



Brasília, DF | novembro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 859

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

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) / Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Cecilia Menezes Farinasso – UATS/HAOC

Ludmila Peres Gargano – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Avaliação qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da consulta pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC-UFBA)

Chaiane dos Santos, Fábio de Souza Chagas, Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté, Tainã Queiroz Santos, George Amaral Santos, Jorge Alberto Bernstein Iriart, Martín Mezza e Maurice de Torrenté.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida

o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO MEDICAMENTO PEMBROLIZUMABE.	19
QUADRO 2: SOBREVIDA GLOBAL NO USO DE PEMBROLIZUMABE EM MONOTERAPIA.	28
QUADRO 3. SOBREVIDA GLOBAