pulmão da Dinamarca sobre a SG antes e após a incorporação de ICI para pacientes com CPCNP sem mutações EGFR e ALK. | 16 |
| Figura 6. Anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) no câncer de pulmão. | 17 |
| Figura 7. Mecanismo de ação de KEYTRUDA® (pembrolizumabe). | 21 |
| Figura 8. Fluxograma PRISMA descrevendo a seleção de estudos para a revisão sistemática. . | 25 |
| Figura 9. SG e SLP com pembrolizumabe e quimioterapia no Keynote-024. | 31 |
| Figura 10. Diferença em relação à linha de base no score global de QV em cada ponto de acompanhamento. | 34 |
| Figura 11. Tempo até a deterioração do desfecho composto de tosse, dor torácica ou dispneia no QLQ-LC13. | 35 |
| Figura 12. Avaliação de qualidade metodológica por desfecho. | 37 |
| Figura 12. Definição do procedimento 03.04.02.021-4. | 51 |
| Figura 13. Representação esquemática do modelo. | 53 |
| Figura 14. Sobrevida global com e sem ajuste dos dados do grupo QT. | 55 |
| Figura 15. Projeção da sobrevida global para pembrolizumabe e QT. | 56 |
| Figura 16. Projeção da sobrevida livre de progressão para pembrolizumabe e QT. | 58 |
| Figura 17. Curvas de tempo em tratamento – pembrolizumabe e QT. | 59 |
| Figura 18. Análise de sensibilidade determinística – Diagrama de tornado. | 64 |
| Figura 19. Plano de custo-efetividade. | 65 |
| Figura 20. Curva de aceitabilidade. | 65 |
| Figura 21. População de pacientes tratados em primeira linha com CPNPC. | 68 |
| Figura 22. Fórmula baseada no artigo de O’Donnel, 2020 aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS. | Error! Bookmark not defined. |

Error! Reference source not found.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo do Parecer Técnico-Científico

Contexto: O câncer de pulmão é uma das neoplasias mais comuns e letais no Brasil e no mundo, sendo responsável por uma alta morbidade e mortalidade. Com um prognóstico desfavorável, a forma metastática da doença impõe um grande impacto aos pacientes, que apresentam sobrevida relativa de apenas 8,9% em cinco anos após diagnóstico. A possibilidade de personalizar o tratamento com base na expressão de biomarcadores trouxe inovações significativas no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado. Essa abordagem tem demonstrado uma melhora no prognóstico dessa população, uma vez que a identificação de alvos moleculares possibilitou o desenvolvimento de terapias personalizadas, adaptadas às características tumorais de cada paciente. Um exemplo disso são as terapias imuno-oncológicas para pacientes com expressão de PD-L1.

A expressão do biomarcador PD-L1 é fundamental para selecionar os pacientes que podem se beneficiar do tratamento com pembrolizumabe. Dados brasileiros revelam que 17,8% dos pacientes apresentam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) igual ou superior a 50%. A incorporação de terapias-alvo e imunoterapias no tratamento do CPCNP avançado, especialmente para aqueles com alta expressão de PD-L1, representa um avanço significativo, refletindo a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas.

Título/pergunta: Pembrolizumabe em monoterapia é seguro e eficaz como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP estágio IV com PPT \geq 50% que não possuam mutação de EGFR sensibilizante ou translocação ALK?

População-alvo: Pacientes com 18 anos ou mais não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) \geq 50% e que não possuam mutação sensibilizante no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação na quinase do linfoma anaplásico (ALK).

Tecnologia: Pembrolizumabe.

Comparadores: Quimioterapia.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): pembrolizumabe teve recomendação positiva das principais agências internacionais de ATS para a indicação em questão, dentre elas destacam-se a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) do Canadá, a Scottish Medicines Consortium (SMC) da Escócia, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido e a Haute Autorité de Santé (HAS) da França.

Processo de busca e análise de evidências científicas: a revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinzenta. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas seis publicações, quatro descrições dos resultados do ensaio clínico randomizado (ERC) KEYNOTE-024 e duas revisões sistemáticas com meta-análise.

A efetividade e segurança do pembrolizumabe no tratamento do CPCNP estágio IV são respaldadas por estudos com baixo risco de viés, incluindo um extenso ECR com critérios de indicação similares aos propostos neste dossiê, que possui mais de 5 anos de acompanhamento. O acompanhamento de 5 anos indicou um aumento clinicamente relevante e estatisticamente significativo na sobrevida global (mediana 26,3 vs. 13,4 meses; HR 0,62; IC 95%, 0,48 a 0,81; qualidade de evidência alta) e na sobrevida livre de progressão (mediana 7,7 vs. 5,5 meses; HR 0,50; IC 95% 0,39 a 0,65; qualidade de evidência alta).

Os estudos mostram alta segurança no tratamento com pembrolizumabe. Em comparação com a quimioterapia, observou-se uma menor incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento (76,6% vs. 90,0%), eventos adversos relacionados ao tratamento graus 3-5 (31,2% vs. 53,3%) e eventos adversos levando ao óbito (1,3% vs. 2,0%).

Qualidade da evidência:

| | |
|-------------------------------|---|
| Sobrevida global | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Sobrevida livre de progressão | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Taxa de resposta objetiva | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Duração da resposta | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Segurança | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Qualidade de vida | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |

Síntese de informações econômicas:

A avaliação de custo-efetividade foi desenvolvida utilizando um modelo de sobrevida particionado, com um horizonte temporal *lifetime*. O tratamento com pembrolizumabe resultou em 1,35 anos de vida incrementais e 1,14 anos de vida ajustados pela qualidade incrementais que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 231 mil/AVAQ.

A análise de impacto orçamentário resultou em um custo de aproximadamente R\$ 42 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 155 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 512 milhões. A população estimada variou de 928 pacientes elegíveis no primeiro ano, até 941 pacientes elegíveis no quinto ano de análise.

Considerações finais: Conclui-se, que o tratamento com pembrolizumabe traz significativos benefícios clínicos aos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$, o que é demonstrado por meio de publicações de alta qualidade, robustez e com consistência a longo prazo.

1. CONTEXTO

1.1. Objetivo do parecer

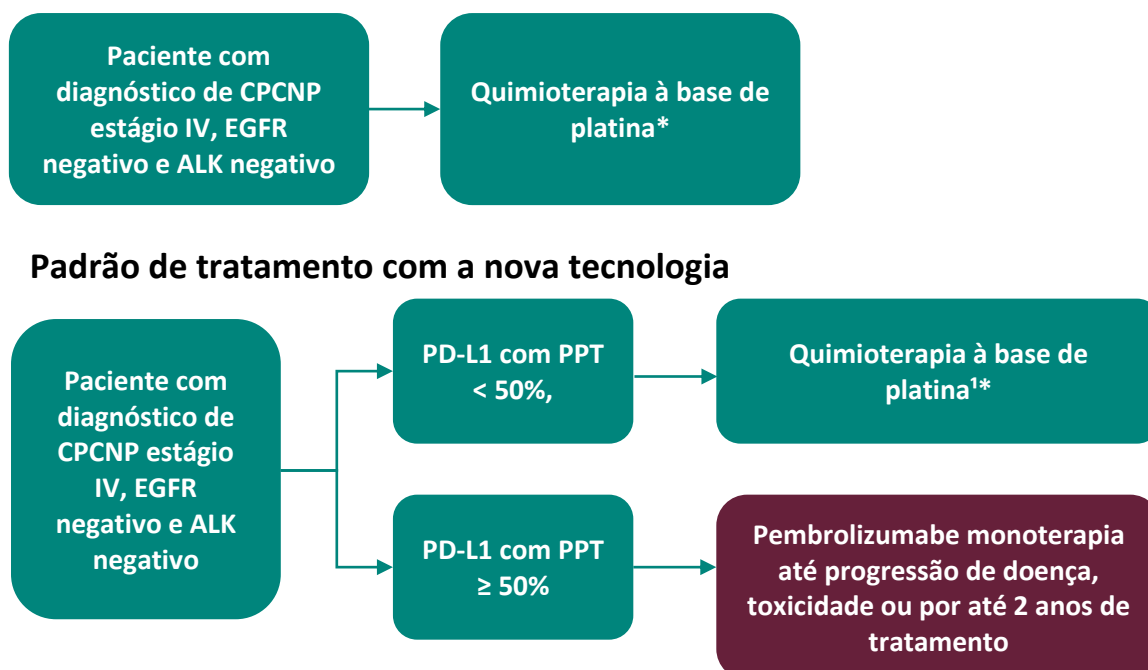
KEYTRUDA® (pembrolizumabe) está sendo proposto em monoterapia para a seguinte indicação:

Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1:

Pacientes com 18 anos ou mais não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 50\%$ e que não possuam mutação sensibilizante no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação na quinase do linfoma anaplásico (ALK)

Este parecer tem como objetivo avaliar a segurança, eficácia e custo-efetividade de KEYTRUDA® (pembrolizumabe) em monoterapia para tratamento de primeira linha da população descrita acima. O algoritmo de tratamento proposto está ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto.



¹ Quimioterapia à base de platina: Combinação de medicamentos citotóxicos derivados da platina (como carboplatina ou cisplatina) em combinação com outros, incluindo paclitaxel ou gemcitabina. CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; PPT: pontuação de proporção de tumor; ALK: quinase do linfoma anaplásico; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

2.1. Visão geral da doença

O câncer de pulmão é um dos tipos mais comuns e mais graves de câncer no Brasil e no mundo (1). Nos estágios iniciais, o câncer de pulmão possui poucos sintomas específicos, o que leva ao diagnóstico tardio na maioria dos casos (2), fazendo com que a doença possua, em geral, um prognóstico grave (3). A população-alvo desse dossiê é de pacientes com doença metastática, cujo prognóstico é desfavorável, apresentando sobrevida relativa de 8,9% em cinco anos após o diagnóstico) (4).

No entanto, o desenvolvimento da terapia com inibidores de *checkpoint* imunológico representa uma nova era para o tratamento oncológico dos pacientes com CPCNP, com perspectiva de ganho significativo de sobrevida e qualidade de vida para essa população (5,6).

2.2. Epidemiologia

O carcinoma de pulmão é o câncer com maior mortalidade no mundo, e o segundo com maior incidência (7). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para cada ano do triênio de 2023 a 2025, 18.020 novos diagnósticos de câncer de pulmão em homens e 14.540 em mulheres, correspondendo a um risco de 15,06 novos casos para cada 100 mil habitantes (Figura 2) (1). Estes indicadores colocam o câncer de pulmão como a 4ª neoplasia mais incidente no Brasil (3ª mais incidente em homens e 4ª mais incidente em mulheres) sem considerar o câncer de pele não melanoma.

O câncer de pulmão é a neoplasia de maior mortalidade no país, observando-se 28,7 mil óbitos entre 2018 e 2020 em sua decorrência (8,9). Segundo o Atlas de mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira foi de 13,98 óbitos por 100 mil habitantes para o ano de 2022, o que representou um total de 29.484 óbitos nesse ano (10). Trata-se, dessa forma, da segunda maior taxa de mortalidade tanto em homens quanto em mulheres, ficando atrás apenas dos tumores de próstata e mama, respectivamente (11).

Figura 2. Epidemiologia do câncer no Brasil.

| Localização primária | Casos | % | | | Localização primária | Casos | % |
|-----------------------------|--------|-------|--------|----------|-----------------------------|--------|-------|
| Próstata | 71.730 | 30,0% | | | Mama feminina | 73.610 | 30,1% |
| Cólon e Reto | 21.970 | 9,2% | Homens | Mulheres | Cólon e Reto | 23.660 | 9,7% |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 18.020 | 7,5% | | | Colo do útero | 17.010 | 7,0% |
| Estômago | 13.340 | 5,6% | | | Traqueia, Brônquio e Pulmão | 14.540 | 6,0% |
| Cavidade Oral | 10.900 | 4,6% | | | Glândula Tireoide | 14.160 | 5,8% |
| Esôfago | 8.200 | 3,4% | | | Estômago | 8.140 | 3,3% |
| Bexiga | 7.870 | 3,3% | | | Corpo do útero | 7.840 | 3,2% |
| Laringe | 6.570 | 2,7% | | | Ovário | 7.310 | 3,0% |
| Linfoma não Hodgkin | 6.420 | 2,7% | | | Pâncreas | 5.690 | 2,3% |
| Fígado | 6.390 | 2,7% | | | Linfoma não Hodgkin | 5.620 | 2,3% |

Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA). Números arredondados para múltiplos de 10.

2.3. Classificação e estadiamento

O câncer de pulmão é classificado em câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP), sendo o segundo responsável por 80% a 85% dos diagnósticos (12,13). Durante a última década, estudos realizados no Brasil indicam que o subtipo CPCNP tem sido mais frequente, o que o torna uma neoplasia de grande importância em nível nacional, devido à sua alta incidência e mortalidade – como escrito na sessão 2.2 deste documento (14–16).

O CPCNP pode ser subdividido em adenocarcinoma (50,4%), carcinoma de células escamosas e transicionais (22,6%) e carcinoma de células não pequenas/outro carcinoma especificado (10,1%) e carcinoma de grandes células (1,3%), considerando cerca de 85% desta representatividade do CPCNP no todo de câncer de pulmão (17).

O CPCNP é classificado de acordo com o tamanho do tumor (T), grau de envolvimento de linfonodos regionais (N) e presença ou ausência de metástases (M) (18,19). Os estágios do câncer de pulmão são classificados a partir da classificação TNM, utilizando um modelo simplificado que auxilia na terapêutica e determinação do prognóstico (18).

Conforme descrito no estadiamento do câncer de pulmão, o estágio IV do CPCNP é a fase mais avançada da doença (18). Nesse estágio, o câncer já se espalhou para outras partes do corpo, como órgãos, linfonodos distantes ou para o fluido ao redor dos pulmões.

2.4. Apresentação clínica e diagnóstico

Os principais sintomas do câncer de pulmão incluem tosse e dor torácica, além de hemoptise, fadiga, perda de peso inexplicável, dispneia e rouquidão, entre outros sintomas menos comuns. A investigação do câncer de pulmão costuma iniciar-se a partir da manifestação dos primeiros sintomas, especialmente os respiratórios (20). No entanto, é frequente que a doença não cause muitos ou nenhum sintoma até estar em estágio avançado (3), o que leva ao diagnóstico tardio na maioria dos casos (2). Tal situação se soma às dificuldades de acesso a consultas e exames. Em 2021, cerca de 60% dos pacientes foram diagnosticados em estádios avançados da doença (21).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o câncer de pulmão, o diagnóstico presuntivo do câncer de pulmão pode ser obtido por meio da investigação de sintomas respiratórios e constitucionais, ou por meio da detecção de um achado radiológico atípico durante um exame realizado por outro motivo (20).

O diagnóstico definitivo é confirmado por exame histopatológico ou citológico de uma amostra tumoral obtida por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural, biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida (20). Em alguns casos, o diagnóstico será estabelecido após análise anatomopatológica de uma peça cirúrgica que pode ser um segmento, lobo pulmonar ou o próprio pulmão.

2.4.1. Identificação subtipos tumorais e características moleculares

As DDT ressaltam a necessidade de diferenciação histológica entre os tipos escamoso e não escamoso do CPCNP, e da investigação de características moleculares do tumor, uma vez que a segurança e eficácia de antineoplásicos para o tratamento de CPCNP podem guardar relação com o subtipo histopatológico e características moleculares (20).

A identificação de alvos moleculares para mutações, alterações ou hiperexpressões oncogênicas permitiu o desenvolvimento de tratamentos personalizados conforme as características tumorais de cada paciente. Estes avanços incluem, por exemplo, o desenvolvimento de terapias-alvo para pacientes com mutações sensibilizantes no EGFR e translocação ALK, e, mais recentemente, terapias imuno-oncológicas para pacientes com expressão de PD-L1 (22). Desta forma, o uso de biomarcadores para a seleção do tratamento mais adequado para cada paciente se torna fundamental.

Em um estudo do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT) com o Grupo Latino-Americano de Oncologia Cooperativa (LACOG), a prevalência da expressão de três biomarcadores relevantes para o CPNPC - PD-L1, ALK e EGFR - foi investigada, em 1512 pacientes (23). Ao todo, 17,8% dos pacientes possuíam PD-L1 \geq 50%, 25,6% possuíam PD-L1 entre 1-49%, e 56,5% possuíam PD-L1 $<$ 1%. Achados semelhantes foram observados em um artigo publicado por Oliveira et al., 2019, avaliando pacientes no Nordeste Brasileiro (24) (Tabela 1). Estes dados contrastam com achados internacionais. Por exemplo, no estudo internacional Keynote-189 identificou-se uma expressão de PD-L1 $<$ 1% em 31% dos participantes, enquanto 32,2% dos participantes expressaram PD-L1 \geq 50% (25), sugerindo possíveis diferenças na epidemiologia desse biomarcador entre os pacientes brasileiros.

Tabela 1. Prevalência de biomarcadores em pacientes com CPCNP no Brasil.

| Biomarcadores | Proporção dos pacientes com CPCNP | Fonte |
|------------------|-----------------------------------|---------|
| EGFR | 11,31% | (23) |
| ALK | 3,64% | (23) |
| PD-L1 1-49% | 25,63% | (23) |
| PD-L1 \geq 50% | 17,83% | (23,24) |

Fontes: Gelatti et al., 2018 (23). CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; ALK: quinase do linfoma anaplásico; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico.

É importante destacar que a expressão de PD-L1 na membrana das células tumorais é um biomarcador para a terapia anti-PD-1. O papel do PD-L1 como biomarcador preditivo de resposta foi demonstrado para pembrolizumabe. Até o momento, este ainda é o principal fator molecular capaz de orientar a escolha do esquema de imunoterapia (com ou sem adição de agentes quimioterápicos) para pacientes com CPCNP avançado e sem mutações acionáveis (26–28).

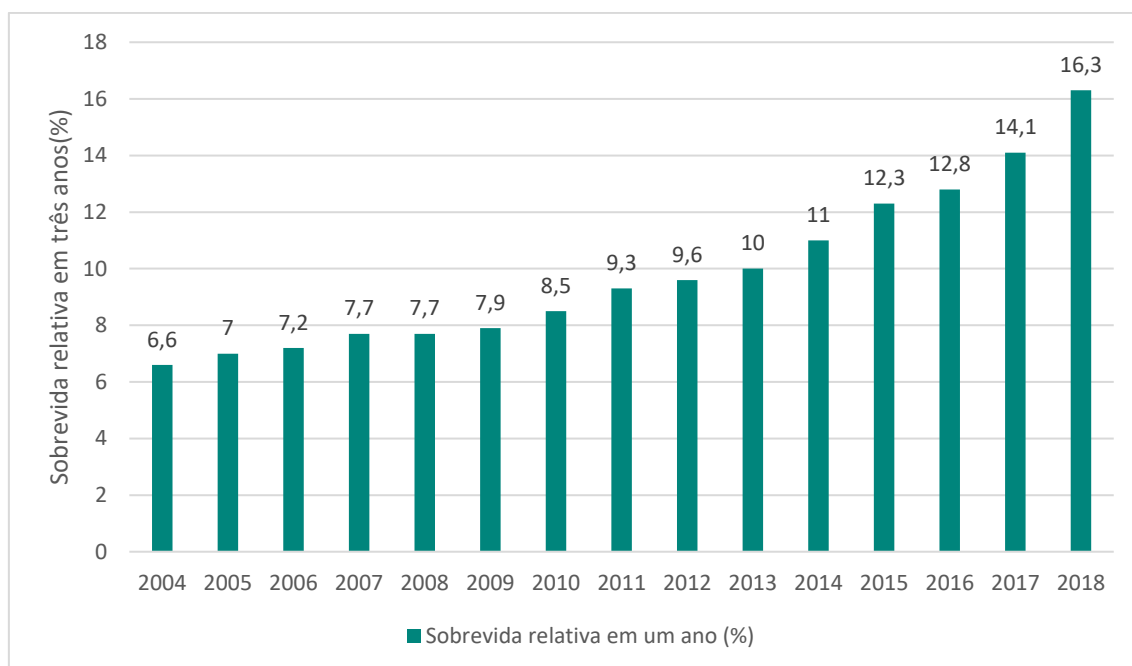
A investigação de alvos moleculares para o tratamento direcionado, como ALK, EGFR e PD-L1, é realizada através da técnica imuno-histoquímica, coberta pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através do procedimento 02.03.02.004-09 (imuno-histoquímica de neoplasias malignas – por marcador) (29).

2.5. Prognóstico

O CPCNP metastático é uma doença que historicamente apresenta prognóstico ruim. A doença é agressiva, e até recentemente a maioria dos pacientes evoluía para óbito em menos de um ano do diagnóstico [23]. No entanto a possibilidade de personalizar o tratamento conforme a expressão de mutações tumorais vem trazendo inovações significativas no tratamento do CPCNP avançado, demonstrando uma melhora no prognóstico dessa população (30,31).

Dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) sobre desfechos em pacientes com câncer de pulmão nos Estados Unidos da América apontam um aumento na sobrevida relativa em três anos de 6,6% em 2004 para 16,3% em 2018, período em qual se observou avanços significativos no tratamento da doença (Figura 3) (31). Nessa avaliação o grupo de pacientes é heterogêneo, portanto, não se pode individualizar benefícios por subtipos tumorais específicos.

Figura 3. Sobrevida relativa em três anos em pacientes com câncer de pulmão com disseminação distante ao diagnóstico nos Estados Unidos.

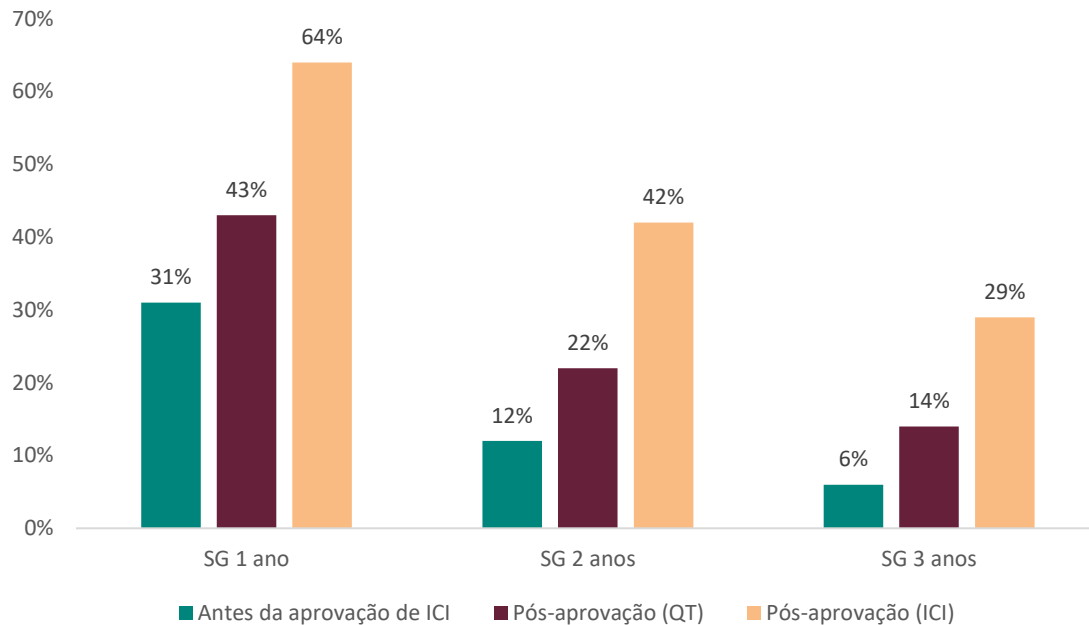


Fonte: Adaptado de *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) (32). SG: sobrevida global.

No mesmo sentido, um estudo dinamarquês, com a participação de 6.890 pacientes com CPCNP sem mutação ALK ou EGFR, permitiu avaliar as diferenças de prognóstico antes e a após a introdução de inibidores do checkpoint imunológico (ICI) (30). Nesse estudo, verificou-se que o ganho de SG no grupo pós-aprovação de ICI foi consistentemente maior do que o grupo antes da aprovação de ICI ao longo do tempo. Verifica-se que, a taxa de SG de três anos aumentou

para 29% em pacientes que fizeram uso de ICI, e 14% em pacientes que utilizaram quimioterapia (Figura 4).

Figura 4. Dados do Registro de Câncer de Pulmão da Dinamarca sobre a SG antes e após a incorporação de ICI para pacientes com CPCNP sem mutações EGFR e ALK.

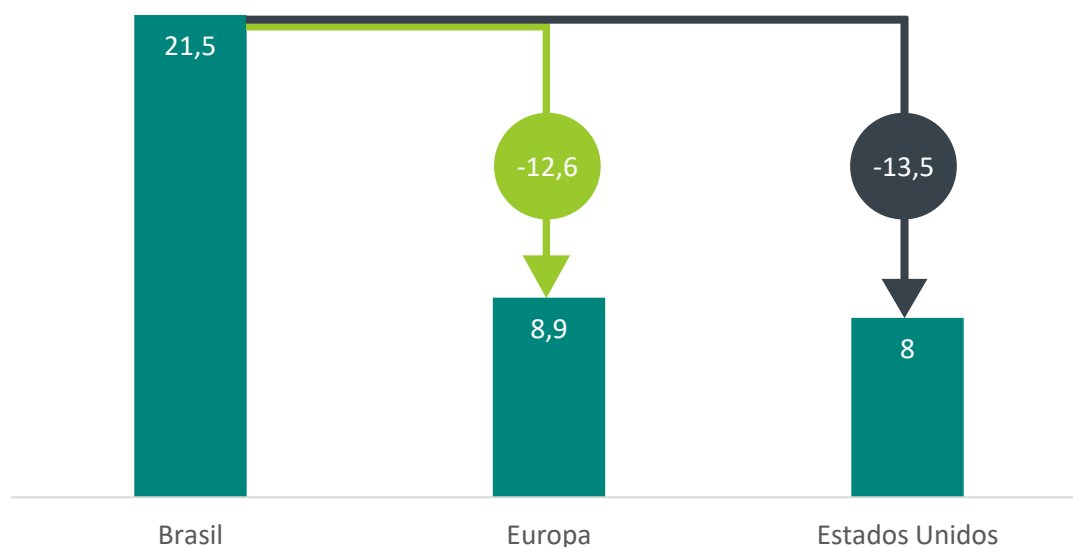


Fonte: Adaptado de Mouritzen et al., 2021 (30). SG: sobrevida global; ICI: inibidores do *checkpoint* imunológico; QT: quimioterapia.

2.6. Impacto da doença

No Brasil, o CPCNP é responsável por cerca de 21,7 anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), dos quais 21,5 são por mortes prematuras e 0,2 por incapacidade. Esse perfil é semelhante à América Latina, porém é significativamente mais grave do que observado em países desenvolvidos, como nos Estados Unidos e em países da Europa (Figura 5) (2).

Figura 5. Anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) no câncer de pulmão.



Fonte: Adaptado de Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (2).

2.6.1. Impacto dos sintomas na qualidade de vida (QV)

Tosse, dor torácica e dispneia são os sintomas mais comuns relatados por pacientes com CPCNP, estando intrinsecamente relacionados ao impacto do CPCNP na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (33). Além desses sintomas, pacientes com doença metastática também apresentam frequentemente anorexia, fadiga, perda de peso e dor no local das metástases.

Em pacientes com CPCNP avançado, fatores impactando a QVRS incluem:

Presença de metástases cerebrais. Em um estudo prospectivo com 145 pacientes estágio IIIB-IV, observou-se que a deterioração na QVRS foi significativamente maior em pacientes com metástases cerebrais, acima do limiar considerado clinicamente relevante (34).

Progressão da doença. Em pacientes com CPCNP em estágio avançado, a progressão da doença teve um impacto significativo em desfechos reportados pelos pacientes. Os maiores efeitos observados foram em alterações na boca, constipação e dispneia (34).

2.6.2. Impacto econômico da doença

Devido à sua alta incidência e gravidade, o câncer de pulmão representa um dos maiores custos entre as neoplasias, impactando significativamente a economia global. Nos Estados Unidos, o

câncer de pulmão ocupa a terceira posição entre as neoplasias com maior custo (35), enquanto no Brasil, é o principal responsável pela perda de produtividade, dentre todos os tipos de câncer (36). Esses dados reforçam a necessidade da adoção de inovações terapêuticas para reduzir o impacto da doença na sociedade brasileira.

De fato, dado de estudo econômico conduzido no Brasil, que avaliou custos referentes a um tratamento completo, considerando duas linhas de tratamentos subsequentes com quimioterapia citotóxica e o tempo de sobrevida livre de progressão dos respectivos estudos pivotais, identificou uma média de valor reembolsado no SUS para o tratamento do câncer de pulmão avançado de R\$ 8.000,00 por paciente, independentemente do subtipo e, especificamente para pacientes com CPCNP, esse custo de tratamento foi de R\$ 6.600,00 por paciente. De acordo com o mesmo estudo, no sistema de saúde privado, o tratamento de um paciente com esse tipo de câncer foi estimado em R\$ 729.454 considerando o melhor tratamento disponível (36).

O contraste entre os dois sistemas mostra uma diferença nos custos de 9.118%. Tais achados, indicam uma discrepância importante entre os sistemas e que pode se refletir em uma barreira importante ao acesso, o que compromete a sobrevida dos usuários do SUS. (36)

2.7. Padrão atual de tratamento da doença

A estratégia de tratamento do CPCNP deve levar em consideração diversos fatores, incluindo histologia, diagnóstico de alvos moleculares, idade, *status* de performance (SP) (segundo a *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) (37), comorbidades e preferências do paciente. As decisões de tratamento devem ser discutidas em uma equipe multidisciplinar que possa avaliar e modificar os planos de manejo, incluindo recomendações de investigações adicionais e mudanças na modalidade de tratamento. A terapia sistêmica deve ser oferecida a todos os pacientes com CPCNP em estágio IV com um SP entre 0 e 2 (38).

2.7.1. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

De acordo com a DDT, publicada em 2014 pelo Ministério da Saúde, as opções de tratamento para o câncer de pulmão em estágio avançado incluem quimioterapia e radioterapia torácica com ou sem quimioterapia (20). Além disso, podem ser indicados outros tipos de radioterapia, ou ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada.

Com relação à escolha do medicamento quimioterápico, o documento descreve que diversos esquemas podem ser utilizados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposide, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento (20).

É importante salientar que o documento foi publicado em 2014. Assim, as recomendações não contemplam inovações importantes, como inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI), medicamentos imuno-oncológicos que transformaram o prognóstico de pacientes com câncer de pulmão avançado, conforme discutido neste documento.

O fato de as recomendações não contemplarem estas inovações importantes pode explicar o prognóstico ruim de pacientes em tratamento de CPCNP avançado no SUS (39), conforme discutido na seção 2.5 e na Figura 5.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: KEYTRUDA® (PEMBROLIZUMABE)

3.1. Ficha técnica da tecnologia

| Característica | Descrição |
|---|--|
| Tipo | Medicamento |
| Tecnologia | Pembrolizumabe |
| Nome comercial | KEYTRUDA® |
| Apresentação | Solução injetável de 100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL) |
| Detentor do registro | Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA (MSD). CNPJ 03.560.974/0001-18 |
| Fabricante | MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow) Carlow, Irlanda |
| Indicação aprovada na Anvisa | Em monoterapia para o tratamento de pacientes com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com PPT ≥ 1%, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam: <ul style="list-style-type: none">• Em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou• Metastático (estágio IV) |
| Indicação proposta | Pacientes com 18 anos ou mais com CPCNP estágio IV não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT ≥ 50%, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK (consiste em uma população avaliada no estudo pivotal KN-024) |
| Posologia e forma de administração | Em monoterapia: 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas; tratamento até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. |
| Patente e aprovação regulatória | Depósito: 13 junho 2008 - BR 122017025062-0 Expiração da patente: 13 de junho de 2028. O registro do pembrolizumabe (Keytruda) na ANVISA é o 1017102090017. |
| Contraindicações | Pacientes com hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos. |
| Riscos associados | Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam KEYTRUDA®. Em ensaios clínicos, a maioria das reações adversas imunomediadas foi reversível e controlada com interrupção de KEYTRUDA®, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. |

3.2. Indicação

No presente dossiê, a indicação sugerida e defendida para uma população já contemplada na indicação em bula, condizente aos critérios de inclusão do estudo pivotal KEYNOTE-024 (40) é:

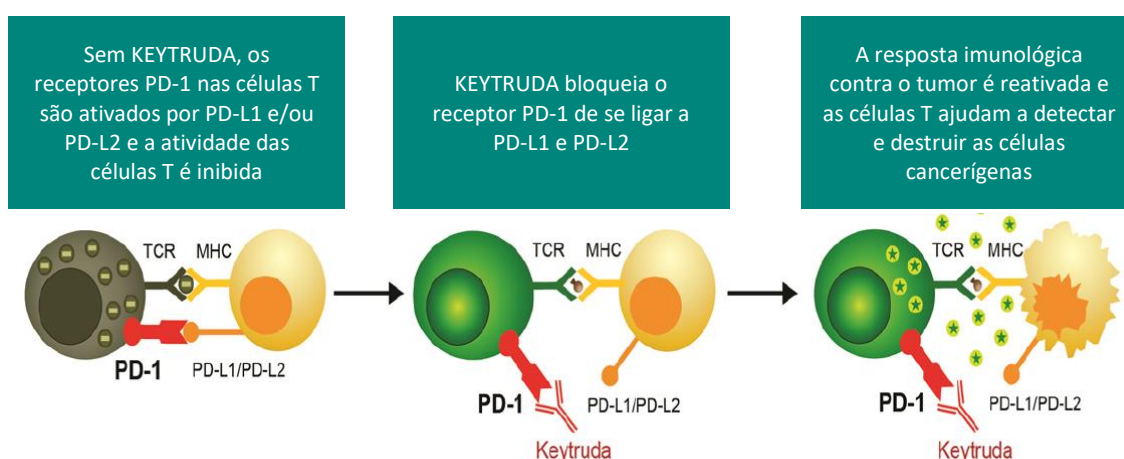
Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1

Pacientes com 18 anos ou mais não tratados anteriormente cujos tumores expressam **PD-L1** com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 50\%$ e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK

3.3. Mecanismo de ação

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor de morte celular programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2. O receptor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controle das respostas imunes das células T. O pembrolizumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 a PD-L1 e PD-L2, que são expressas em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral (Figura 6) (41).

Figura 6. Mecanismo de ação de KEYTRUDA® (pembrolizumabe).



PD-1: receptor de morte celular programada 1; PD-L1/PD-L2: proteínas ligantes de morte celular programada-1 e 2; TCR: receptor da célula T; MHC: complexo principal de histocompatibilidade.

A natureza inovadora do pembrolizumabe foi reconhecida pelo FDA, agência regulatória dos Estados Unidos, que concedeu a designação de terapia inovadora ao pembrolizumabe como monoterapia para o tratamento de pacientes com CPCNP avançado (metastático) cuja doença progrediu após outros tratamentos (42,43). Esta designação destina-se a acelerar o desenvolvimento e a revisão de um medicamento planejado para uso, isoladamente ou em combinação, para tratar uma doença ou condição grave ou com risco de vida, quando evidências clínicas preliminares indicam que o medicamento pode demonstrar melhora substancial em relação às terapias existentes em um ou mais desfechos clinicamente significativos.

A natureza inovadora do pembrolizumabe também foi reconhecida ao receber a designação de Medicamentos Inovadores Promissores (Programa de Acesso Antecipado a Medicamentos) em novembro de 2015 no Reino Unido (44).

O PD-1 é um receptor de *checkpoint* imunológico que limita a atividade dos linfócitos T nos tecidos periféricos. A via PD-1 é um ponto de verificação de controle imunológico que pode ser ativado por células tumorais para inibir a vigilância imunológica de células T ativas. Pembrolizumabe é um anticorpo de alta afinidade contra PD-1, que exerce bloqueio de ligante duplo da via PD-1, incluindo PD-L1 e PD-L2, em células apresentadoras de antígeno ou tumorais. Ao inibir a ligação do receptor PD-1 a seus ligantes, o pembrolizumabe reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e reativa a imunidade antitumoral (41).

3.4. Status de regulamentação

Em 19 de junho de 2017, sob o número de registro 101710209, KEYTRUDA® (pembrolizumabe) foi aprovado para o tratamento de pacientes com CPCNP incluindo a indicação pleiteada no presente dossiê (45).

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Revisão sistemática da literatura

Uma revisão sistemática de literatura foi conduzida seguindo as Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados (46), com o objetivo de investigar a segurança e eficácia de KEYTRUDA® (pembrolizumabe) em monoterapia para tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP em estágio IV com 18 anos ou mais não tratados previamente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT \geq 50% e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK. A revisão sistemática utilizou o acrônimo PICOT para orientar a inclusão de artigos, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências científicas sobre segurança e efetividade.

| PICOT | Descrição |
|-------------------------------|---|
| População | Pacientes adultos (\geq 18 anos) com CPCNP metastático não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT \geq 50% e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK |
| Intervenção | Pembrolizumabe em monoterapia |
| Comparador | Quimioterapia à base de platina |
| Desfechos (do inglês outcome) | Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Taxa de resposta objetiva Duração da resposta Segurança Qualidade de vida |
| Tipo de estudo | Ensaios clínicos randomizados Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados |

CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; PD-L1: ligante de morte programada-1; PPT: pontuação de proporção do tumor; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ALK: quinase do linfoma anaplásico.

Pergunta da pesquisa: KEYTRUDA® (pembrolizumabe) em monoterapia é seguro e eficaz como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP em estágio IV com PPT \geq 50% que não possuam mutação de EGFR sensibilizante ou translocação ALK?

4.1.1. Metodologia

4.1.1.1. Estratégia de busca

Uma pesquisa foi conduzida incluindo artigos científicos publicados até novembro de 2024 nas bases de dados Pubmed, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca adicionais incluíram Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por pesquisas manuais nas referências dos artigos triados na revisão sistemática.

4.1.1.2. Critérios de inclusão

- Estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática;
- População de pacientes adultos com CPCNP metastático (estágio IV);
- Ausência de tratamento prévio para doença metastática;
- PPT \geq 50%;
- Ausência de mutação EGFR sensibilizante ou mutação ALK;
- Tratamento com pembrolizumabe em monoterapia comparado a quimioterapia.

4.1.1.3. Critérios de exclusão

- Registros de ensaios controlados em andamento;
- Estudos com outras intervenções;
- Ensaios clínicos sem grupo comparador ou não randomizados;
- Artigos publicados na forma de resumos, sem publicação na íntegra;
- Análise de subgrupos.

4.1.1.4. Processo de inclusão e exclusão de artigos e extração de dados

Após identificação dos estudos nas bases de dados, a triagem dos títulos e resumos dos artigos foi executada por dois revisores em paralelo utilizando o aplicativo Rayyan (47). Cada artigo considerado elegível por pelo menos um revisor foi lido na íntegra por ambos os revisores para confirmar sua inclusão no estudo.

4.1.1.5. Avaliação do risco de viés

Para avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) (48). Estudos com múltiplas publicações tiveram como referência a publicação do primeiro artigo com resultados. No caso de incerteza sobre a metodologia utilizada, buscou-se por descrições em publicações mais recentes.

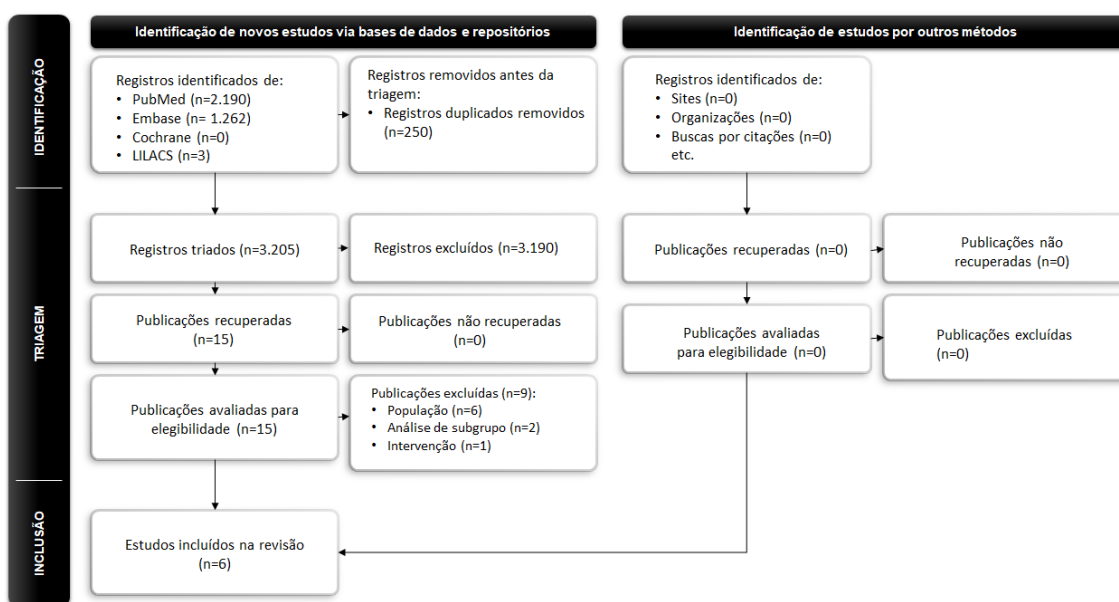
4.1.1.6. Qualidade de evidência

A metodologia GRADE (*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) foi aplicada para avaliar a qualidade da evidência dos achados, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (49).

4.1.2. Resultados

Após a execução da busca nas bases de dados, 3.455 registros foram identificados e agrupados. Após a realização da triagem dos artigos por dois revisores, foram selecionados 15 artigos para leitura completa (Figura 7).

Figura 7. Fluxograma PRISMA descrevendo a seleção de estudos para a revisão sistemática.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; ECR: ensaio clínico randomizado; ICI: inibidores do *checkpoint* imunológico; PD-L1: ligante de morte programada-1; PPT: pontuação de proporção do tumor; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ALK: quinase do linfoma anaplásico.

Por meio da leitura completa, foi possível identificar que seis publicações preencheram todos os critérios para serem incluídos na revisão (Tabela 3). Quatro relatos consistem na descrição dos resultados de um ECR (KEYNOTE-024), enquanto as duas publicações restantes reportaram dados de revisões sistemáticas com meta-análise.

Os estudos que foram avaliados na íntegra e posteriormente excluídos, bem como os motivos para a exclusão, estão detalhados no Anexo 2.

Tabela 3. Estudos incluídos na revisão sistemática.

| Identificação | Periódico | Tipo de estudo | Referência |
|----------------|--|----------------|------------|
| 1. Brahmer2017 | <i>The Lancet Oncology</i> | ECR | (50) |
| 2. Reck2016 | <i>New England Journal of Medicine</i> | ECR | (40) |
| 3. Reck2019 | <i>Journal of clinical oncology</i> | ECR | (51) |
| 4. Reck2021 | <i>Journal of clinical oncology</i> | ECR | (52) |
| 5. Chen2023 | <i>BMC Cancer</i> | RS | (53) |
| 6. Chen2024 | <i>Frontiers in Oncology</i> | RS | (54) |

ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática.

4.1.3. Descrição dos estudos identificados na revisão sistemática:

4.1.3.1. Estudo KEYNOTE-024 (40,50–52).

Metodologia

O Keynote-024 é um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III, aberto (*open-label*), internacional, que avalia a eficácia do pembrolizumabe em monoterapia em comparação à quimioterapia citotóxica como primeira linha de tratamento para pacientes com CPCNP em estágio IV (metastático).

Para serem elegíveis, os pacientes deveriam ter idade igual ou superior a 18 anos, apresentar CPCNP em estágio IV, confirmado histologicamente ou citologicamente, sem mutações sensibilizantes no EGFR ou translocações ALK. Além disso, não deveriam ter recebido terapia sistêmica prévia para a doença metastática, ter um escore de 0 ou 1 na escala de desempenho ECOG, possuir pelo menos uma lesão mensurável pelos critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versão 1.1 (55), ter expectativa de vida de pelo menos 3 meses e apresentar um escore de proporção tumoral PD-L1 de 50% ou mais. Critérios de inelegibilidade foram o uso de corticosteroides sistêmicos (exceto para terapia de reposição em condições como insuficiência adrenal ou pituitária), outras terapias imunossupressoras, presença de metástases cerebrais não tratadas, doença autoimune ativa tratada sistemicamente nos últimos

2 anos, doença pulmonar intersticial ativa ou histórico de pneumonite tratada com corticosteroides.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1, sendo alocados para receber pembrolizumabe em monoterapia (administrado por via intravenosa na dose de 200 mg a cada ciclo de 3 semanas) por até 35 ciclos (2 anos) ou um dos cinco regimes de quimioterapia à base de platina escolhidos pelo investigador, por 4 a 6 ciclos. A randomização foi estratificada por escore de desempenho ECOG (0 vs. 1), tipo histológico do tumor (escamoso vs. não escamoso) e região de inscrição (Ásia Oriental vs. não-Ásia Oriental).

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida como o tempo desde a randomização até a progressão da doença ou morte por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO) e segurança. A duração da resposta (DR) foi um desfecho exploratório. A avaliação dos desfechos foi conduzida por meio de revisão radiológica central independente e cega, enquanto a supervisão do ensaio foi realizada por um comitê externo de monitoramento de dados e segurança.

Os desfechos relacionados à QV no estudo Keynote-024 foram descritos no artigo publicado por Brahmer et al., 2017 (50). Foram aplicados os instrumentos *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Items* (QLQ-C30) e *Lung Cancer 13 Items* (QLQ-LC13). Além disso, foi aplicada a *European Quality of Life 5 Dimensions-3 Level* (EQ-5D-3L), que inclui um sistema descritivo que compreende cinco dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor ou desconforto e ansiedade ou depressão) e uma escala visual analógica.

Os dois desfechos-chave de QV foram a mudança da pontuação da QLQ-C30 do basal comparado com a semana 15 e o tempo até a deterioração do desfecho composto por tosse, dor no peito e dispneia no QLQ-LC13 (definido como o tempo até o primeiro aparecimento de uma diminuição de 10 pontos ou mais em relação à linha de base na tosse, dor no peito ou dispneia, confirmado por uma segunda diminuição de 10 pontos ou mais em relação à linha de base em qualquer um desses três sintomas adjacentes). Análises adicionais incluíram a proporção de pacientes com melhora na pontuação do escore de QV, funcionalidade e sintomas (mudanças de 10 pontos ou mais foram consideradas clinicamente relevantes), comparando a semana 15 com o basal.

Resultados: efetividade

Ao todo, 1.934 pacientes foram avaliados em 142 centros em 16 países diferentes, dos quais 1.653 possuíam amostras tumorais com PD-L1 avaliado, e 500 (30,2%) possuíam PD-L1 \geq 50%. Entre setembro de 2014 e outubro de 2015, um total de 305 pacientes atenderam aos critérios

de inclusão e exclusão, sendo 154 randomizados para tratamento com pembrolizumabe e 151 para tratamento com quimioterapia. No grupo em uso de pembrolizumabe, todos os pacientes receberam o tratamento, enquanto entre os pacientes em uso de quimioterapia, 1 paciente removeu o consentimento antes de receber o tratamento planejado. Entre os pacientes tratados com quimioterapia, o regime de tratamento mais comum foi carboplatina + pemetrexede (67 pacientes). As características demográficas e clínicas foram bem balanceadas entre os grupos, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4. Características dos pacientes incluídos no estudo Keynote-024 (40).

| Característica | Pembrolizumabe (N = 154) | Quimioterapia (N = 151) |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Idade – mediana (anos) | 64,5 | 66,0 |
| Sexo masculino – n (%) | 92 (59,7) | 95 (62,9) |
| Região de recrutamento | | |
| Leste asiático | 21 (13,6) | 19 (12,6) |
| Outras | 133 (86,4) | 132 (87,4) |
| Status de performance ECOG – n (%) | | |
| 0 | 54 (35,1) | 53 (35,1) |
| 1 | 99 (64,3) | 98 (64,9) |
| Tabagismo – n (%) | | |
| Tabagista | 34 (22,1%) | 31 (20,5%) |
| Ex-tabagista | 115 (74,7%) | 101 (66,9%) |
| Nunca foi tabagista | 5 (3,2%) | 19 (12,6%) |
| Histologia – n (%) | | |
| Escamoso | 29 (18,8%) | 27 (17,9%) |
| Não-escamoso | 125 (81,2%) | 124 (82,1%) |
| Metástases cerebrais – n (%) | 18 (11,7%) | 10 (6,6%) |
| Terapia neoadjuvante prévia – n (%) | 3 (1,9%) | 1 (0,7%) |
| Terapia sistêmica prévia – n (%) | 6 (3,9%) | 3 (2,0%) |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Adaptado de Reck et al., 2016 (40).

Os resultados das análises interinas do estudo Keynote-024 estão apresentados na Tabela 5. Pode-se observar que desde a primeira publicação, pembrolizumabe já apresentou diferença estatisticamente significativa em sobrevida global em relação à quimioterapia. Ademais, na análise atualizada em julho de 2017, após demonstrado benefício consistente com pembrolizumabe, pacientes que estavam antes recebendo quimioterapia passaram a receber pembrolizumabe (cross-over). Em todos os períodos de avaliação a terapia com pembrolizumabe apresentou resultados clínicos e estatisticamente significantes para SLP e SG (Tabela 5).

Tabela 5. Resumo dos resultados do estudo Keynote-024

| | | Análise primária Data de corte: 09- maio-2016 | Análise atualizada Data de corte: 10- julho-2017 | Análise de SG de 5 anos Data de corte: 01- junho-2020 |
|--|--|--|--|--|
| Acompanhamento mediano (meses) | | 11,2 | 25,2 | 59,9 |
| Eficácia (pembrolizumabe vs quimioterapia) | Sobrevida Global (mediana, meses) | NR vs NR (HR=0,60 [95% CI, 0,41-0,89];P=0,005) | 30,0 vs 14,2 (HR=0,63 [95% CI, 0,47-0,86]; P=0,002) vs 88,7 quimioterapias (crossover ajustado) (HR=0,49 [95% CI, 0,34-0,69]) | 26,3 vs 13,4 (HR=0,62 [95% CI, 0,48-0,81]) |
| | Taxa de sobrevida | 6 meses SG: 80,2% vs 72,4% | 12 meses SG: 70,3% vs 54,8% 24 meses SG: 51,5% vs 34,5% | 36 meses SG: 43,7% vs 24,7% 48 meses SG: 35,8% vs 19,8% 60 meses SG: 31,9% vs 16,3% |
| | SLP (mediana, meses) | 10,3 vs 6,0 (HR=0,50 [95% CI, 0,37-0,68]; P<0,001) | - | 7,7 vs 5,5 (HR=0,50 [95% CO, 0,39-0,65]) |
| | SLP-2 (mediana, meses) | - | - | 24,1 vs 8,5 (HR=0,51 [95% CI, 0,39-0,67]) |
| | Taxa de Resposta | 44,8% vs 27,8% | - | 46,1% vs 31,1% |
| | Duração de resposta (mediana, meses) | NR vs 6,3 | - | 29,1 vs 6,3 |

SG – Sobrevida global; SLP – Sobrevida Livre de Progressão; NR – Não reportado; HR – Hazard Ratio

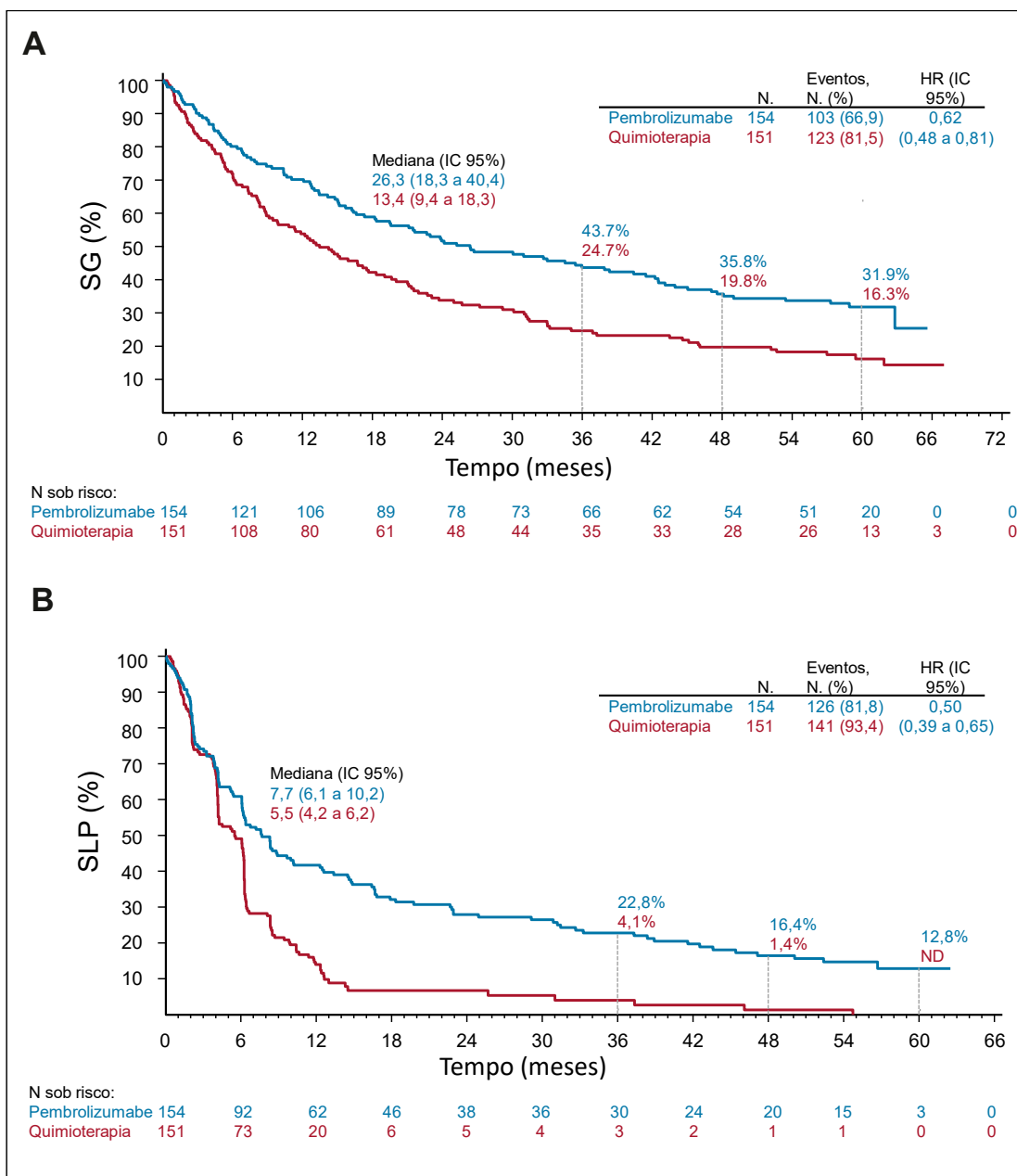
Aos 5 anos de seguimento (52), a mediana de tempo de seguimento foi 59,9 meses (entre 55,1 e 68,4), e já não havia mais nenhum paciente recebendo o tratamento inicial. A duração mediana do tratamento foi 7,9 meses no grupo recebendo pembrolizumabe e 3,5 meses no grupo recebendo quimioterapia. No grupo recebendo inicialmente quimioterapia, 99 pacientes receberam terapia anti-PD-1 ou anti-PD-L1 subsequente, representando uma taxa de *crossover* de 66,0%. No grupo utilizando pembrolizumabe, 52,9% receberam terapias antineoplásicas adicionais.

Na análise por intenção de tratar, aos 5 anos de seguimento 103 pacientes (66,9%) no grupo utilizando pembrolizumabe haviam falecido, comparado a 123 pacientes (81,5%) no grupo que utilizou quimioterapia. A redução no risco de morte foi de 38% (*hazard ratio* [HR], 0,62; IC 95%,

0,48 a 0,81; Figura 8A), sendo a mediana de SG para pacientes que receberam pembrolizumabe de 26,3 meses (intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 18,3 a 40,4 meses) e 13,4 meses (IC 95%, 9,4 a 18,3 meses) para pacientes que receberam quimioterapia. As estimativas de Kaplan-Meier (KM) de SG em 5 anos foram de 31,9% (IC 95%, 24,5 a 39,5) no grupo que recebeu pembrolizumabe e 16,3% (IC 95%, 10,6 a 23,0) no grupo que recebeu quimioterapia.

Na data de corte de análise de 5 anos, 126 pacientes (81,8%) com pembrolizumabe e 141 pacientes (93,4%) com quimioterapia haviam progredido ou morrido. A mediana da SLP com pembrolizumabe foi de 7,7 meses (IC 95%, 6,1 a 10,2 meses), em comparação com 5,5 meses (IC 95%, 4,2 a 6,2 meses) para pacientes que utilizaram quimioterapia (HR, 0,50; IC 95%, 0,39 a 0,65; Figura 8B). As estimativas de Kaplan-Meier da SLP em 3 e 5 anos foram de 22,8% (IC 95%, 16,3 a 29,9) e 12,8% (IC 95%, 7,4 a 19,8), respectivamente, com pembrolizumabe e de 4,1% (IC 95%, 1,3 a 9,4) e não atingido (nenhum paciente avaliável) com quimioterapia.

Figura 8. SG e SLP com pembrolizumabe e quimioterapia no Keynote-024.



SG: Sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; ND: não disponível. Adaptado de Reck et al., 2021 (52).

A TRO foi de 46,1% (IC 95% 38,1 a 54,3) entre os pacientes com pembrolizumabe, em comparação com 31,1% (IC 95% 23,8 a 39,2) com quimioterapia (Tabela 6). Sete pacientes (4,5%) com pembrolizumabe obtiveram resposta completa (RC), enquanto nenhum paciente com quimioterapia alcançou RC. A mediana da DR foi de 29,1 meses (intervalo de 2,2 a 60,81 meses) com pembrolizumabe e 6,3 meses (intervalo de 3,1 a 52,4 meses) com quimioterapia.

Tabela 6. Resposta objetiva na população por intenção de tratar.

| Resposta | Pembrolizumabe (n=154) | Quimioterapia (n=151) |
|-------------|------------------------|-----------------------|
| TRO – n (%) | 71 (46,1) | 47 (31,1) |
| IC 95% | 38,1 a 53,3 | 23,8 a 39,2 |

| | | |
|---|--------------------|------------------|
| Melhor resposta objetiva – n (%) | | |
| RC | 7 (4,5) | 0 |
| RP | 64 (41,6) | 47 (31,1) |
| DE | 37 (24,0) | 60 (39,7) |
| PD | 35 (22,7) | 25 (16,6) |
| Não avaliável | 0 | 1 (0,7) |
| Sem avaliação | 11 (7,1) | 18 (11,9) |
| Tempo até resposta – mediana (intervalo), meses | 2,1 (1,4 a 14,6) | 2,1 (1,1 a 12,2) |
| DR – mediana (intervalo), meses | 29,1 (2,2 a 60,8+) | 6,3 (3,1 a 52,4) |

TRO: taxa de resposta objetiva; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; DE: doença estável; PD: progressão da doença; DR: duração da resposta.

Entre os pacientes inicialmente designados para receber pembrolizumabe, 39 de 151 (25,8%) completaram 35 ciclos (cerca de 2 anos) de tratamento. Entre esses pacientes, com características basais semelhantes à população total do estudo, 82,1% apresentaram resposta, de acordo com o critério RECIST v1.1 pela avaliação do investigador. Na data de corte dos dados, 32 dos 39 pacientes estavam vivos (81,4%, IC 95% 64,7% a 90,7%). Dos 39 pacientes, 18 (46,2%) estavam vivos sem progressão da doença ou terapia subsequente para CPCNP.

Resultados: segurança

A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento (EART) foi de 76,6% entre pacientes que receberam pembrolizumabe, sendo EAs de grau 3 a 5 em 31,2%. Entre os pacientes que receberam quimioterapia a incidência de EART foi de 90,0%, sendo EAs de graus 3 a 5 em 53,3%. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento ocorreram em 22,7% e 20,7% dos pacientes nos grupos tratados com pembrolizumabe e quimioterapia, respectivamente. Houve dois óbitos relacionados ao tratamento no grupo que recebeu pembrolizumabe e três no grupo que recebeu quimioterapia.

Eventos adversos imunomediados ou relacionados à infusão ocorreram em 34,4% dos pacientes que receberam pembrolizumabe (grau 3-5, 13,6%) e em 5,3% daqueles que receberam quimioterapia (grau 3-5, 0,7%). Um resumo dos eventos adversos encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7. EAs em pacientes utilizando pembrolizumabe ou quimioterapia

| EAs – n (%) | Pembrolizumabe (n=154) | Quimioterapia (n=150) |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|
| EART | | |
| Qualquer grau | 118 (76,6) | 135 (90,0) |
| Graus 3-5 | 48 (31,2) | 80 (53,3) |
| Graves | 35 (22,7) | 31 (20,7) |
| Levando à descontinuação | 21 (13,6) | 16 (10,7) |
| Levando ao óbito | 2 (1,3) | 3 (2,0) |

| EAs – n (%) | Pembrolizumabe (n=154) | | Quimioterapia (n=150) | |
|--|-------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|
| EART ocorrendo em 10% ou mais dos pacientes | Qualquer grau | Grau 3 ou 4 | Qualquer grau | Grau 3 ou 4 |
| Náuseas | 15 (9,7) | 0 | 65 (43,3) | 3 (2,0) |
| Anemia | 8 (5,2) | 2 (1,3) | 66 (44,0) | 29 (19,3) |
| Fadiga | 22 (14,3) | 3 (1,9) | 43 (28,7) | 5 (3,3) |
| Redução de apetite | 15 (9,7) | 0 | 39 (26,0) | 4 (2,7) |
| Diarreia | 25 (16,2) | 6 (3,9) | 21 (14,0) | 2 (1,3) |
| Neutropenia | 1 (0,6) | 0 | 33 (22,0) | 20 (13,3) |
| Vômitos | 4 (2,6) | 1 (0,6) | 30 (20,0) | 1 (0,7) |
| Pirexia | 18 (11,7) | 0 | 9 (6,0) | 0 |
| Prurido | 20 (13,0) | 0 | 4 (2,7) | 0 |
| Constipação | 6 (3,9) | 0 | 17 (11,3) | 0 |
| Redução de neutrófilos | 1 (0,6) | 0 | 21 (14,0) | 7 (4,7) |
| Estomatite | 4 (2,6) | 0 | 18 (12,0) | 2 (1,3) |
| Aumento de creatinina | 5 (3,2) | 1 (0,6) | 16 (10,7) | 1 (0,7) |
| Rash | 17 (11,0) | 3 (1,9) | 3 (2,0) | 0 |
| Redução de plaquetas | 0 | 0 | 18 (12,0) | 10 (6,7) |
| Redução de leucócitos | 1 (0,6) | 0 | 17 (11,3) | 4 (2,7) |
| Trombocitopenia | 0 | 0 | 16 (10,7) | 8 (5,3) |
| EAs com possível etiologia imune ocorrendo em > 0% dos pacientes | Qualquer grau | Graus 3 a 5 | Qualquer grau | Graus 3 a 5 |
| Qualquer | 53 (34,4) | 21 (13,6) | 8 (5,3) | 1 (0,7) |
| Colite | 6 (3,9) | 3 (1,9) | 0 | 0 |
| Hepatite | 2 (1,3) | 2 (1,3) | 0 | 0 |
| Hipertireoidismo | 11 (7,1) | 0 | 2 (1,3) | 0 |
| Hipofisite | 1 (0,6) | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Hipotireoidismo | 16 (10,4) | 0 | 3 (2,0) | 0 |
| Reações à infusão | 8 (5,2) | 1 (0,6) | 2 (1,3) | 0 |
| Miosite | 3 (1,9) | 0 | 0 | 0 |
| Nefrite | 1 (0,6) | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Pancreatite | 1 (0,6) | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Toxicidade cutânea severa | 6 (3,9) | 6 (3,9) | 0 | 0 |
| Tireoidite | 4 (2,6) | 0 | 0 | 0 |
| Diabetes mellitus tipo 1 | 1 (0,6) | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Uveíte | 1 (0,6) | 1 (0,6) | 0 | 0 |

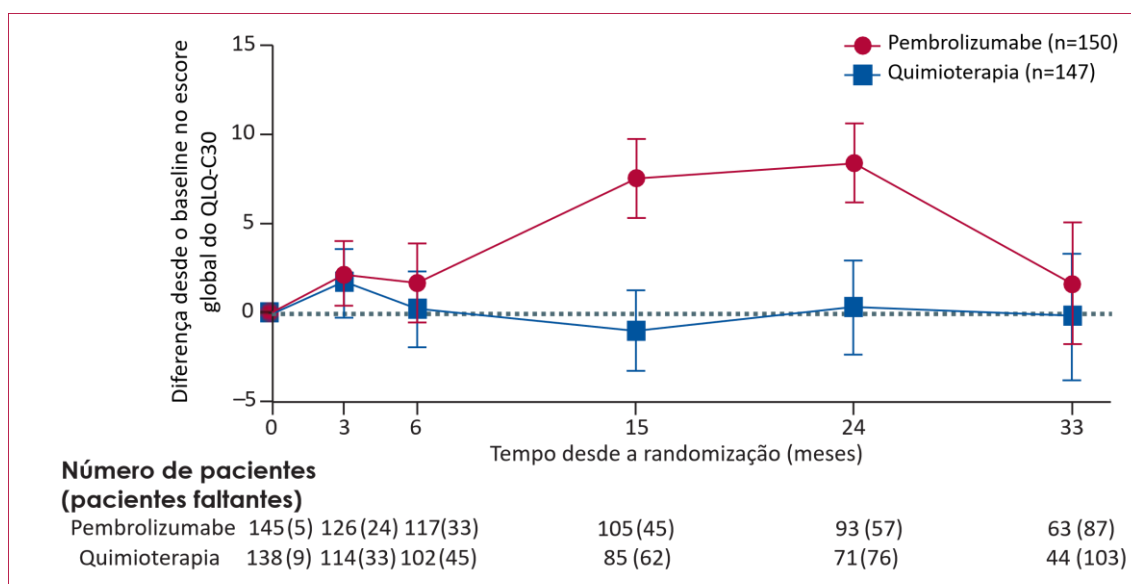
EA: evento adverso; EART: evento adverso relacionado ao tratamento.

Resultados: qualidade de vida (QV) (50)

O conjunto de pacientes para análise de QV consistiu em 299 pacientes, pois 3 pacientes em cada grupo não completaram nenhum instrumento de QV. Embora as escalas de base tenham sido preenchidas por 94,1% dos pacientes, no seguimento de 15 semanas as escalas não estavam disponíveis em 42 (28%) dos pacientes tratados com pembrolizumabe e 56 (38%) dos pacientes tratados com quimioterapia.

O escore médio de base da QLQ-C30 foi semelhante entre os grupos. Na 15ª semana, foi observada uma melhoria no escore de 6,9 pontos (IC 95% 3,3 a 10,6) no grupo que recebeu pembrolizumabe e uma redução de 0,9 pontos (-4,8 a 3,0) no grupo que recebeu quimioterapia, sendo uma diferença estatisticamente significativa ($P=0,002$), como demonstrado na Figura 9.

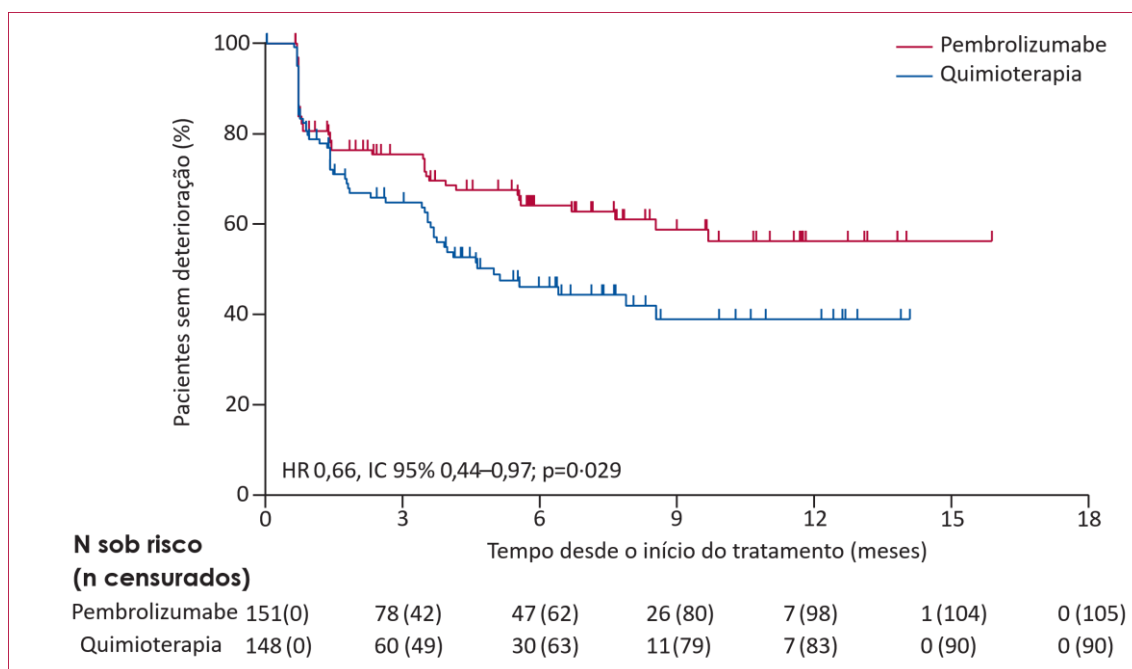
Figura 9. Diferença em relação à linha de base no escore global de QV em cada ponto de acompanhamento.



QV: qualidade de vida; QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire Core 30 Items*.

A deterioração no desfecho composto do QLQ-LC13 por tosse, dor torácica e dispneia foi observada em uma proporção menor de pacientes no grupo utilizando pembrolizumabe (31%) do que quimioterapia (39%). Além disso, o tempo até deterioração foi maior com pembrolizumabe do que com quimioterapia (mediana não alcançada vs. 5,0 meses; HR 0,66 [IC 95% 0,44 a 0,97]), indicando que os pacientes levam mais tempo até piorarem sua qualidade de vida com o uso de pembrolizumabe, conforme demonstrado na Figura 10.

Figura 10. Tempo até a deterioração do desfecho composto de tosse, dor torácica ou dispneia no QLQ-LC13.



QLQ-LC13: *Quality of Life Questionnaire Core Lung Cancer 13 items*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

4.1.3.2. Revisão sistemática de Chen *et al.*, 2023 (53).

Metodologia

Chen *et al.*, 2023 (53) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise Bayesiana com o objetivo de avaliar a eficácia de inibidores de *checkpoint* no tratamento do CPCNP não escamoso avançado em pacientes com PD-L1 \geq 50%.

Foram conduzidas buscas sistemáticas nas bases PubMed, Cochrane Library, Web of Science e Embase até outubro de 2022, sendo considerados elegíveis ECRs de fase II ou III, que avaliaram inibidores de *checkpoint* em primeira linha, conduzidos em pacientes com diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de CPCNP não escamoso em estágio IV e com disponibilidade de dados de SG ou SLP para pacientes com expressão de PD-L1 \geq 50%.

Resultados: eficácia

Foram selecionados e incluídos na meta-análise nove ECRs, dentre os quais estava o estudo KEYNOTE-024 (40), que avaliou pembrolizumabe frente a quimioterapia em primeira linha de tratamento. No geral, o risco de viés dos estudos incluídos por Chen *et al.*, 2023 foi considerado baixo.

Apenas o desfecho SLP foi avaliado para a comparação entre pembrolizumabe monoterapia e quimioterapia. Assim, o uso de pembrolizumabe reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 45% (HR, 0,55; IC 95%, 0,39 a 0,77).

4.1.3.3. Revisão sistemática de Chen *et al.*, 2024 (54).

Metodologia

Chen *et al.*, 2024 (54) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise Bayesiana com o objetivo de avaliar a eficácia de inibidores de *checkpoint* em primeira linha de tratamento do CPCNP escamoso avançado em pacientes com PD-L1 \geq 50%.

Foram conduzidas buscas sistemáticas nas bases PubMed, Cochrane Library, Web of Science e Embase até novembro de 2023, sendo considerados elegíveis ECRs que avaliaram inibidores de *checkpoint* em primeira linha, conduzidos em pacientes com diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de CPCNP não escamoso em estágio IV e com disponibilidade de dados de SG ou SLP para pacientes com expressão de PD-L1 \geq 50%.

Resultados: eficácia

Foram selecionados e incluídos na meta-análise onze ECRs, dentre os quais estava o estudo KEYNOTE-024 (51) que avaliou pembrolizumabe frente a quimioterapia em primeira linha de tratamento. No geral, o risco de viés dos estudos incluídos por Chen *et al.*, 2024 foi considerado baixo.

O uso de pembrolizumabe reduziu o risco de morte em 27% frente ao uso de quimioterapia (HR, 0,73; IC 95%, 0,38 a 1,40) e o risco de progressão da doença ou morte em 65% frente ao mesmo comparador (HR, 0,35; IC 95%, 0,17 a 0,72). Para SG, apesar da ausência de significância estatística, o resultado favoreceu numericamente a intervenção frente ao comparador.

Os resultados desse estudo devem ser avaliados com cautela, tendo suas limitações metodológicas e o grau de confiança criticamente baixo, como discutido a seguir.

4.1.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos

Os desfechos SG, SLP, TRO, duração da resposta e segurança tiveram risco de viés baixo, pois não houve incertezas sobre a presença de vieses no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, fragilidades na forma de medição do

resultado ou risco de seleção do resultado relatado (Figura 11). O desfecho QV também apresentou risco de viés baixo, porém houve preocupações relacionadas a desfechos ausentes, uma vez que uma proporção elevada de pacientes não respondeu aos questionários de QV no seguimento.

Figura 11. Avaliação de qualidade metodológica por desfecho.

| Estudo | Desfecho | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Global | |
|-------------|-------------------------------|----|----|----|----|----|--------|---|
| Keynote-024 | Sobrevida global | + | + | + | + | + | + | + Baixo risco |
| Keynote-024 | Sobrevida livre de progressão | + | + | + | + | + | + | ! Algumas preocupações |
| Keynote-024 | Taxa de resposta objetiva | + | + | + | + | + | + | - Alto risco |
| Keynote-024 | Duração da resposta | + | + | + | + | + | + | |
| Keynote-024 | Segurança | + | + | + | + | + | + | D1 Processo de randomização |
| Keynote-024 | Qualidade de vida | + | + | ! | + | + | + | D2 Desvios das intervenções pretendidas |
| | | | | | | | | D3 Dados de desfechos ausentes |
| | | | | | | | | D4 Avaliação dos desfechos |
| | | | | | | | | D5 Seleção dos resultados reportados |

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. Essa ferramenta possui 16 questões, com respostas mais simples que a versão anterior (AMSTAR) e inclui um guia de resposta e uma pontuação da confiança nos resultados baseada na fraqueza dos domínios críticos (questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze) (56).

Assim, as revisões sistemáticas com meta-análise de Chen *et al.*, 2023 e Chen *et al.*, 2024 apresentaram mais de uma falha crítica e falhas não críticas, levando a um grau de confiança criticamente baixo (53,54) Tabela 8.

Tabela 8. Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

| | | Chen <i>et al.</i> , 2023 | | Chen <i>et al.</i> , 2024 | |
|--|---------|---------------------------|---------|---------------------------|--|
| 1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO? | (x) Sim | Para Sim: | (x) Sim | Para Sim: | |
| | () Não | (x) População | () Não | (x) População | |
| | | (x) Intervenção | | (x) Intervenção | |
| | | (x) Grupo comparador | | (x) Grupo comparador | |
| | | (x) Desfecho | | (x) Desfecho | |
| | | Opcional (recomendado): | | Opcional (recomendado): | |
| | | () Tempo de seguimento | | () Tempo de seguimento | |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| <p>2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?*</p> | <p><input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não</p> | <p>Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input checked="" type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input checked="" type="checkbox"/> Estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés</p> | <p><input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não</p> | <p>Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input checked="" type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input checked="" type="checkbox"/> Estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés</p> |
| | | <p>Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input checked="" type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p> | | <p>Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input checked="" type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p> |
| <p>3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> | <p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> | <p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p> |
| <p>4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*</p> | <p><input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não</p> | <p>Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)?</p> | <p><input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não</p> | <p>Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)?</p> |

Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| 5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não | Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não | Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor |
|--|---|--|---|--|

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não | Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não | Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor |
|--|---|---|---|---|

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?* | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não | Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não | Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: |
|--|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | | (x) Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante | | () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante |
| 8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados? | () Sim () Sim parcial (x) Não | Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores () Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Descreveram população em detalhes (x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) (x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) () Descreveram o cenário do estudo () Tempo de seguimento | () Sim () Sim parcial (x) Não | Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Descreveram população em detalhes (x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) (x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) () Descreveram o cenário do estudo () Tempo de seguimento |
| 9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?* | ECR (x) Sim () Sim parcial () Não () Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizados () Sim () Sim Parcial () Não () Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados | ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: (x) Alocação não oculta, e (x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e | ECR (x) Sim () Sim parcial () Não () Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizados () Sim () Sim Parcial () Não () Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados | ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: (x) Alocação não oculta, e (x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | (x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico | | (x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico |
| | Ensaio Clínico não-randomizado | | Ensaio Clínico não-randomizado |
| | Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: | | Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: |
| | () De confusão, e | | () De confusão, e |
| | () De viés de seleção | | () De viés de seleção |
| | Para Sim, deve ser avaliado também RoB: | | Para Sim, deve ser avaliado também RoB: |
| | () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e | | () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e |
| | () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico | | () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico |

| | | | | |
|---|--------------------|--|--------------------|--|
| 10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? | () Sim (x) Não | Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica. | () Sim (x) Não | Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica. |
|---|--------------------|--|--------------------|--|

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| 11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados? | (x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise | ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. | (x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise | ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. |
| | | Ensaio clínico não-randomizado | | Ensaio clínico não-randomizado |
| | | Para Sim: | | Para Sim: |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| | | <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis <input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão. | | <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis <input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão. |
|--|--|---|--|---|

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| 12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise | Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. <input type="checkbox"/> OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito. | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise | Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. <input type="checkbox"/> OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito. |
|---|--|---|--|---|

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| 13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?* | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não | Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados. | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não | Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados. |
|--|---|--|---|--|

| | | | | |
|--|---------|--|---------|--|
| 14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? | () Sim | Para Sim: | () Sim | Para Sim: |
| | (x) Não | () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados | (x) Não | () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados |
| | | () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão. | | () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão. |

| | | | | |
|--|------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| 15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?* | () Sim | Para Sim: | () Sim | Para Sim: |
| | (x) Não | () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação. | (x) Não | () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação. |
| | () Não foi conduzida meta-análise | | () Não foi conduzida meta-análise | |

| | | | | |
|--|---------|---|---------|---|
| 16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão? | (x) Sim | Para SIM: | (x) Sim | Para SIM: |
| | () Não | (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU | () Não | (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU |
| | | () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse. | | () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse. |

Fonte: Shea, 2017. (56)

4.1.5. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade de evidência utilizando a metodologia GRADE foi avaliada de acordo com o desenho dos estudos incluídos. Assim, tal avaliação apontou que a qualidade de evidência sobre os achados do ECR foi alta para os desfechos SG, SLP, TRO, DR, segurança, e moderada para qualidade de vida, cuja qualidade de evidência foi reduzida por imprecisão (Tabela 9). Já a avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas com meta-análise variou de baixa a moderada, sendo os motivos para rebaixamento da qualidade o elevado risco de viés e a imprecisão no desfecho SG, pelo amplo IC contemplando risco e benefício (Tabela 10). As tabelas com as avaliações completas estão disponíveis no Anexo 3 e no Anexo 4.

Tabela 9. Sumário dos resultados e avaliação da qualidade de evidência (GRADE) - ECR

| Desfecho | Participantes | Medida de efeito | Qualidade de evidência |
|---|---------------|---|------------------------|
| SG | 305 | HR 0,62 (IC 95% 0,48 a 0,81); 13 a menos por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| SLP | 305 | HR 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,65); 12 a menos por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| TRO | 305 | 45% vs. 28%; 15 a mais por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| DR | 118 | Mediana 29 meses vs. 6,3 meses | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Segurança (EAs graus 3 a 5) | 304 | 31% vs. 53%; 22 a menos por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Qualidade de vida (mudança no QLQ-C30 entre o baseline e o seguimento de 15 semanas) | 201 | 6,9 (3,3 a 10,6) vs. -0,9 (-4,8 a 3,0) | ⊕⊕⊕○ Moderada* |

*Qualidade reduzida por imprecisão. GRADE: The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; DR: duração da resposta; EA: evento adverso; QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire Core 30 Items*; HR: *hazard ratio*; NR: não reportado; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; TRO: taxa de resposta objetiva.

Tabela 10. Sumário dos resultados e avaliação da qualidade de evidência (GRADE) – revisões sistemáticas

| Desfecho | Estudos | Medida de efeito | Qualidade de evidência |
|----------|---------|--|------------------------|
| SG | 1 | HR 0,73 (IC 95% 0,38 a 1,40) | ⊕⊕○○ Baixa |
| SLP | 2 | HR 0,55 (IC 95% 0,39 a 0,77) HR 0,35 (IC 95% 0,17 a 0,72) | ⊕⊕⊕○ Moderada |

*Qualidade reduzida por imprecisão. GRADE: The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado.

4.2. Recomendações clínicas de diretrizes nacionais e internacionais

4.2.1. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

As Diretrizes da SBOC são guias de orientação de conduta, atualizadas anualmente, e são classificadas de acordo com as forças de recomendação e evidência na literatura. A mais recente para CPCNP foi revisada e publicada em 2025, e individualizam o tratamento conforme a presença de mutações acionáveis e expressão da PD-L1. Segundo as Diretrizes da SBOC, para pacientes com CPCNP em estágio IV e expressão de PD-L1 $\geq 50\%$, pembrolizumabe em monoterapia possui nível de evidência alto e força de recomendação forte. Isso implica o maior nível de evidência (proveniente de um ECR com baixo potencial de viés ou meta-análises de ECRs), e que seu uso é fortemente recomendado, com evidências sólidas de eficácia e substancial vantagem clínica (57).

4.2.2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

As recomendações da NCCN (2025) para o tratamento quimioterápico do câncer de pulmão avançado são baseadas na ausência de mutações acionáveis, bem como na presença de níveis de expressão de PD-L1. O tratamento inclui opções de quimioterapia combinada com imunoterapia, imunoterapia como monoterapia, e terapias alvo específicas, dependendo do perfil genético do tumor e do estado de PD-L1 do paciente.

Para os pacientes de CPCNP com PD-L1 $\geq 50\%$, o tratamento em monoterapia com pembrolizumabe é considerado categoria 1 e regime preferencial, indicando que, com base em evidências de alto nível, há um consenso uniforme da NCCN de que a intervenção é recomendada (58).

4.2.3. European Society for Medical Oncology (ESMO)

Nas diretrizes que recomendam o tratamento para pacientes com CPCNP metastáticos que não apresentam mutações acionáveis (59), de forma semelhante à SBOC (57) e à NCCN (57), a ESMO recomenda pembrolizumabe para pacientes com PD-L1 $\geq 50\%$ como maior nível de evidência e força de recomendação (I/A) (59).

4.2.4. American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Nas diretrizes para pacientes com CPCNP metastáticos que não apresentam mutações acionáveis, a ASCO recomenda pembrolizumabe para pacientes com PD-L1 $\geq 50\%$ como maior nível de qualidade da evidência e força de recomendação (I/A) (60), de forma semelhante às referências anteriores, SBOC (57), NCCN (61) e ESMO (59),

Tabela 11. Nível de evidência e força de recomendação de pembrolizumabe na primeira linha de tratamento de CPCNP com PD-L1 $\geq 50\%$ em diretrizes nacionais e internacionais.

| Diretriz | Nível de evidência e força de recomendação | Fonte |
|----------|--|-------|
| SBOC | I/A | (57) |
| NCCN | Categoria 1 e preferencial | (61) |
| ESMO | I/A | (59) |
| ASCO | Alta/Forte | (60) |

SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; ASCO: *American Society of Clinical Oncology*.

Existe uma concordância entre as principais diretrizes nacionais e internacionais nas quais recomenda-se pembrolizumabe como padrão ouro de tratamento para CPCNP com alto nível de evidência e forte recomendação (Tabela 11).

4.3. Discussão sobre as evidências clínicas

A segurança e efetividade do pembrolizumabe no tratamento do CPCNP em estágio IV são respaldadas por estudos robustos, incluindo um extenso ECR com critérios de indicação alinhados aos propostos neste dossiê, que possui mais de 5 anos de acompanhamento. Além disso, seu uso é reconhecido internacionalmente, sendo recomendado pelas principais diretrizes e sociedades médicas.

O estudo KEYNOTE-024 incluiu um total de 304 pacientes, dos quais 154 receberam tratamento com pembrolizumabe (40,52). O acompanhamento de 5 anos indica um aumento clinicamente relevante e estatisticamente significativo na SG (mediana 26,3 vs. 13,4 meses; HR 0,62; IC 95%, 0,48 a 0,81; qualidade de evidência alta) e na SLP (mediana 7,7 vs. 5,5 meses; HR 0,50; IC 95% 0,39 a 0,65; qualidade de evidência alta). Em 5 anos, entre pacientes que utilizaram pembrolizumabe, 31,9% estavam vivos e 12,8% estavam vivos e sem progressão, desfechos significativamente superiores aos obtidos com o uso de quimioterapia (16,3% vivos e nenhum

em SLP). O estudo mostra que pacientes que utilizam pembrolizumabe têm uma maior chance de responder ao tratamento, e a resposta é significativamente mais duradoura.

Os estudos mostram alta segurança no tratamento com pembrolizumabe, com qualidade de evidência alta. Em comparação com a quimioterapia, observou-se uma menor incidência de EART (76,6% vs. 90,0%), EART graus 3-5 (31,2% vs. 53,3%) e EAs levando ao óbito (1,3% vs. 2,0%).

Adicionalmente, verificou-se um benefício na qualidade de vida com o uso de pembrolizumabe. Após o início do tratamento, houve uma melhoria de 6,9 pontos no escore QLQ-C30 com pembrolizumabe e uma redução de 0,9 pontos com quimioterapia (P=0,002). De maneira semelhante, uma menor proporção de pacientes utilizando pembrolizumabe apresentou piora dos sintomas na escala QLQ-LC13 (31% vs. 39%), e o risco de deterioração na qualidade de vida ao longo do seguimento foi menor (HR 0,66; IC 95% 0,44 a 0,97).

A avaliação do risco de viés para os desfechos SG, SLP, TR, DR e segurança evidenciou grande robustez metodológica. A randomização foi estratificada e por blocos, com bom equilíbrio na distribuição de variáveis basais nos dois grupos de tratamento. O sigilo de alocação foi adequado. Apesar de ser um estudo aberto, todos esses desfechos são duros, sendo pouco provável que o conhecimento da intervenção modifique o efeito das mesmas. A avaliação dos desfechos seguiu protocolo prévio e sem desvios, sendo realizada por grupo independente e cego quanto a alocação dos grupos. O desfecho qualidade de vida, por ser um desfecho subjetivo, pode sofrer influência do conhecimento da alocação e, por isso, foi devidamente classificado como alguns problemas.

Destaca-se que em revisões sistemáticas com meta-análise em rede, o uso de pembrolizumabe levou a resultados significativamente superiores ao uso de quimioterapia para SLP, reduzindo o risco de progressão da doença ou morte em 45% a 65% (53,54). No entanto, sugere-se cautela na interpretação dos resultados dessas revisões. Ambas foram avaliadas pelo AMSTAR-2 e apresentam qualidade criticamente baixa. Existe dúvida quanto ao rigor do processo, à violação da regra da transitividade, redes esparsas e sem possibilidade de avaliação de incoerência, figuras geradas em softwares diferentes sem a devida transparência do input dos dados. Dessa forma, a evidência mais robusta é aquela advinda dos relatos do estudo KN-024.

Pembrolizumabe é a imunoterapia com maior número de estudos em primeira linha de tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com expressão do biomarcador PD-L1 (25,62–64). Todos os estudos utilizados pela ANVISA para o registro sanitário do medicamento no país têm hoje 5 anos ou mais de seguimento, mostrando confiança e segurança uma vez que os resultados são bastante consistentes entre si (52,65–67).

Em síntese, as evidências científicas disponíveis demonstram que o pembrolizumabe é um medicamento seguro e eficaz, com benefícios substanciais na SG, SLP e qualidade de vida dos pacientes. Esses resultados sustentam a recomendação do pembrolizumabe como primeira linha de tratamento para pacientes com CPCNP em estágio IV e PD-L1 \geq 50%, conforme indicado pelas diretrizes e sociedades médicas.

5. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

5.1. Recomendações das agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Durante os anos de 2017 e 2018, a indicação de pembrolizumabe em monoterapia como primeira opção de tratamento para pacientes com CPCNP avançado com PD-L1 altamente expressor passou por avaliação e aprovação de várias agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (Tabela 12). Dentre essas instituições, destacam-se a Canada's Drug Agency (CDA) do Canadá, a Scottish Medicines Consortium (SMC) da Escócia, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido, a Haute Autorité de Santé (HAS) da França. A aprovação dessas agências reafirma a importância de pembrolizumabe como tratamento seguro e eficaz para pacientes com CPCNP avançado.

Tabela 12. Avaliação de pembrolizumabe por agências internacionais com a indicação de primeira linha de tratamento de pacientes com CPCNP estágio IV com PD-L1 \geq 50% sem mutação EGFR ou translocação ALK.

| País (Agência) | Agência | Ano | Status de recomendação | Referência |
|----------------|---------|------|------------------------|------------|
| Canadá | CDA | 2017 | Incorporado | (68) |
| Escócia | SMC | 2017 | Incorporado | (69) |
| Reino Unido | NICE | 2018 | Incorporado | (70) |
| França | HAS | 2018 | Incorporado | (71) |

CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency; SMC: Scottish Medicines Consortium; NICE: National Institute for Health and Care Excellency; HAS: Haute Autorité de Santé; CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ALK: quinase do linfoma anaplásico.

5.2. Estudo de custo-efetividade

5.2.1. Objetivo

Um estudo econômico em saúde foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade de pembrolizumabe em monoterapia no tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP em estágio IV com PPT \geq 50% que não possuem mutação de EGFR sensibilizante ou translocação ALK sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (73) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, (74) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-efetividade, por meio de uma abordagem de modelo de sobrevivência particionado, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

5.2.2. Métodos

5.2.2.1. População de interesse

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com CPCNP estágio IV não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT $\geq 50\%$ e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.

5.2.2.2. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto. Custos indiretos não foram considerados na análise por não serem adequados à perspectiva do estudo.

5.2.2.3. Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi pembrolizumabe em monoterapia.

De acordo com a DDT de câncer de pulmão, publicada em 2014, as opções de tratamento com esquemas de quimioterapia sistêmica para o câncer de pulmão em estágio avançado incluem medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposide, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento (20).

Assim, para efeitos de comparação no estudo de custo-efetividade apresentado, o modelo assume, em termos de custo, a seguinte Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC):

- 03.04.02.021-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO

Desta forma, o procedimento assume o valor de R\$ 1.100,00 por mês de tratamento, conforme apresentado na Figura 12.

Figura 12. Definição do procedimento 03.04.02.021-4.

| Procedimento: 03.04.02.021-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|---|----------|-----------------------|-------------|-------|--------|--------------------|---------|------|-----------------------|--------------|---------------------|----------|---------------------|--------------|-----------------------|----------|--|--|-------------------|----------|
| Grupo: | | 03 - Procedimentos clínicos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sub-Grupo: | | 04 - Tratamento em oncologia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Forma de Organização: | | 02 - Quimioterapia paliativa - adulto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Competência: | | 12/2024  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Modalidade de Atendimento: Ambulatorial Complexidade: Alta Complexidade Financiamento: Média e Alta Complexidade (MAC) Sub-Tipo de Financiamento: Instrumento de Registro: APAC (Proc. Principal) Sexo: Ambos Média de Permanência: Tempo de Permanência: Quantidade Máxima: 1 Idade Mínima: 19 anos Idade Máxima: 130 anos Pontos: Atributos Complementares: Exige CPF/CNS Exige registro na APAC de dados complementares Admite APAC de Continuidade | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Valores <table border="1"> <tr> <td>Serviço Ambulatorial:</td> <td>R\$ 1.100,00</td> <td>Serviço Hospitalar:</td> <td>R\$ 0,00</td> </tr> <tr> <td>Total Ambulatorial:</td> <td>R\$ 1.100,00</td> <td>Serviço Profissional:</td> <td>R\$ 0,00</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Total Hospitalar:</td> <td>R\$ 0,00</td> </tr> </table> | | | | | | | | | | | Serviço Ambulatorial: | R\$ 1.100,00 | Serviço Hospitalar: | R\$ 0,00 | Total Ambulatorial: | R\$ 1.100,00 | Serviço Profissional: | R\$ 0,00 | | | Total Hospitalar: | R\$ 0,00 |
| Serviço Ambulatorial: | R\$ 1.100,00 | Serviço Hospitalar: | R\$ 0,00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total Ambulatorial: | R\$ 1.100,00 | Serviço Profissional: | R\$ 0,00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Total Hospitalar: | R\$ 0,00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Descrição | CID | CBO | Leito | Serviço Classificação | Habilitação | Redes | Origem | Regra Condicionada | Renases | TUSS | | | | | | | | | | | | |
| Descrição QUIMIOTERAPIA PALIATIVA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS EM ESTÁDIO III COM DERRAME PLEURAL MALIGNO OU ESTÁDIO IV OU DOENÇA RECIDIVADA - PERFORMANCE STATUS DE 0 ATÉ 2, EM CASO DE QUIMIOTERAPIA DE 1ª LINHA, E DE 0 A 1, EM CASO DE QUIMIOTERAPIA DE 2ª OU DE 3ª LINHA. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fonte: SIGTAP, 2025. (75)

Em termos de eficácia, o comparador segue a evolução dos pacientes tratados no grupo controle do estudo KN-024 com quimioterapia a base de platina, conforme definido na pergunta PICOT da Tabela 2. Considera-se que o padrão de tratamento observado no estudo está alinhado à prática do SUS.

5.2.2.4. Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, considerou-se, também, como desfecho secundário o ganho em anos de vida (AV) pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados a aquisição de pembrolizumabe, o valor de reembolso do tratamento quimioterápico comparador definido por APAC, o custo de acompanhamento do paciente (em pacientes livres de progressão e pós progressão), custo do tratamento pós progressão, eventos adversos relacionados ao tratamento e fim da vida. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{pembrolizumabe} - Custo_{QT}}{Efetividade_{pembrolizumabe} - Efetividade_{QT}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; QT: quimioterapia; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

5.2.2.5. Estrutura do modelo

Um modelo de sobrevida particionado foi desenvolvido como forma de simular a evolução natural de pacientes adultos com CPCNP em estágio IV com PPT \geq 50% que não possuam mutação de EGFR sensibilizante ou translocação ALK em tratamento de primeira linha, sob a perspectiva do SUS.

O modelo conta com três estados de saúde mutuamente exclusivos:

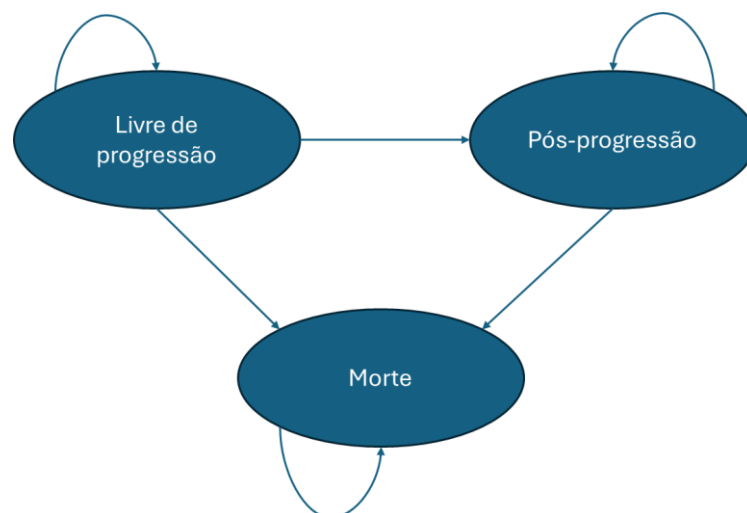
- **Livres de progressão:** pacientes iniciam no modelo neste estado de saúde, que é definido a partir do tempo de início do tratamento em primeira linha até a progressão da doença ou a morte do paciente;
- **Pós-progressão:** pacientes no estado de saúde “Livre de progressão” podem migrar para este estado de saúde a qualquer momento da simulação. A progressão da doença foi

definida no modelo pelo *blinded independent central review* (BICR) utilizando o critério RECIST, versão 1.1;

- **Morte:** estado absorvedor do modelo, isto é, uma vez neste estado de saúde o paciente não pode mais deixá-lo. Os pacientes podem migrar para este estado de saúde a partir de qualquer outro dos dois estados mencionados.

O modelo foi parametrizado utilizando dados do estudo KN-024 para a definição da SG, SLP, tempo em tratamento e incidência de eventos adversos, tanto para pembrolizumabe quanto para o comparador (quimioterapia). Os valores de utilidade também foram estimados a partir de instrumentos de avaliação da qualidade de vida aplicados durante a duração do estudo. O modelo conta com ciclos semanais e foi aplicada correção de meio ciclo. A Figura 13 apresenta a representação esquemática do modelo.

Figura 13. Representação esquemática do modelo de custo-efetividade.



Fonte: elaboração própria.

5.2.2.6. Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida, ou seja, considerou-se o acompanhamento do paciente até o momento em que se espera que toda a coorte já tenha transitado para a morte. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença ajustadas pelo tratamento utilizado.

5.2.2.7. Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (73)

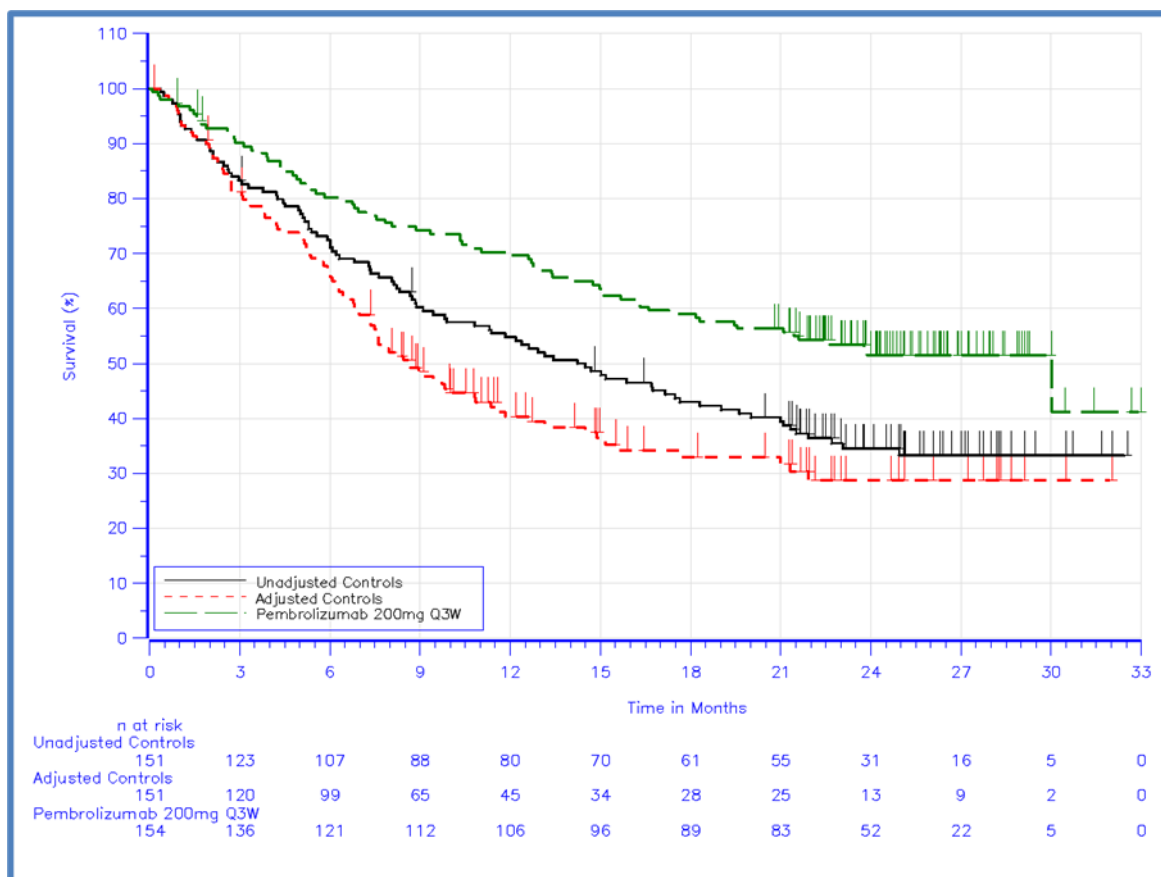
5.2.2.8. Parâmetros clínicos

Sobrevida global

Uma vez que, o estudo KN-024 permitia que pacientes tratados com quimioterapia (QT) trocassem de tratamento para pembrolizumabe em caso de progressão, considerou-se que os dados de SG deste grupo de pacientes poderia estar enviesado, uma vez que, os efeitos do tratamento com o medicamento em segunda linha impactariam diretamente na SG dos pacientes. Assim, um método de ajuste em dois estágios, descrito por Latimer *et al.*, (76,77) foi utilizado para correção deste efeito.

A Figura 14 apresenta as curvas de KM para a SG dos pacientes tratados com pembrolizumabe e para os pacientes tratados com QT, com e sem o ajuste dos dados para a troca de tratamento.

Figura 14. Sobrevida global com e sem ajuste dos dados do grupo QT.



Fonte: elaboração própria.

Após ajustados os dados do grupo QT, as curvas de KM de pembrolizumabe e QT ajustada foram ajustadas por funções paramétricas de sobrevivência (exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz e gama generalizada). No entanto, a maior parte das funções utilizadas não apresentou bom ajuste visual aos dados, tendendo a superestimar os valores de sobrevida entre as semanas 40 e 75. Assim, utilizou-se as curvas de KM do estudo por um período pré-determinado e definido através do teste de Chow para pembrolizumabe e QT ajustada e, após este período, a curva parametrizada de melhor ajuste, definidas através dos critérios *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC) foram utilizadas.

Para pembrolizumabe, definiu-se que o ponto ideal de transição entre a curva de KM e função paramétrica foi a semana 38. A partir de então, a SG foi modelada por uma função exponencial. Já para a QT ajustada, a semana 46 definiu a saída da curva de KM e o início da função exponencial, que, apesar de não apresentar os menores valores de AIC e BIC (atrás das funções log-normal e Gompertz), demonstrou maior plausibilidade clínica na projeção. Todas as curvas estão apresentadas no Anexo 5 desse dossiê.

Os valores de AIC e BIC para cada função paramétrica podem ser observados na Tabela 13 e Tabela 14 para pembrolizumabe e QT ajustada, respectivamente. Já a Figura 15 apresenta o comportamento da modelagem da SG para pembrolizumabe e QT ajustada, conforme utilizada no modelo econômico.

Tabela 13. Valores de AIC e BIC para pembrolizumabe – Sobrevida global.

| Parâmetro | AIC | BIC |
|-------------------|--------------|--------------|
| Exponencial | 439.9 | 442.6 |
| Weibull | 441.7 | 447.1 |
| Log-normal | 441.2 | 446.7 |
| Log-logística | 441.1 | 446.5 |
| Gompertz | 441 | 446.5 |
| Gama generalizada | 443 | 451.1 |

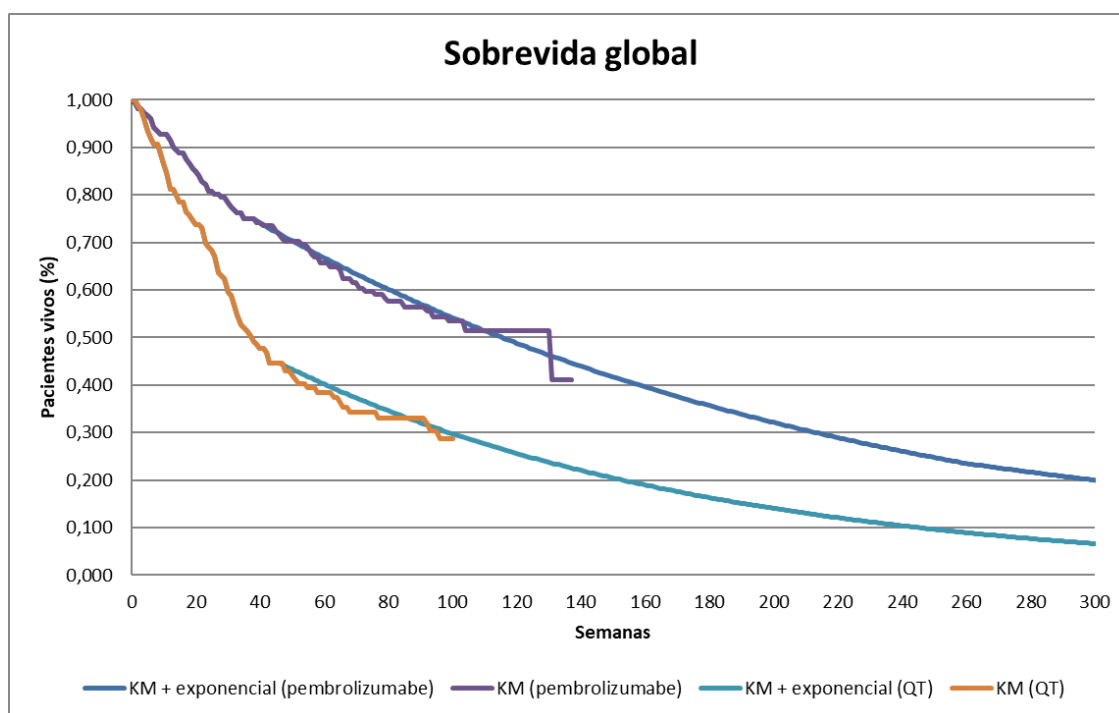
Fonte: elaboração própria. AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian Information Criteria.

Tabela 14. Valores de AIC e BIC para QT ajustada– Sobrevida global.

| Parâmetro | AIC | BIC |
|-------------------|--------------|--------------|
| Exponencial | 178.7 | 180.8 |
| Weibull | 178.3 | 182.4 |
| Log-normal | 177.2 | 181.2 |
| Log-logística | 177.9 | 181.9 |
| Gompertz | 177.3 | 181.3 |
| Gama generalizada | 178.9 | 184.9 |

Fonte: elaboração própria. AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian Information Criteria.

Figura 15. Projeção da sobrevida global para pembrolizumabe e QT ajustada.



Fonte: elaboração própria.

Sobrevida livre de progressão

Para SLP, a premissa de riscos proporcionais não foi validada no estudo KN-024 (há sobreposição de curvas no início do seguimento do estudo). Assim, as curvas de pembrolizumabe e QT foram modeladas de maneira independente.

Assim como para modelagem da SG, utilizou-se o teste de Chow para definir o ponto ideal de transição das curvas de KM observadas no estudo clínico para funções de sobrevivência parametrizadas. Os mesmos critérios estatísticos (AIC e BIC), de ajuste visual e plausibilidade clínica utilizados para a SG foram usados para seleção da função de melhor ajuste para a SLP.

Para pembrolizumabe, observou-se, através do teste de Chow, que o ponto de maior inflexão na curva de SLP do medicamento pembrolizumabe se deu na semana 55. Assim, a partir desta semana o modelo passa a seguir uma função exponencial, que apresentou melhor ajuste visual e menores valores de AIC e BIC (Tabela 15). Já para a QT, o momento em que há a transição da curva de KM para a função parametrizada se deu na semana 27. A partir deste ponto, passa-se a seguir uma função gama generalizada, que, apesar de não apresentar os menores valores de AIC e BIC (Tabela 16), apresentou maior plausibilidade clínica. Todas as curvas estão apresentadas no Anexo 5 desse dossiê.

A Figura 16 apresenta o comportamento da modelagem da SLP para pembrolizumabe e QT, conforme utilizada no modelo econômico.

Tabela 15. Valores de AIC e BIC para pembrolizumabe – Sobrevida livre de progressão.

| Parâmetro | AIC | BIC |
|-------------------|--------------|--------------|
| Exponencial | 148,7 | 150,6 |
| Weibull | 150,6 | 154,5 |
| Log-normal | 152,9 | 156,9 |
| Log-logística | 151,2 | 155,1 |
| Gompertz | 150,1 | 154,0 |
| Gama generalizada | 151,8 | 157,7 |

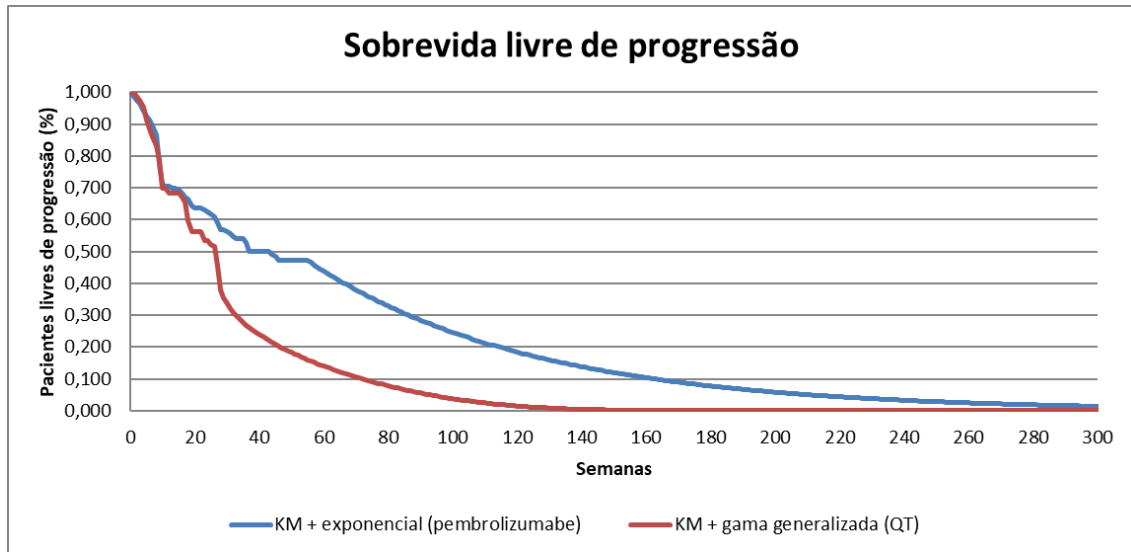
Fonte: elaboração própria. AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian Information Criteria.

Tabela 16. Valores de AIC e BIC para QT – Sobrevida livre de progressão.

| Parâmetro | AIC | BIC |
|-------------------|--------------|--------------|
| Exponencial | 387,5 | 389,7 |
| Weibull | 358,7 | 363,1 |
| Log-normal | 360,0 | 364,5 |
| Log-logística | 362,6 | 367,0 |
| Gompertz | 383,7 | 388,1 |
| Gama generalizada | 358,5 | 365,1 |

Fonte: elaboração própria. AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian Information Criteria.

Figura 16. Projeção da sobrevida livre de progressão para pembrolizumabe e QT.



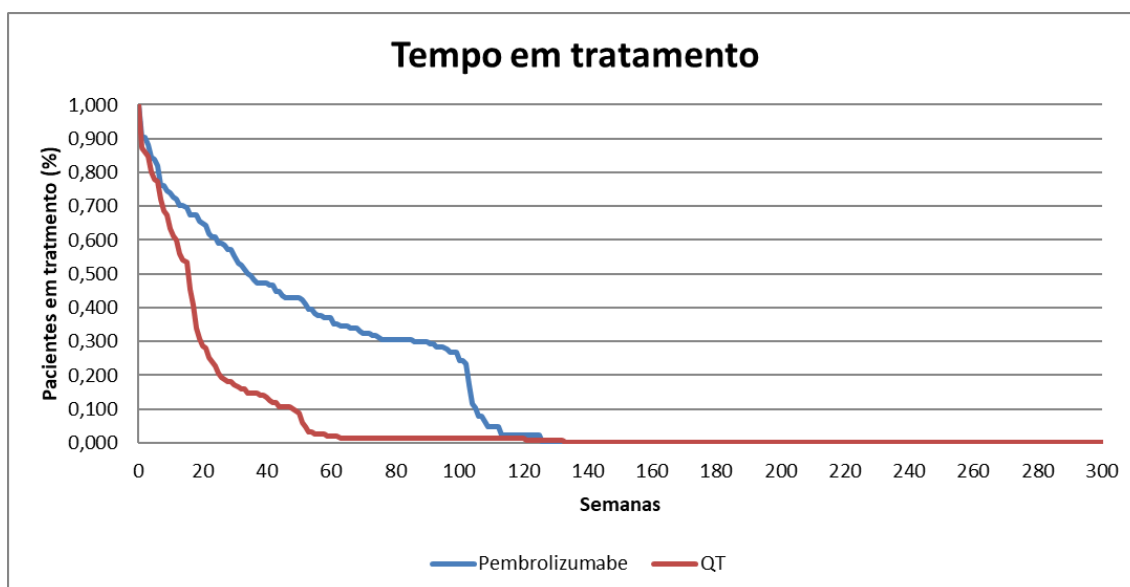
Fonte: elaboração própria.

Descontinuação do tratamento

Durante o estudo KN-024, os pacientes poderiam descontinuar o tratamento a qualquer momento do estudo como resultado de eventos adversos, progressão da doença, desvios de protocolo ou por opção do médico ou do paciente.

Assim, como forma de trazer maior realismo ao modelo, em contraposição a uma estratégia simplificada de considerar o tratamento até a progressão, o modelo incorporou as curvas de tempo em tratamento a sua modelagem. Uma vez que, a maior parte dos pacientes já havia descontinuado o tratamento ao longo do seguimento do estudo, o tempo em tratamento foi modelado conforme as curvas de KM observadas no estudo KN-024 (Figura 17), não havendo a necessidade de parametrização das curvas.

Figura 17. Curvas de tempo em tratamento – pembrolizumabe e QT.



Fonte: elaboração própria.

Pacientes recebendo tratamento ativo após a progressão

Uma parte dos pacientes em primeira linha que apresentam progressão da doença passam a receber tratamento ativo em segunda linha. O modelo considera que 39,9% e 66,7% dos pacientes tratados com pembrolizumabe e QT, respectivamente, recebem algum tipo de tratamento ativo em segunda linha. Estes parâmetros foram estimados a partir de dados do estudo KN-024.

Eventos adversos

O modelo incluiu todos os eventos adversos de grau maior ou igual a 3 e com incidência maior ou igual a 5% em qualquer um dos braços de tratamento (pembrolizumabe ou QT), conforme observado no estudo KN-024 (Tabela 17). (62) É importante ressaltar que a pneumonite foi incluída por recomendação de especialistas por ser considerada um evento adverso de interesse.

Tabela 17. Eventos adversos incluídos no modelo.

| Evento adverso | Pembrolizumabe | QT |
|-----------------------|-----------------------|-----------|
| Anemia | 4,5% | 23,3% |
| Neutropenia | 0,0% | 18,0% |
| Pneumonia | 1,9% | 7,3% |
| Trombocitopenia | 0,0% | 12,0% |
| Pneumonite | 2,6% | 0,7% |

Fonte: Reck, 2016. (62)

5.2.2.9. Parâmetros de utilidade

Os valores de utilidade utilizados no modelo basearam-se em dados coletados ao longo do estudo KN-024. O questionário EQ-5D foi aplicado nos ciclos 1, 2, 3, 7, 9, 12 e a cada 3 ciclos daí em diante, enquanto o paciente permanecesse em tratamento. Os questionários também foram aplicados na visita seguinte a descontinuação do tratamento e após 30 dias do fim do tratamento. O modelo utiliza a estratégia de tempo até a morte para a aplicação dos valores de utilidade aos pacientes. Essa estratégia, descrita por Hatzwell *et al.*, 2014, considera valores de utilidade menores de acordo com a proximidade do paciente com a morte. Assim, o modelo considera quatro diferentes intervalos de tempo até a morte (≥ 360 dias; ente 180 e 360 dias; entre 30 e 180 dias e menos de 30 dias), cada um deles com seu próprio valor de utilidade. Além disso, a qualidade de vida também se diferencia pelo tipo de tratamento recebido pelo paciente.

A Tabela 18 apresenta os valores de utilidade utilizados no modelo econômico.

Tabela 18. Valor de utilidade por tempo até a morte.

| Tempo até a morte (em dias) | Pembrolizumabe | QT |
|-----------------------------|----------------|-------|
| ≥ 360 | 0,820 | 0,788 |
| [180, 360) | 0,715 | 0,700 |
| [30,180) | 0,611 | 0,633 |
| <30 | 0,610 | 0,514 |

Fonte: elaboração própria.

5.2.2.10. Parâmetros de custo

Custo de tratamento com pembrolizumabe e QT

O preço proposto para incorporação de pembrolizumabe ao SUS foi definido pelo proponente em R\$ 7.560,00 por frasco-ampola contendo 100 mg do medicamento.

A posologia adotada para o medicamento foi definida em bula e considera uma dose de 200 mg uma vez a cada 3 semanas, resultando em um custo por ciclo de R\$ 15.120,00.

É importante ressaltar ainda que o modelo assume uma intensidade de dose de 99% para pembrolizumabe, baseada em dados do estudo KN-024.

Já o custo do comparador considera o valor da APAC de R\$ 1.100,00, conforme definido na Figura 12, relativo ao procedimento 03.04.02.021-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO, a este valor foi aplicado o fator de correção de 2,8, que pretende ajustar o valor dos procedimentos da tabela SIGTAP ao valor real

do que é despendido pelos estabelecimentos de saúde para a execução dos procedimentos, de acordo com a pactuação tripartite entre federação, estados e municípios, conforme descrito em Santos *et al.*, 2018 (78) e utilizado em dossiês anteriores (79) . Assim, o valor mensal do comparador foi definido em R\$ 3.080,00.

Custo de manejo da doença

O custo de manejo da doença por estado de saúde foi definido por meio de microcusteio. O padrão de uso de recursos foi definido por um médico especialista e custeado utilizando-se das fontes apropriadas à perspectiva do SUS. Assim como, para o custo de tratamento da QT, os custos de manejo dos pacientes foram ajustados pelo fator de ajuste de 2,8, como previamente mencionado.

A Tabela 19 apresenta os custos por estado de saúde utilizados no modelo econômico. Seu detalhamento pode ser visto no Anexo 6.

Tabela 19. Custo de manejo da doença.

| Estado de saúde | Custo semanal |
|--------------------------|---------------|
| Livre de progressão | R\$ 247,47 |
| Pós progressão | R\$ 631,73 |
| Morte (custo por evento) | R\$ 2.216,68 |

Fonte: elaboração própria.

Custo de tratamento pós progressão

A distribuição dos tratamentos pós progressão estão apresentados na Tabela 20. A duração média dos tratamentos pós progressão, em dias, está apresentada na Tabela 21.

Tabela 20. Distribuição dos tratamentos pós progressão.

| Regimes de tratamento pós progressão | Pembrolizumabe | QT |
|--|----------------|--------|
| % recebendo tratamento em segunda linha | 39,85% | 66,67% |
| Distribuição dos tratamentos em segunda linha | | |
| Carboplatina + Gemcitabina | 16,67% | |
| Carboplatina + Paclitaxel +Bevacizumabe | 16,67% | |
| Carboplatina + Pemetrexede | 45,83% | |
| Cisplatina + Pemetrexede | 20,83% | |
| Docetaxel | | 33,33% |
| Nivolumabe | | |
| Pembrolizumabe | | |

| Regimes de tratamento pós progressão | Pembrolizumabe | QT |
|--|----------------|--------|
| Pemetrexede | | 66,67% |
| % em segunda linha em manutenção com pemetrexede | 25,71% | 0,00% |
| % em Terceira linha recebendo docetaxel | 5,71% | 15,00% |

Fonte: elaboração própria.

Tabela 21. Duração dos tratamentos pós progressão (em dias).

| Regimes de tratamento pós progressão | Pembrolizumabe | QT |
|--|----------------|----|
| Segunda linha | 127 | 61 |
| Segunda linha – manutenção com pemetrexede | 78 | - |
| Terceira linha – docetaxel | 119 | 21 |

Fonte: elaboração própria.

Considerando a distribuição dos tratamentos, bem como, tempo médio de tratamento e o custo semanal da APAC 03.04.02.021-4 (R\$ 708,34, considerando o fator de ajuste de 2,8), temos o custo do tratamento subsequentes para pembrolizumabe e QT (Tabela 22). Vale ressaltar que este custo é aplicado uma única vez no momento da progressão.

Tabela 22. Custo do tratamento pós progressão.

| | Pembrolizumabe | QT |
|---------------------|----------------|--------------|
| Custo de tratamento | R\$ 6.210,16 | R\$ 4.351,89 |

Fonte: elaboração própria.

Custo de manejo de eventos adversos

Para a pneumonia, trombocitopenia e pneumonite considerou-se o valor de reembolso do procedimento 03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO (R\$ 45,93) ajustado pelo fator de ajuste de 2,8, (75) chegando a um valor de R\$ 128,60 por evento.

Já para anemia e neutropenia, considerou-se o mesmo procedimento mencionado previamente, porém, com a adição de uma transfusão de concentrado de hemácias (03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS; R\$ 8,09 – ambulatorial; e R\$ 8,39 – hospitalar), (75) resultando em um valor total de R\$ 62,41, que após ajuste pelo fator de 2,8, resulta no valor de R\$ 174,75 por evento.

5.2.2.11. Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi conduzida considerando-se como limites inferior e superior àqueles determinados pelo IC 95% de cada parâmetro, quando disponível, ou uma variação de $\pm 20\%$ em relação ao cenário base, quando o IC não se encontra disponível.

A tabela completa de parâmetros avaliados na análise de sensibilidade pode ser vista no Anexo 7.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no Anexo 7.

5.2.3. Resumo das principais características do modelo

A Tabela 23 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 23. Resumo das principais características do modelo econômico.

| Característica | Observações |
|--------------------------|--|
| População de interesse | Pacientes adultos (≥ 18 anos) com CPCNP metastático não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT $\geq 50\%$ e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK |
| Perspectiva | SUS como fonte pagadora de serviços de saúde |
| Intervenção e comparador | <ul style="list-style-type: none"> Intervenção: Pembrolizumabe Comparador: Quimioterapia baseada em platina |
| Desfechos | Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida ganhos |
| Estrutura do modelo | Modelo de sobrevida particionado |
| Horizonte temporal | Toda vida |
| Taxa de desconto | 5% para custos e desfechos |
| Parâmetros clínicos | Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo KN-024 |
| Estimativa dos custos | SIGTAP (75) |
| Análise de sensibilidade | Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística |

Fonte: Elaboração própria.

5.2.4. Resultados

5.2.4.1. Cenário base

O resultado do cenário base da análise considerou o horizonte temporal de toda a vida com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Os resultados estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Resultado da análise de custo-efetividade.

| Desfechos | Pembrolizumabe | QT | Incremental |
|-------------------------|----------------|------------|--------------------|
| Custo total | R\$ 327.894 | R\$ 64.796 | R\$ 263.098 |
| AVAQs | 2,41 | 1,27 | 1,14 |
| AVs | 3,08 | 1,73 | 1,35 |
| RCUI (R\$ / AVAQ ganho) | | | R\$ 231.214 |
| RCEI (R\$ / AV ganho) | | | R\$ 194.632 |

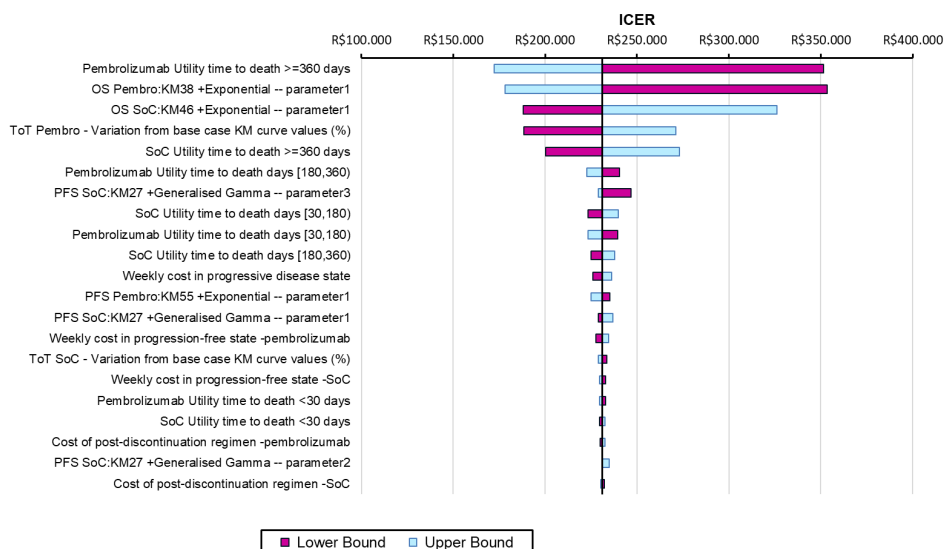
Fonte: elaboração própria. QT: quimioterapia; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 231 mil e R\$ 195 mil para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com pembrolizumabe foi de aproximadamente 1 ano e 4 meses, sendodestes, 1 ano e 2 meses vivido com qualidade.

5.2.4.2. Análise de sensibilidade determinística

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 18.

Figura 18. Análise de sensibilidade determinística – Diagrama de tornado.



Fonte: Elaboração própria.

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise foram o valor de utilidade relacionado ao tempo até a morte maior ou igual a 360 dias, os parâmetros relacionados à

parametrização das curvas de SG de pembrolizumabe e QT e o tempo em tratamento de pembrolizumabe. No entanto, nenhum parâmetro foi capaz de alterar de maneira significativa o resultado observado no cenário base da análise.

5.2.4.3. Análise de sensibilidade probabilística

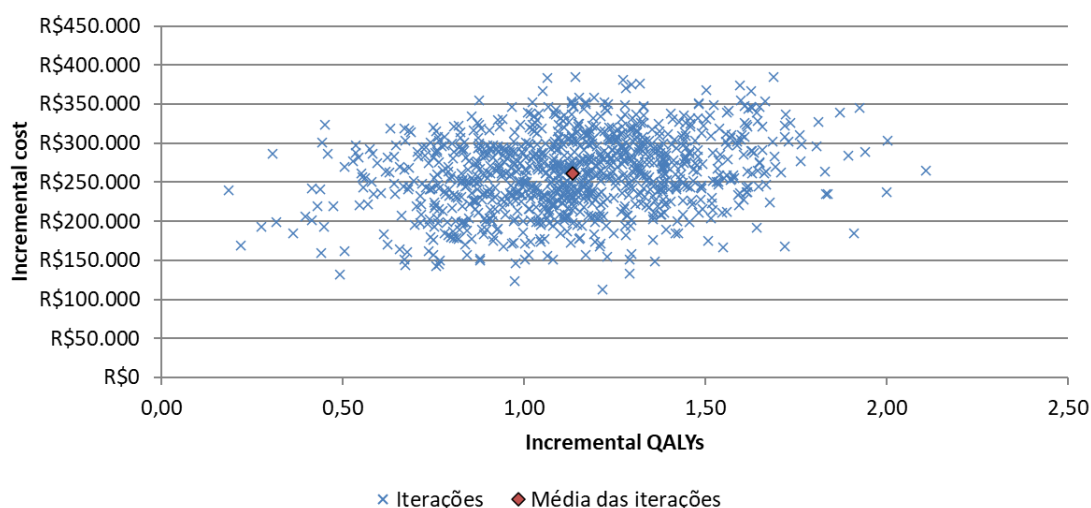
O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 19.

As iterações se localizaram integralmente no quadrante I (100%), representando, assim, um resultado de maior custo e maior efetividade.

Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, no qual pembrolizumabe apresentou maior custo com ganhos significativos em AVAQs quando comparado à QT.

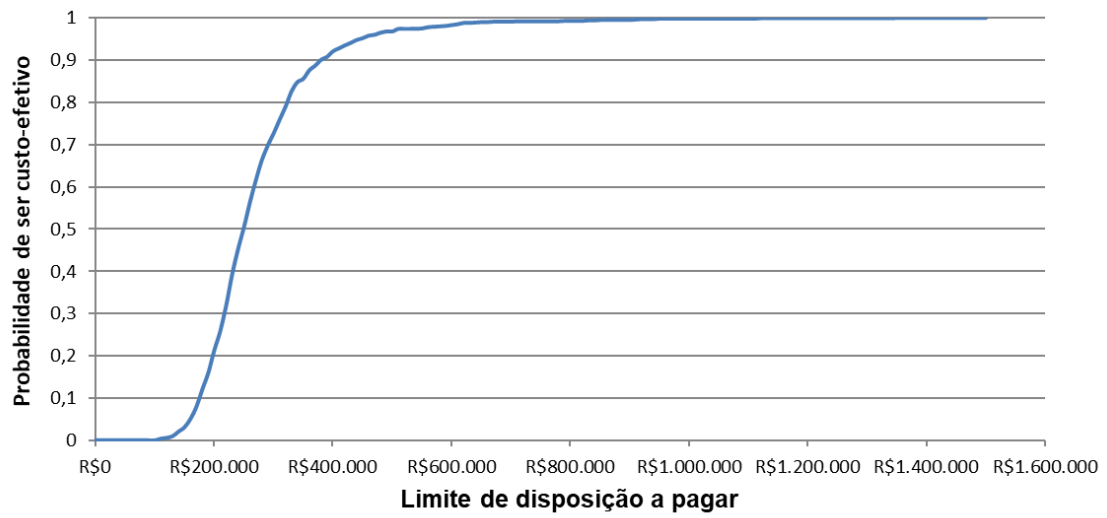
Já a curva de aceitabilidade da Figura 20 determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. De acordo com esta análise, um limiar de aproximadamente R\$ 250 mil seria necessário para que pembrolizumabe fosse considerado custo-efetivo.

Figura 19. Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

Figura 20. Curva de aceitabilidade.



Fonte: Elaboração própria.

5.3. Análise de impacto orçamentário

5.3.1. Objetivo

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade dessa análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de estimar o impacto financeiro da incorporação de pembrolizumabe no tratamento de pacientes adultos com CPCNP estágio IV não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT \geq 50% e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, sob a perspectiva do SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (80)

5.3.2. Métodos

5.3.2.1. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

5.3.2.2. Intervenção e comparadores

Assim como na avaliação de custo-efetividade em saúde, a intervenção adotada neste estudo de impacto orçamentário foi pembrolizumabe, sendo o comparador adotado a QT.

5.3.2.3. Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (80)

5.3.2.4. Definição de população de interesse

A população de interesse foi definida tendo como base as estimativas de pacientes com CPCNP tratados em primeira linha no SUS, conforme disponível no Relatório de Recomendação N° 859/2023 (Figura 21). (79)

Figura 21. População de pacientes tratados em primeira linha com CPCNP.

| Especificação da população | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | Total |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Pacientes com CPCNP em primeira linha no SUS | 6.089 | 6.113 | 6.135 | 6.157 | 6.177 | 30.671 |
| População final 1 (PD-L1 \geq 50%) | 928 | 931 | 935 | 938 | 941 | 4.673 |
| População final 2 (PD-L1 \geq 1%) | 2.262 | 2.270 | 2.279 | 2.287 | 2.294 | 11.392 |
| População final 3 (PD-L1 1 - 49%) | 1.086 | 1.091 | 1.095 | 1.098 | 1.102 | 5.472 |

Fonte: Relatório de Recomendação N° 859/2023. (79)

Uma vez que, o número de pacientes iniciando tratamento em primeira linha inclui a totalidade dos pacientes com CPCNP, é necessário que esta população seja filtrada para se chegar à população de interesse desta submissão. Assim, foram aplicados os filtros de pacientes sem mutações EGFR e ALK (85,46%) e o percentual de pacientes com expressão do PD-L1 maior ou igual a 50% (17,83%). (23) Assim, pode-se estimar a população elegível iniciando o tratamento de primeira linha, conforme apresentado na Tabela 25.

Tabela 25. Definição da população de interesse.

| Desfechos | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| Pacientes com CPCNP iniciando tratamento | 6.089 | 6.113 | 6.135 | 6.157 | 6.177 |
| Pacientes sem mutações EGFR e ALK | 5.204 | 5.224 | 5.243 | 5.262 | 5.279 |
| Pacientes com expressão do PD-L1 \geq 50% | 928 | 931 | 935 | 938 | 941 |
| População elegível (iniciando tratamento) | 928 | 931 | 935 | 938 | 941 |

Fonte: elaboração própria. CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas.

5.3.2.5. Taxa de difusão da tecnologia

A taxa de difusão de pembrolizumabe no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um valor inicial de 30% no primeiro ano após sua incorporação, e aumentando

gradativamente até atingir 70% no quinto ano (Tabela 26), entre os pacientes iniciando tratamento de primeira linha. (79)

A escolha desse número foi considerada adequada e amparada pela experiência da MSD, com base na observação da demanda aferida no cenário de melanoma metastático, na qual a fabricante do pembrolizumabe já possui uma indicação incorporada ao SUS. Embora uma publicação que avaliou o impacto orçamentário da difusão dos imunobiológicos nessa linha de cuidado tenha apontado uma adoção de aproximadamente 10% ao final do terceiro ano após a incorporação, o cenário proposto considera uma trajetória de adoção mais acelerada, refletindo expectativas de maior acesso e engajamento clínico ao longo do tempo. (81)

Tabela 26. Taxa de difusão da tecnologia – Cenário projetado.

| Tratamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Pembrolizumabe | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% |
| QT | 70% | 60% | 50% | 40% | 30% |

Fonte: Elaboração própria. QT: quimioterapia.

5.3.2.6. Custos

Os custos utilizados no modelo fôramos mesmos utilizados no modelo de custo-efetividade. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados ao mesmo. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 5.2.2.10.

A Tabela 27 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador.

Tabela 27. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$).

| Ano de acompanhamento | Pembrolizumabe | QT |
|-----------------------|----------------|--------|
| Ano 1 | 182.900 | 30.289 |
| Ano 2 | 94.432 | 10.775 |
| Ano 3 | 17.198 | 8.057 |
| Ano 4 | 10.269 | 5.413 |
| Ano 5 | 8.268 | 3.665 |

Fonte: Elaboração própria.

5.3.3. Resumo das principais características do modelo

A Tabela 28 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 28. Resumo das principais características do modelo.

| Característica | Observações |
|---------------------------------|--|
| População de interesse | Pacientes adultos (≥ 18 anos) com CPCNP em estágio IV não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT $\geq 50\%$, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK |
| Perspectiva | SUS como fonte pagadora de serviços de saúde |
| Intervenção e comparador | <ul style="list-style-type: none"> • Intervenção: Pembrolizumabe • Comparador: Quimioterapia |
| Horizonte temporal | Cinco anos |
| Estimativa de custos | Foram utilizados os mesmos custos do modelo de custo-efetividade. Assim, considerou-se, além do custo de tratamento, os custos relacionados a progressão, manejo do paciente e fim da vida |
| Análise de sensibilidade | Análise de sensibilidade determinística |

Fonte: Elaboração própria.

5.3.4. Resultados

5.3.4.1. Cenário base

A

Tabela 29 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de pembrolizumabe conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 29. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).

| Cenário | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Projetado | 70.582.322 | 118.359.408 | 150.875.742 | 180.784.335 | 209.597.999 | 730.199.806 |
| Referência | 28.103.205 | 38.211.637 | 45.828.002 | 51.017.077 | 54.593.020 | 217.752.941 |
| Incremental | 42.479.117 | 80.147.771 | 105.047.740 | 129.767.257 | 155.004.979 | 512.446.864 |

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário base, resultou em um incremento de aproximadamente R\$ 42 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 155 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 512 milhões.

5.4. Discussão sobre as evidências econômicas

Os benefícios clínicos de pembrolizumabe para pacientes com CPCNP metastático com alta expressão de PD-L1 observados no estudo KEYNOTE-024 foram refletidos na avaliação econômica conduzida. Embora a comparação com quimioterapia em um horizonte *lifetime* tenha resultado em um incremento de custo de cerca de R\$ 260 mil por paciente, a avaliação de custo-efetividade também demonstrou que a adoção de pembrolizumabe no tratamento dos pacientes em questão resulta em um ganho de 1,73 anos de vida e 1,27 anos de vida ajustados pela qualidade.

Embora se saiba que os valores apresentados estão acima daquele estabelecido de R\$ 120 mil/QALY na 112ª Reunião Ordinária da Conitec, existem outros fatores que devem ser avaliados em conjunto com os resultados econômicos para a tomada de decisão. Nesse sentido, salienta-se a necessidade médica não atendida dos pacientes com câncer de pulmão avançado que contam apenas com opções que oferecem benefícios clínicos limitados em contraste com a magnitude do benefício clínico do tratamento desses pacientes com pembrolizumabe.

A análise de impacto orçamentário considerou uma população estimada por demanda aferida de cerca de 930 pacientes com CPCNP sem mutações EGFR e ALK e com expressão do PD-L1 maior ou igual a 50% e resultou em um incremento acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 512 milhões, valor que poderia ser considerado como adequado para tal análise e magnitude de resultados.

6. METODOLOGIAS DE APOIO À TOMADA DE DECISÃO

A MSD Brasil, demandante dessa análise de proposta de incorporação e deste dossiê, reconhece os desafios metodológicos associados à característica de multiplicidade de indicações que a molécula pembrolizumabe possui e os inerentes impactos que a expansão de incorporações que tal molécula pode apresentar do ponto de vista da gestão de saúde na perspectiva do SUS.

Atualmente, as diretrizes locais para a elaboração de pareceres técnicos-científicos não consideram alternativas metodológicas para lidar com situações como a aqui apresentada pelo demandante com sua tecnologia, o pembrolizumabe (49). Todavia, O demandante reconhece que tal limitação se dê em virtude deste tipo de característica - a multiplicidade de indicações - ser uma situação relativamente nova dentro do cenário de avaliação de tecnologias em saúde.

Na literatura científica já é visto um debate em relação à escassez de recursos e a otimização do orçamento. Um artigo analisando a situação nos EUA propõe, nos casos nos quais haja tecnologias com múltiplas indicações, que as recomendações sejam pautadas tanto no preço por indicação como no preço combinado para múltiplas indicações (90). Ademais, várias propostas para agregar valor no contexto de múltiplas indicações vêm sendo adotadas em diversos países. Na Alemanha, França e Austrália o uso de preços ponderados é uma estratégia utilizada (91). Em outros países como Canadá e Reino Unido foram debatidas metodologias para lidar com tecnologias com a mesma natureza de multi-indicações (92, 93). Esse tipo de estratégia ponderada para múltiplas indicações pode tornar o cenário atrativo para ambos, fabricante e pagador, propiciando um acesso mais ampliado e a um custo menor (94).

As diretrizes da CDA para avaliação de tumores agnósticos é um exemplo que se aproxima desse cenário. Na elaboração dessas diretrizes, teve-se como intuito desenvolver o conjunto adequado de metodologias que permitam análises econômicas adicionais para aqueles casos específicos em que drogas têm como alvo múltiplos tipos de tumores, que se assemelham na característica comum de possuírem uma mesma mutação genética ou em que a tecnologia em questão consista num mesmo biomarcador como alvo terapêutico. Assim, o CDA recomenda para esse tipo de situação uma análise das razões de custo-efetividade individualizada por tipo tumoral e um resultado único para RCEI que agregue o total da população e as ponderações de custos de efeitos de cada subpopulação (93).

Em uma experiência do Reino Unido, foram avaliados os resultados de custo-efetividade para tumores que dependem do biomarcador de microinstabilidade de satélites (MSI-H) em tumores como colorretal, endométrio, gástrico, pequenas células intestinais e biliar. Os incrementos de custos e de anos de vida ajustados pela qualidade foram computados para cada subpopulação respectivamente de acordo com o sítio tumoral e os comparadores pertinentes de cada subgrupo. Na sequência, os anos de vida ajustados pela qualidade, anos de vida e custos incrementais foram ponderados de acordo com a prevalência de cada subpopulação. Ao final, uma razão de custo-efetividade ponderada foi calculada e apresentou-se uma única razão de custo-efetividade para o total dessas populações (92).

Ainda, em busca de alternativas respaldadas pela literatura, encontrou-se a publicação de O'Donnel et al (2020) que posiciona a RCEI ponderada como uma ferramenta que enriquece o processo de análise técnica. Os autores desta publicação destacam que a análise poderia ser recomendada para casos em que uma intervenção se estende a múltiplas indicações e há restrições operacionais, éticas ou de equidade no sistema que sugerem a possibilidade de serem analisadas de forma conjunta. Essa metodologia mostra-se especialmente relevante em cenários nos quais a heterogeneidade populacional pode influenciar as decisões de reembolso (95).

Em virtude da análise econômica de tecnologias com múltiplas indicações ser considerada recente, o demandante propõe uma ferramenta de apoio à tomada de decisão, em complemento às análises de impacto econômico: uma análise exploratória denominada RCEI Ponderada, seguindo a metodologia descrita por O'Donnel et al (2020) (95).

Nessa perspectiva, considerando-se por exemplo os impactos de duas populações com câncer (Câncer de Mama Triplo Negativo em Estadio Inicial de Alto Risco e no Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1), a ponderação da RCEI poderia ser expressa da seguinte forma:

Figura 22. Fórmula baseada no artigo de O'Donnel, 2020 aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS

$$RCEI\ Ponderada_{Pembrolizumabe} = \frac{\sum_j (Custos_{Pembrolizumabe} - Custos_{Tratamento\ Padrão\ SUS}) \cdot n_j}{\sum_j (AVAQS_{Pembrolizumabe} - AVAQS_{Tratamento\ Padrão\ SUS}) \cdot n_j} \quad j = 1,2$$

Onde j representa as indicações em análise e nj representa o tamanho respectivo de cada população elegível às indicações.

Essa fórmula permite calcular o custo por unidade de efeito, considerando as diferentes populações impactadas. A aplicação dessa metodologia nos permitirá apresentar os resultados com base no cenário das populações elegíveis (utilizadas na avaliação de impacto orçamentário) em ambos os dossiês.

Na sequência, apresenta-se a aplicação do método exposto para o cenário no qual são avaliadas a incorporação das indicações de Câncer de Mama Triplo Negativo em Estadio Inicial de Alto Riso e no Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1.

Na elaboração desse cenário foram mantidos constantes todos os parâmetros utilizados individualmente na elaboração das avaliações econômicas de cada indicação de forma isolada. Ressalta-se que o preço proposto para ambas as indicações manteve-se o mesmo (R\$ 7.560,00 o frasco ampola de 100 mg de pembrolizumabe).

Como resultado apresenta-se de forma complementar às análises econômicas individuais, uma RCEI única que leva em conta as duas populações e que pode ser avaliada de forma complementar à apresentação do resultado de RCEI convencional, ou seja, de cada indicação individualizada.

Tabela 30. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada

| Indicação | CMTN (KN 522) | PULMÃO (KN 024) | RCEI ponderada |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| População ^a | 6.669 | 2.340 | 9.009 |
| % População | 74% | 26% | 100% |
| Δ AVAQs ^b | 1,53 | 1,14 | não aplica |
| Δ AVAQs * População | 10.222,99 | 2.662,84 | 12.885,83 |
| Δ Custos ^c | R\$ 124.058 | R\$ 263.098 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 827.317.764 | R\$ 615.687.175 | R\$ 1.443.004.939 |
| RECEI (R\$/AVAQ) | R\$ 80.927 ^d | R\$ 231.214 ^e | R\$ 111.984 ^f |

Legenda: a) População acumulada de ano 1 a ano 5 de acordo com o funil epidemiológico apresentado para Tecada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário. b) Resultado de efetividade incremental apresentado em cada indicação. c) Custos incrementais da introdução de pembrolizumabe versus comparador disponível de cada

análise indicação. d) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação de câncer de mama triplo negativo em estadio inicial de alto risco. e) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação de tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1. f) calculado pelos autores.

O cálculo da ponderação considera o número de pacientes elegíveis para cada população de forma isolada. De forma a garantir consistência com as premissas de cada funil epidemiológico utilizado individualmente em cada indicação, foram selecionadas as populações acumuladas em 5 anos para esse cálculo. Ressalta-se, que os parâmetros utilizados para a difusão da tecnologia ao longo do período de 5 anos foram os mesmos – crescimento populacional de 0,5% e market share aumentando 10% a cada ano, indo de 30% no ano 1 até 70% no ano 5. O market share foi considerado o mesmo em ambas as indicações por não haver motivo clínico ou de gestão que respaldasse a utilização de taxas diferentes para cada tumor, o que também foi verificado ao longo das últimas análises que a Conitec adotou como premissa em relatórios para avaliação de pembrolizumabe. Uma vez que as taxas de market share se matêm iguais para as indicações ano a ano, a proporção de pacientes entre as indicações mantém-se constante em cada período da análise. Consequentemente, fazer cenários usando a população do ano 1, ano 2, ano 3, ano 4, ano 5, ou até mesmo a média de pacientes, não adiciona variabilidade no resultado de RCEI ponderado acima apresentado, que considerou a população acumulada ao longo dos 5 anos. De forma então a explorar cenários de variabilidade para o racional proposto, considerou-se os resultados apresentados nas respectivas análises de sensibilidade probabilística de cada indicação de forma individual. Assim foi explorada a metodologia de cálculo da razão de custo-efetividade incremental ponderada com os resultados apresentados nas respectivas análises de sensibilidade probabilísticas, considerando-se as respectivas médias obtidas para os parâmetros de efetividade incremental, os custos incrementais e as RCEI de cada indicação de forma isolada:

Tabela 31. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada utilizando dados resultantes dos cenários da análise de sensibilidade probabilística.

| Indicação | CMTN (KN 522) | PULMÃO (KN 024) | RCEI ponderada |
|-----------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| População ^a | 6.669 | 2.340 | 9.009 |
| % População | 74% | 26% | 100% |
| Δ AVAQs ^b | 1,47 | 1,13 | não aplica |
| Δ AVAQs * População | 9.822,54 | 2.652,29 | 12.474,83 |

| | | | |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Δ Custos ^c | R\$ 123.291 | R\$ 261.308 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 822.207.191 | R\$ 611.499.104 | R\$ 1.433.706.295 |
| RECEI (R\$/AVAQ) | R\$ 83.706 ^d | R\$ 230.555 ^e | R\$ 114.928 ^f |

Legenda: a) População acumulada de ano 1 a ano 5 de acordo com o funil epidemiológico apresentado para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário. b) Média de efetividade incremental apresentada na análise de sensibilidade probabilística apresentada em cada indicação. c) Média de custos incrementais da introdução de pembrolizumabe versus comparador apresentada na análise de sensibilidade probabilística apresentada em cada indicação. d) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação de câncer de mama triplo negativo em estadio inicial de alto risco. e) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação de tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1. f) calculado pelos autores.

É importante ressaltar que em ambos os cenários avaliados os resultados da metodologia de ponderação para a razão de custo-efetividade incremental recaem dentro do limiar de custo-efetividade incremental de R\$120.000.

Essa análise ponderada sugere que, quando um contexto clínico mais amplo é considerado, uma parcela maior da população pode se beneficiar com o uso da tecnologia, e o orçamento público pode ser usado de maneira mais custo-efetiva, contribuindo para a integralidade do cuidado a saúde. A RCEI ponderada é uma estratégia válida, com respaldo por literatura e implementada em diversos países. Essa análise estabelece uma relação do tipo ganha-ganha no processo de ATS, no qual uma tecnologia pode ter múltiplas indicações (90, 91, 92, 93). Esse processo múltiplo evita sobrecarga administrativa, agiliza o processo de tomada de decisão, expande a estratégia de acesso e ratifica a necessidade de aplicação de métodos inovadores no contexto da ATS.

Ademais, sabe-se que existe uma importante discrepância em relação ao acesso às imunoterapias no sistema público de saúde quando comparado à saúde suplementar, mesmo o SUS atendendo a uma população maior (96). Dessa forma, a estratégia de RCEI ponderada corrobora com a expansão do acesso a tecnologias que promovem mais qualidade de vida e aumento da sobrevida; características de suma importância quando o assunto é oncologia, ainda mais considerando o alinhamento com o programa Mais Acesso a Especialistas, propiciando aos profissionais da saúde de CACONS e UNACONS de todo o país um arsenal terapêutico inovador e disruptivo (97, 98).

A MSD Brasil considera pertinente a análise da RCEI Ponderada aqui proposta sem que a mesma substitua o caráter individual clínico e econômico de cada indicação de forma isolada e

entende que a proposta de ferramenta de suporte à análise pode auxiliar no processo de avaliação de tecnologias em saúde no SUS. Assim, a MSD Brasil reforça o compromisso ético com o processo e diretrizes metodológicas de avaliação de tecnologias em saúde da Conitec, reconhece a importância da independência das indicações em seus pareceres técnico-científicos respectivos, e mantém a proposta de preço apresentada para incorporação independentemente da aceitação da metodologia complementar proposta.

7. CONCLUSÕES

O SUS preconiza a equidade, integralidade e universalidade, entretanto, existem barreiras de acesso a assistência especializada de qualidade que representam um desafio de saúde pública, acarretando diagnósticos mais tardios, tratamentos subótimos e uma mortalidade alta para os pacientes com câncer de pulmão. Embora o câncer de pulmão não seja o mais incidente na população brasileira, esse tumor figura como a segunda maior mortalidade entre homens, ficando atrás de cânceres de próstata e em mulheres, também é a segunda maior mortalidade, ficando atrás de cânceres de mama.

A robustez dos desfechos clínicos e o reconhecimento dos benefícios clínicos associados à utilização do pembrolizumabe no tratamento em primeira linha para câncer de pulmão de estadio IV com alta expressão de PD- L1 já foi reconhecida em análises anteriores pela Conitec (79). O ensaio estudo que suporta essa indicação, o Keynote 024 é um ECR maduro, com mais de 60 meses de seguimento que adiciona taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, mantendo a qualidade de vida e com perfil de segurança manejável quando usando em primeira linha de tratamento para pacientes diagnosticados com câncer pulmão células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1. Desde a primeira análise interina, os resultados do Keynote-024 demonstraram significância estatística no que tange a redução do risco de morte, tendo na análise de 60 meses atingido uma redução de 38% do de morte desses pacientes. Ainda, destaca-se a duração de resposta significativamente superior verificada através do estudo, que eleva de 6 meses com o tratamento padrão para 29 meses no braço de pembrolizumabe. No contexto da jornada do paciente em tratamento para o câncer de pulmão no SUS, a adição do pembrolizumabe não requer mudanças no fluxo da jornada das pacientes, sendo facilmente incorporada à prática clínica.

No que tange aos aspectos econômicos relacionados ao pembrolizumabe, é trazida à luz uma metodologia que apoie a tomada de decisão de forma ampla, em situações como a desta molécula com múltiplas indicações no tratamento oncológico. Através da metodologia proposta é possível expandir o horizonte de análise de forma objetiva, propondo-se a avaliação concomitante da indicação objeto deste dossiê - tratamento em primeira linha para câncer de pulmão de estadio IV com alta expressão de PD- L1 – e a proposta de incorporação de pembrolizumabe para câncer de mama triplo negativo em estágio de alto risco. Os resultados obtidos a posicionam a incorporação de pembrolizumabe como viável para ambas as indicações, considerando apropriadamente características populacionais distintas entre si e, dessa forma, trazendo elementos que suportam a tomada de decisão por gestores públicos.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 6]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>
2. Interfarma. Câncer no Brasil: A jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros [Internet]. 2019 [cited 2022 May 25]. Available from: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/6231212/mod_resource/content/3/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008 May;83(5):584–94.
4. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). SEER Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [Internet]. Bethesda, MD: SEER; 2024 [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
5. Glode AE, May MB. Immune checkpoint inhibitors: Significant advancements in non-small cell lung cancer treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2021 Apr 22;78(9):769–80.
6. Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, Hirsch FR, Bonomi P, Bunn PA, et al. Current and Emergent Therapy Options for Advanced Squamous Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018 Feb;13(2):165–83.
7. Organização Mundial da Saúde (OMS). World Cancer Report [Internet]. 2020 [cited 2022 May 25]. Available from: https://www.iarc.who.int/cards_page/world-cancer-report/
8. Oncoguia C. <http://radardocancer.org.br/painel/pulmao/>. (Accessed Sep 20, 2022). Radar do Câncer.
9. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2018 Feb;44(1):55–64.
10. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2024 Dec 8]. Available from:

<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml;jsessionid=8C68706B717297D65824283D01DFE5C4#panelResultado>

11. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estatísticas de câncer. 2022 [cited 2025 Aug 17]. Números de câncer. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
12. Rodriguez-Canalez J, Parra-Cuentas E, Wistuba I. Lung Cancer. Reckamp KL, editor. Vol. 170. Cham: Springer International Publishing; 2016.
13. Lukeman JM. What Is Lung Cancer? In: Perspectives in Lung Cancer. S. Karger AG; p. 30–40.
14. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan 12;72(1):7–33.
15. Trufelli DC, Moraes TV, Lima AAPR, Giglio A Del. Epidemiological profile and prognostic factors in patients with lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016 Aug;62(5):428–33.
16. Ismael G, Coradazzi AL, Cantarelli A V., Abdalla KC, Mattos ER, Oliveira J d. S, et al. Lung cancer histology in a Brazil: A retrospective study of 1,887 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 May 20;29(15_suppl):e18039–e18039.
17. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017 [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 14]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/
18. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018 Jul 1;23(7):844–8.
19. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016 Jan;11(1):39–51.
20. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 22]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
21. Equipe Oncoguia. Em 2021, 62% dos pacientes com câncer tiveram diagnóstico tardio no país. 2023 [cited 2025 Aug 17]. Oncoguia. Available from:

<https://www.oncoguia.org.br/conteudo/em-2021-62-dos-pacientes-com-cancer-tiveram-diagnostico-tardio-no-pais/16465/7/>

22. Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019 Dec 17;4(1):61.
23. Gelatti ACZ, Cordeiro de Lima VC, Freitas H, Werutsky G, Gaiger AM, Klock C, et al. Real-World Prevalence of PD-L1 Expression Among Tumor Samples From Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020 Nov;21(6):e511–5.
24. Oliveira AC da SM de, Silva AVA da, Alves M, Cronemberger E, Carneiro BA, Melo JC, et al. Molecular profile of non-small cell lung cancer in northeastern Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(3).
25. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2078–92.
26. Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, Rosell R. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jan 1;10:1758834017745012.
27. Rossi A, Maione P, Santabarbara G, Sacco PC, Casaluze F, Sgambato A, et al. The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):471–9.
28. Morabito A. Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: is immunotherapy the ‘panacea’ for all patients? *BMC Med*. 2018 Dec 16;16(1):24.
29. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP) [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 6]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/>
30. Mouritzen MT, Carus A, Ladekarl M, Meldgaard P, Nielsen AWM, Livbjerg A, et al. Nationwide Survival Benefit after Implementation of First-Line Immunotherapy for Patients with Advanced NSCLC—Real World Efficacy. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 28;13(19):4846.
31. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). Lung and Bronchus Cancer [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

32. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Bethesda, MD: SEER; 2024 [cited 2024 Dec 8]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
33. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):288–93.
34. Walker MS, Wong W, Ravelo A, Miller PJE, Schwartzberg LS. Effect of Brain Metastasis on Patient-Reported Outcomes in Advanced NSCLC Treated in Real-World Community Oncology Settings. *Clin Lung Cancer*. 2018 Mar;19(2):139–47.
35. Centers for Disease Control and Prevention. The Cost of Cancer [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://blogs.cdc.gov/cancer/2021/10/26/the-cost-of-cancer/>
36. Cancela M, Almeida L. Impacto econômico da mortalidade prematura por câncer nos BRICS [Internet]. 2018 [cited 2022 May 25]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/rrc-40-artigo-impacto-economico-da-mortalidade-prematura-por-cancer-nos-brics_0.pdf
37. Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Performance Status Scale [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
38. Planchard D, Yokoi T, McCleod MJ, Fischer JR, Kim YC, Ballas M, et al. A Phase III Study of Durvalumab (MEDI4736) with or Without Tremelimumab for Previously Treated Patients with Advanced NSCLC: Rationale and Protocol Design of the ARCTIC Study. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2016;17(3):232-236e1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610622811&from=export>
39. Coelho JC, de Souza Carvalho G, Chaves F, de Marchi P, de Castro Jr G, Baldotto C, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG 0417). *JCO Glob Oncol*. 2022 May;(8).
40. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.

41. MSD. KEYTRUDA® (Pembrolizumabe): Bula do Medicamento [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <https://saude.msd.com.br/products/keytruda/>
42. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Keytruda for advanced non-small cell lung cancer. First drug approved in lung cancer for patients whose tumors express PD-L1. [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm465444.htm>.
43. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf>
44. Barham L. Early access to medicines scheme: lessons from Keytruda [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <http://social.eyeforpharma.com/market-access/early-access-medicines-scheme-lessons-keytruda>
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro de Medicamento: KEYTRUDA® (pembrolizumabe). 2021.
46. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/diretrizes-metodologicas>
47. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
48. Cochrane Library. RoB2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
49. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
50. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1600–9.
51. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for

- Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Mar 1;37(7):537–46.
52. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jul 20;39(21):2339–49.
 53. Chen W, Chen J, Zhang L, Cheng S, Yu J. Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression \geq 50%. *BMC Cancer*. 2023 Dec 1;23(1).
 54. Chen W, Liu H, Li Y, Xue W, Fan S, Sun J, et al. First-line immunotherapy efficacy in advanced squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 expression \geq 50%: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 14, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media SA; 2024.
 55. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
 56. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MMS, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2020 Jun;24(29):1–314.
 57. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos: Pulmão não-pequenas células: doença avançada. 2025. p. 1–31.
 58. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2025 — January 14, 2025. 2025.
 59. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023 Jan;
 60. Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al. Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 Apr 10;42(11):e23–43.

61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2023: Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 25]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
62. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(19):1823–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
63. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 May;393(10183):1819–30.
64. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2040–51.
65. de Castro GJ, Kudaba I, Wu Y, Lopes G, Kowalski D, Turna H, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score \geq 1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1986–91.
66. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1992–8.
67. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1999–2006.
68. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert Review Committee (pERC) - Final recommendation. Pembrolizumab (Keytruda). 2017.
69. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. 2017 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-123917/>
70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. NICE; 2018.

71. Haute Autorité De Santé (HAS). KEYTRUDA (pembrolizumab), anti-PD1 antibody. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. 2017.
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (non-small cell lung cancer). 2017.
73. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
74. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health. 2022 Jan;25(1):10–31.
75. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
76. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data. Medical Decision Making [Internet]. 2013 Aug 22;33(6):743–54. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X12472398>
77. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching. London; 2014.
78. Santos MAB. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional [Internet]. 1a edição. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz; 2018. 121 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
79. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 252 p.
80. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.
81. Fernandes RRA, Zimmerman IR, Cordeiro de Andrade KR. Monitoramento da Incorporação dos medicamentos para melanoma metastático e impacto orçamentário pós incorporação. JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA. 2024 Nov 30;9(s. 1).

82. Satouchi M, Hotta K, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, et al. Japan subset of Phase III study KEYNOTE-024: Pembrolizumab for PD-L1 TPS >=50%, treatment-naïve NSCLC. *Annals of Oncology*. 2017 Oct;28:ix73.
83. Barlesi F, Garon EB, Kim DW, Felip E, Han JY, Kim JH, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1–Expressing NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019 May;14(5):793–801.
84. Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset*. *Cancer Sci*. 2021 Dec 5;112(12):5000–10.
85. Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol*. 2021 Jul 9;11.
86. Lu Y, Zhang X, Ning J, Zhang M. Immune checkpoint inhibitors as first-line therapy for non-small cell lung cancer: A systematic evaluation and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1).
87. Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Zhuang WT, Ali WAS, et al. Role of antiangiogenic agents in first-line treatment for advanced NSCLC in the era of immunotherapy. *BMC Cancer*. 2023 Jan 21;23(1):72.
88. Ding Y, Lei S, Wang L, Tang L, Zhang Y, Liao Y, et al. Age-related efficacy of immunotherapies in advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive meta-analysis. *Lung Cancer*. 2024 Sep;195:107925.
89. Luciani A, Dottorini L, Battaiotto E, Petrelli F. Network meta-analysis of first-line systemic regimens for older patients with advanced NSCLC. *Anticancer Drugs*. 2024 Jul;35(6):576–83.
90. Vokinger KN, Kesselheim AS. Value-based pricing of drugs with multiple indications or in combinations — lessons from Europe. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Jan;19(1):1–2.
91. Michaeli DT, Mills M, Kanavos P. Value and Price of Multi-indication Cancer Drugs in the USA, Germany, France, England, Canada, Australia, and Scotland. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022 Sept;20(5):757–68.

92. McCarthy G, Young K, Madin-Warburton M, Mantaian T, Brook E, Metcalfe K, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK. *J Med Econ*. 2024 Dec 31;27(1):279–91.
93. Canada's Drug Agency. Guidance for Economic Evaluations of Tumour-Agnostic Products [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/mh0016-cadth-economic-guidance-for-tumor-agnostic-products-rev-june22.pdf>
94. Goldhaber-Fiebert JD, Cipriano LE. Pricing Treatments Cost-Effectively when They Have Multiple Indications: Not Just a Simple Threshold Analysis. *Med Decis Making*. 2023 Oct;43(7–8):914–29.
95. O'Donnell H, McCullagh L, Barry M, Walsh C. The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations. *Med Decis Making*. 2020 Feb;40(2):144–55.
96. Fiocruz. Apenas 3% dos recursos da saúde foram gastos com câncer no SUS: mais dados inéditos no 8º Big Data em Oncologia, em 13/6 [Internet]. 2023. Available from: <https://cee.fiocruz.br/?q=Apenas-3-dos-recursos-da-saude-foram-gastos-com-cancer-no-SUS-mais-dados-ineditos-no-8-Big-Data-em-Oncologia>
97. Ministério da Saúde. Programa Mais Acesso a Especialistas [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/balanco-2024/mais-acesso-a-especialistas>
98. Oncoguia. Novas ações no SUS prometem ampliar o acesso a especialistas [Internet]. 2025. Available from: <https://www.oncoguia.org.br/painel-politicas-publicas/novas-acoes-no-sus-prometem-ampliar-o-acesso-a-especialistas/>

ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca nas bases de dados e número de artigos encontrados.

| Base de dados | Estratégia de busca | Artigos encontrados |
|---------------|--|---------------------|
| Pubmed | <p>("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MH] OR "carcinoma, non-small-cell lung"[tw] OR "lung cancer, non small cell"[tw] OR "lung non small cell cancer"[tw] OR "lung non small cell carcinoma"[tw] OR "non small cell bronchial cancer"[tw] OR "non small cell lung cancer"[tw] OR "non small cell lung carcinoma"[tw] OR "non small cell pulmonary cancer"[tw] OR "non small cell pulmonary carcinoma"[tw] OR "pulmonary non small cell carcinoma"[tw])</p> <p>AND ("pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "MK3475" OR "Keytruda") NOT ("Clinical Conference"[pt] OR "Letter"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Editorial"[pt])</p> | 2.190 |
| LILACS | <p>("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas" OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Câncer Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de não-Pequenas Células") AND ("pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "MK3475" OR "Keytruda")</p> | 3 |
| Cochrane | <p>#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees</p> <p>#2 "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 pembrolizumab OR "MK-3475" OR "MK3475" OR "Keytruda"</p> <p>#5 #3 AND #4</p> | 0 |
| EMBASE | <p>('nsccl':ti,ab,kw OR 'bronchial non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'bronchial non small cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'carcinoma, non-small-cell lung':ti,ab,kw OR 'lung cancer, non small cell':ti,ab,kw OR 'lung non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'lung non small cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'non small cell bronchial cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell cancer, lung':ti,ab,kw OR 'non small cell lung cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell lung carcinoma':ti,ab,kw OR 'non small cell pulmonary cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell pulmonary carcinoma':ti,ab,kw OR 'non-small-cell lung carcinoma':ti,ab,kw</p> | 1262 |

| Base de dados | Estratégia de busca | Artigos encontrados |
|---------------|---|---------------------|
| | OR 'pulmonary non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'pulmonary non small cell carcinoma':ti,ab,kw) AND ('pembrolizumab':ti,ab,kw OR 'mk-3475':ti,ab,kw OR 'mk3475':ti,ab,kw OR 'keytruda':ti,ab,kw) NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'case report'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'human tissue'/de OR 'nonhuman'/de OR 'practice guideline'/de OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it) | |

Anexo 2. Artigos lidos por completo excluídos da revisão sistemática.

| ID | Periódico | Tipo de estudo | Referência | Motivo da exclusão |
|-----------------|--|----------------|------------|--|
| 1. Satouchi2017 | <i>Annals of Oncology</i> | ECR | (82) | Publicação de análise de subgrupo |
| 2. Barlesi2019 | <i>Journal of Thoracic Oncology</i> | ECR | (83) | População (pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO |
| 3. Satouchi2021 | <i>Cancer Science</i> | ECR | (84) | Publicação de análise de subgrupo |
| 4. Herbst2021 | <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> | RS | (85) | População (inclui estudos com outros níveis de PD-L1) não está de acordo com a PICO |
| 5. Castro2022 | <i>Journal of Clinical Oncology</i> | ECR | (65) | População (PD-L1 \geq 1%) não está de acordo com a PICO |
| 6. Lu2023 | <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> | RS | (86) | População (inclui estudos conduzidos em pacientes com outros estágios da doença) não está de acordo com a PICO |
| 7. Pang2023 | <i>BMC Cancer</i> | RS | (87,88) | População (inclui estudos conduzidos em pacientes com outros estágios da doença) não está de acordo com a PICO |

| | | | | | |
|----|-------------|--------------------------|----|------|--|
| 8. | Ding2024 | <i>Lung Cancer</i> | RS | (88) | População (inclui estudos conduzido em pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO |
| 9. | Luciani2024 | <i>Anti-Cancer Drugs</i> | RS | (89) | População (inclui estudos conduzidos em pacientes com outros estágios da doença) não está de acordo com a PICO |

ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática

Anexo 3. Avaliação da qualidade metodológica utilizando a metodologia GRADE - ECR.

| Avaliação da qualidade | | | | | | | | Resumo dos achados | | | | |
|--------------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|---------------------|---------|-----------------------|--------------------|-------------------|
| | | | | | | | | Número de pacientes | | Efeito | | Qualidade (GRADE) |
| Estudos | Delineamento | Limitações metodológicas | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Outras considerações | Pembro-lizumabe | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto | |
| Sobrevida global | | | | | | | | | | | | |
| Estudo Keynote-024 | ECR | Sem limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Sem imprecisão grave | Não detectado | Nenhuma | 103/154 | 123/151 | HR 0,62 (0,48 a 0,81) | 13 a menos por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Sobrevida livre de progressão | | | | | | | | | | | | |
| Estudo Keynote-024 | ECR | Sem limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Sem imprecisão grave | Não detectado | Nenhuma | 126/154 | 141/151 | HR 0,50 (0,39 a 0,65) | 12 a menos por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Taxa de resposta objetiva | | | | | | | | | | | | |
| Estudo Keynote-024 | ECR | Sem limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Sem imprecisão grave | Não detectado | Nenhuma | 71/154 | 47/151 | NR | 15 a mais por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |

| Avaliação da qualidade | | | | | | | | Resumo dos achados | | | | |
|--|---------------|--------------------------|---------------------------|---|-----------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|---------|-------------------|--|-------------------|
| Estudos | Delinea-mento | Limitações metodológicas | Inconsis-tência | Evidência indireta | Impreci-são | Viés de publicação | Outras con-siderações | Número de pacientes | | Efeito | | Qualidade (GRADE) |
| | | | | | | | | Pembro-lizumabe | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto | |
| Duração da resposta | | | | | | | | | | | | |
| Estudo Keynote-024 | ECR | Sem limi-tações gra-ves | Sem incon-sistência grave | Sem evi-dências in-diretas im-portantes | Sem im-precisão grave | Não detec-tado | Nenhuma | 71 | 47 | NR | Mediana 29 meses vs. 6,3 meses | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Segurança (EAs graus 3 a 5) | | | | | | | | | | | | |
| Estudo Keynote-024 | ECR | Sem limi-tações gra-ves | Sem incon-sistência grave | Sem evi-dências in-diretas im-portantes | Sem im-precisão grave | Não detec-tado | Nenhuma | 48/154 | 80/150 | NR | 22 a menos por 100 | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Qualidade de vida (mudança no QLQ-C30 entre o <i>baseline</i> e o seguimento de 15 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| Estudo Keynote-024 | ECR | Sem limi-tações gra-ves | Sem incon-sistência grave | Sem evi-dências in-diretas im-portantes | Grave | Não detec-tado | Nenhuma | 109 | 92 | | 6,9 (3,3 a 10,6) vs. -0,9 (-4,8 a 3,0) | ⊕⊕⊕○ Moderada |

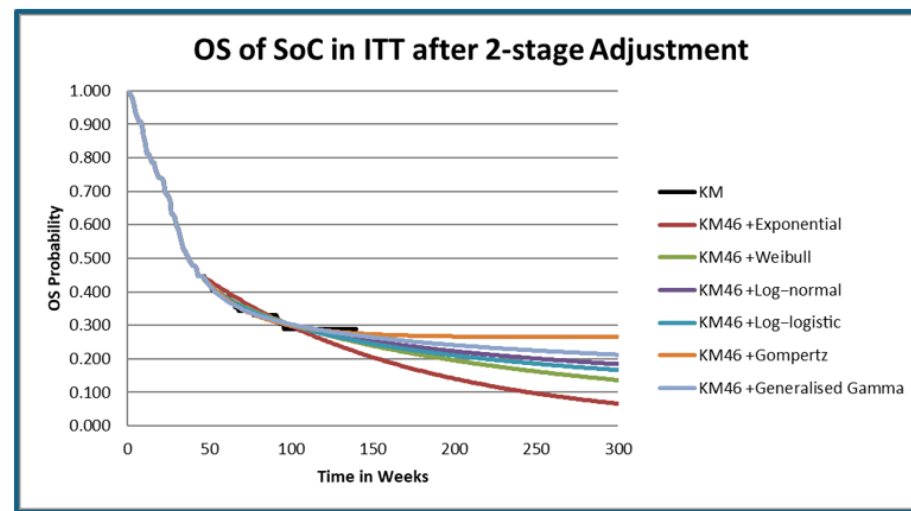
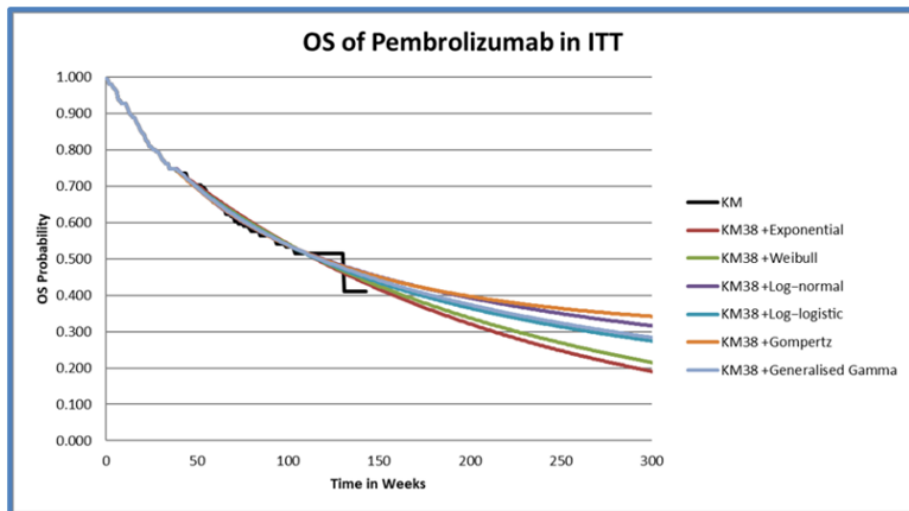
IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso; GRADE: The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30 Items; HR: *hazard ratio*; NR: não reportado.

Anexo 4. Avaliação da qualidade metodológica utilizando a metodologia GRADE – Revisões sistemáticas.

| Avaliação da qualidade | | | | | | | | Qualidade (GRADE) |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Estudos | Delineamento | Limitações metodológicas | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Outras considerações | |
| Sobrevida global | | | | | | | | |
| Chen <i>et al.</i> , 2024 | Revisões sistemáticas com meta-análise | Limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Imprecisão grave | Não detectado | Nenhuma | ⊕⊕○○ Baixa |
| Sobrevida livre de progressão | | | | | | | | |
| Chen <i>et al.</i> , 2024 e Chen <i>et al.</i> , | Revisões sistemáticas com meta-análise | Limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Sem imprecisão grave | Não detectado | Nenhuma | ⊕⊕⊕○ Moderada |

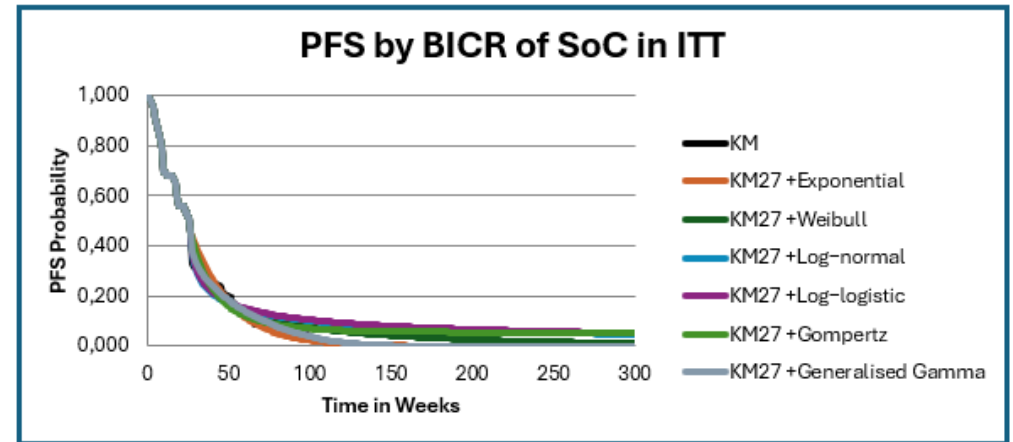
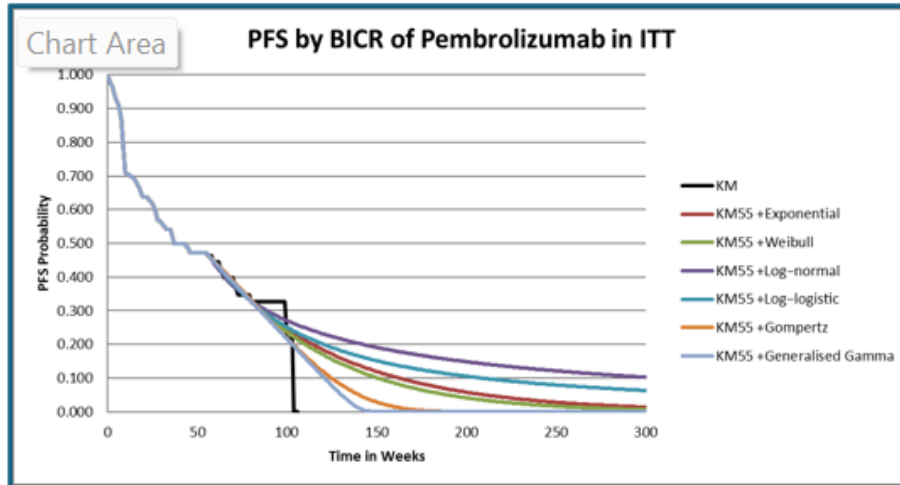
IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Anexo 5A. Extrapolação das curvas de Sobrevida Global de pembrolizumabe e quimioterapia ajustada do estudo Keynote-024.



KM, Kaplan-Meier; OS, Sobrevida Global (Overall Survival); ITT, Intent-to-Treat; SoC, Quimioterapia ajustada (Standard of Care).

Anexo 6B. Extrapolação das curvas de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão do estudo Keynote-024.



Anexo 7. Definição de custo dos estados de saúde.

Os dados apresentados nas tabelas abaixo correspondem aos custos ambulatoriais e hospitalares do manejo de pacientes com doença estável, doença em progressão sem metástase cerebral e doença em progressão com metástase cerebral, bem como custo de final de vida. Importante lembrar que para chegar ao custo final, os custos ambulatoriais e hospitalares foram somados e, aos procedimentos constantes, aplicou-se o fator de correção de 2,8, como explicado anteriormente no documento.

DOENÇA ESTÁVEL - SEM METÁSTASE CEREBRAL (custo anual) Progression-free state

| Procedimentos ambulatoriais | Code (SIGTAP) | % uso | Quantidade | Ambulatorial | Custo ajustado pela quantidade | Hospitalar | Custo ajustado pela quantidade |
|--|----------------|-------|------------|--------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|
| Consulta médica em atenção especializada | 03.01.01.007-2 | 100% | 12 | 10 | 120 | | |
| Hemograma completo | 02.02.02.038-0 | 100% | 12 | 4,11 | 49,32 | | |
| Dosagem de glicose | 02.02.01.047-3 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de ureia | 02.02.01.069-4 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de creatinina | 02.02.01.031-7 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de sódio | 02.02.01.063-5 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de potássio | 02.02.01.060-0 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de Transaminase glutamico-piruvica (TGP) | 02.02.01.065-1 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Glutamico-oxalacetica (TGO) | 02.02.01.064-3 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Fosfatase Alcalina | 02.02.01.042-2 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Gama GT | 02.02.01.046-5 | 100% | 12 | 3,51 | 42,12 | | |
| Dosagem de Bilirrubinas | 02.02.01.020-1 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Tempo de protrombina | 02.02.02.014-2 | 100% | 12 | 2,73 | 32,76 | | |
| Dosagem de T4 Livre | 02.02.06.038-1 | 100% | 12 | 11,6 | 139,2 | | |
| TSH | 02.02.06.025-0 | 100% | 12 | 8,96 | 107,52 | | |
| Radiografia de tórax (PA e perfil) | 02.04.03.015-3 | 100% | 4 | 9,5 | 38 | | |
| Tomografia computadorizada de tórax | 02.06.02.003-1 | 100% | 4 | 136,41 | 545,64 | 136,41 | 545,64 |
| Tomografia computadorizada de abdome | 02.06.03.001-0 | 100% | 2 | 138,63 | 277,26 | 138,63 | 277,26 |
| RNM de coluna | 02.07.01.005-6 | 30% | 1 | 268,75 | 80,625 | 268,75 | 80,625 |
| RNM de crânio | 02.07.01.006-4 | 100% | 1 | 268,75 | 268,75 | 268,75 | 268,75 |
| USG de tórax | 02.05.02.013-5 | 30% | 1 | 24,2 | 7,26 | 24,2 | 7,26 |
| Cintilografia óssea | 02.08.05.003-5 | 100% | 1 | 190,99 | 190,99 | 190,99 | 190,99 |
| PET-TC | 02.06.01.009-5 | 30% | 1 | 2.107,22 | 632,166 | | |
| Procedimento cirúrgico | 04.16.11.007-0 | 15% | 1 | | | 2.726,58 | 408,987 |
| Procedimentos intra-hospitalares | | % uso | Quantidade | | | | |
| Hospitalizações imprevistas (diária) | 03.01.06.002-9 | 10% | 10 | 12,47 | 12,47 | | |
| Visitas UTI (diária) | 08.02.01.010-5 | 5% | 10 | | | 139,00 | 69,5 |
| Visitas à emergência | 03.01.06.006-1 | 10% | 10 | 11 | 11 | | |
| Total custo anual | | | | | 2762,561 | | 1849,012 |
| Total custo semanal | | | | | 52,94 | | 35,44 |

PROGRESSÃO NÃO-SNC (custo recorrente anual) Post-progression

| Procedimentos ambulatoriais | Code (SIGTAP) | % uso | Quantidade | Ambulatorial | Custo ajustado pela quantidade | Hospitalar | Custo ajustado pela quantidade |
|--|----------------|--------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|
| Consulta médica | 03.01.01.007-2 | 100% | 12 | 10 | 120 | | |
| Fisioterapia motora | 03.02.05.002-7 | 30% | 10 | 4,67 | 14,01 | | |
| Fisioterapia respiratória | 03.02.04.001-3 | 10% | 120 | 6,35 | 76,2 | 6,35 | 76,2 |
| Hemograma completo | 02.02.02.038-0 | 100% | 12 | 4,11 | 49,32 | | |
| Dosagem de glicose | 02.02.01.047-3 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de ureia | 02.02.01.069-4 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de creatinina | 02.02.01.031-7 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de sódio | 02.02.01.063-5 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de potássio | 02.02.01.060-0 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de Transaminase glutâmico-piruvica (TGP) | 02.02.01.065-1 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Glutâmico-oxalacética (TGO) | 02.02.01.064-3 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Fosfatase Alcalina | 02.02.01.042-2 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Gama GT | 02.02.01.046-5 | 100% | 12 | 3,51 | 42,12 | | |
| Dosagem de Bilirrubinas | 02.02.01.020-1 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Tempo de protrombina | 02.02.02.014-2 | 100% | 12 | 2,73 | 32,76 | | |
| Radiografia de tórax (PA e perfil) | 02.04.03.015-3 | 100% | 4 | 9,5 | 38 | | |
| Tomografia computadorizada de tórax | 02.06.02.003-1 | 100% | 4 | 136,41 | 545,64 | 136,41 | 545,64 |
| Tomografia computadorizada de abdome | 02.06.03.001-0 | 100% | 4 | 138,63 | 554,52 | 138,63 | 554,52 |
| RNM de coluna | 02.07.01.005-6 | 30% | 1 | 268,75 | 80,625 | 268,75 | 80,625 |
| RNM de crânio | 02.07.01.006-4 | 100% | 1 | 268,75 | 268,75 | 268,75 | 268,75 |
| USG de tórax | 02.05.02.013-5 | 100% | 1 | 24,2 | 24,2 | 24,2 | 24,2 |
| Cintilografia óssea | 02.08.05.003-5 | 100% | 2 | 190,99 | 381,98 | 190,99 | 381,98 |
| PET-TC | 02.06.01.009-5 | 100% | 1 | 2.107,22 | 2107,22 | | |
| Transusão sanguínea | 03.06.02.012-2 | 50% | 1 | 17,04 | 8,52 | 17,04 | 8,52 |
| Oxigenoterapia (valor por hora) | 03.01.10.014-4 | 50% | | 0 | 0 | | |
| Procedimentos intra-hospitalares | | % uso | Quantidade | Valor unitário | | | |
| Hospitalizações (diária enfermaria) | 08.02.01.019-9 | 10% | 5 | | | 20,06 | 10,03 |
| Hospitalizações (diária UTI) | 08.02.01.010-5 | 10% | 5 | | 0 | 139 | 69,5 |
| Visitas à emergência | 03.01.06.006-1 | 10% | 1 | 11 | 1,1 | | |
| Total | | | | | 4552,445 | | 2019,965 |
| Total semanal | | | | | 87,25 | | 38,71 |

PROGRESSÃO SNC (custo recorrente anual) Post-progression

| Procedimentos ambulatoriais | Code (SIGTAP) | % uso | Quantidade | Ambulatorial | Custo ajustado pela quantidade | Hospitalar | Custo ajustado pela quantidade |
|--|----------------|--------------|-------------------|--------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|
| Consulta médica | 03.01.01.007-2 | 100% | 12 | 10 | 120 | | |
| Fisioterapia motora | 03.02.05.002-7 | 30% | 120 | 4,67 | 168,12 | | |
| Fisioterapia respiratória | 03.02.04.001-3 | 10% | 120 | 6,35 | 76,2 | 6,35 | 76,2 |
| Hemograma completo | 02.02.02.038-0 | 100% | 12 | 4,11 | 49,32 | | |
| Dosagem de glicose | 02.02.01.047-3 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de ureia | 02.02.01.069-4 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de creatinina | 02.02.01.031-7 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de sódio | 02.02.01.063-5 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de potássio | 02.02.01.060-0 | 100% | 12 | 1,85 | 22,2 | | |
| Dosagem de Transaminase glutâmico-piruvica (TGP) | 02.02.01.065-1 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Glutâmico-oxalacética (TGO) | 02.02.01.064-3 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Fosfatase Alcalina | 02.02.01.042-2 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Gama GT | 02.02.01.046-5 | 100% | 12 | 3,51 | 42,12 | | |
| Dosagem de Bilirrubinas | 02.02.01.020-1 | 100% | 12 | 2,01 | 24,12 | | |
| Dosagem de Tempo de protrombina | 02.02.02.014-2 | 100% | 12 | 2,73 | 32,76 | | |
| Radiografia de tórax (PA e perfil) | 02.04.03.015-3 | 100% | 4 | 9,5 | 38 | | |
| Tomografia computadorizada de tórax | 02.06.02.003-1 | 100% | 4 | 136,41 | 545,64 | 136,41 | 545,64 |
| Tomografia computadorizada de abdome | 02.06.03.001-0 | 100% | 4 | 138,63 | 554,52 | 138,63 | 554,52 |
| RNM de coluna | 02.07.01.005-6 | 30% | 1 | 268,75 | 80,625 | 268,75 | 80,625 |
| RNM de crânio | 02.07.01.006-4 | 100% | 3 | 268,75 | 806,25 | 268,75 | 806,25 |
| Transfusão sanguínea | 03.06.02.012-2 | 50% | 1 | 17,04 | 8,52 | 17,04 | 8,52 |
| Oxigenoterapia (valor por hora) | 03.01.10.014-4 | 50% | | 0 | 0 | | |
| Procedimentos intra-hospitalares | | % uso | Quantidade | | | | |
| Hospitalizações (diária enfermaria) | 08.02.01.019-9 | 50% | 5 | | | 20,06 | 50,15 |
| Hospitalizações (diária UTI) | 08.02.01.010-5 | 50% | 5 | | 0 | 139 | 347,5 |
| Visitas à emergência | 03.01.06.006-1 | 10% | 1 | 11 | 1,1 | | |
| Total | | | | | 2730,655 | | 2469,405 |
| Total semanal | | | | | 52,33 | | 47,33 |

Tratamento terminal

| Procedimentos | Código (SIGTAP) | % em uso | Quantidade | Custo unitário (Ambulatorial) | Custo ajustado pela quantidade | Custo unitário (Hospitalar) | Custo ajustado pela quantidade |
|---|-----------------|----------|------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Consulta médica em atenção especializada | 03.01.01.007-2 | 1 | 1 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| Tratamento clínico de paciente oncológico | 03.04.10.002-1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 367,44 | 367,44 |
| Hospitalização (diária enfermaria) | 08.02.01.019-9 | 1 | 10 | 0 | 0 | 20,06 | 200,6 |
| Hospitalização (diária UTI) | 08.02.01.010-5 | 0,2 | 5 | 0 | 0 | 139 | 139 |
| Hemograma | 02.02.02.038-0 | 1 | 5 | 4,11 | 20,55 | 0 | 0 |
| Dosagem glicose | 02.02.01.047-3 | 1 | 5 | 1,85 | 9,25 | 0 | 0 |
| Dosagem ureia | 02.02.01.069-4 | 1 | 5 | 1,85 | 9,25 | 0 | 0 |
| Dosagem de anticoagulante circulante | 02.02.02.016-9 | 1 | 5 | 4,11 | 20,55 | 0 | 0 |
| Dosagem de creatinina | 02.02.01.031-7 | 1 | 5 | 1,85 | 9,25 | 0 | 0 |
| Hemocultura | 02.02.08.015-3 | 0,5 | 1 | 11,49 | 5,745 | 0 | 0 |
| Total (R\$) | | | | | 84,595 | | 707,04 |

Anexo 8. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.

| Parâmetro | Base | Limite inferior | Limite superior | Distribuição |
|--------------------------------------|------|-----------------|-----------------|--------------|
| Utility - Pembro | | | | |
| Utility (morte a partir de 365 dias) | 0,82 | 0,66 | 0,98 | Beta |
| Utility (morte entre 180 e 364 dias) | 0,72 | 0,57 | 0,86 | Beta |
| Utility (morte entre 30 e 179 dias) | 0,61 | 0,49 | 0,73 | Beta |
| Utility (morte em menos de 30 dias) | 0,61 | 0,49 | 0,73 | Beta |
| Utility - QT | | | | |
| Utility (morte a partir de 365 dias) | 0,79 | 0,63 | 0,95 | Beta |
| Utility (morte entre 180 e 364 dias) | 0,70 | 0,56 | 0,84 | Beta |
| Utility (morte entre 30 e 179 dias) | 0,63 | 0,51 | 0,76 | Beta |
| Utility (morte em menos de 30 dias) | 0,51 | 0,41 | 0,62 | Beta |
| Custos | | | | |
| Utility (morte a partir de 365 dias) | 0,77 | 0,62 | 0,93 | Beta |
| Utility (morte entre 180 e 364 dias) | 0,70 | 0,56 | 0,84 | Beta |

| | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| Utility (morte entre 30 e 179 dias) | 0,57 | 0,45 | 0,68 | Beta |
| Custo - SLP | R\$247,47 | R\$185,60 | R\$309,33 | Lognormal |
| Custo – Pós-progressão | R\$631,73 | R\$473,80 | R\$789,67 | Lognormal |
| Custo pós descontinuação - Pembrolizumabe | R\$6.210,16 | R\$4.657,62 | R\$7.762,70 | Lognormal |
| Custo pós descontinuação - BSC | R\$4.351,89 | R\$3.263,91 | R\$5.439,86 | Lognormal |
| Custo de fim da vida (por evento) | R\$2.216,58 | R\$1.662,43 | R\$2.770,72 | Lognormal |
| Custo médio com eventos adversos - Pembrolizumabe | R\$13,65 | R\$6,83 | R\$20,48 | Lognormal |
| Custo médio com eventos adversos - BSC | R\$97,89 | R\$48,95 | R\$146,84 | Lognormal |
| Modelos de sobrevida | | | | |
| PFS Pembro:KM55 +Exponential -- parameter1 | 4,24 | 3,71 | 4,76 | Multivariate Normal |
| PFS SoC:KM27 +Generalised Gamma -- parameter1 | 3,90 | 2,94 | 4,86 | Multivariate Normal |
| PFS SoC:KM27 +Generalised Gamma -- parameter2 | -0,14 | -1,44 | 1,17 | Multivariate Normal |
| PFS SoC:KM27 +Generalised Gamma -- parameter3 | 2,80 | -1,14 | 6,74 | Multivariate Normal |
| OS Pembro:KM38 +Exponential -- parameter1 | 5,26 | 4,92 | 5,59 | Multivariate Normal |
| OS SoC:KM46 +Exponential -- parameter1 | 4,89 | 4,39 | 5,40 | Multivariate Normal |
| ToT Pembro - Variation from base case KM curve values (%) | 0,00 | 0,20 | -0,20 | Normal |
| ToT SoC - Variation from base case KM curve values (%) | 0,00 | 0,20 | -0,20 | Normal |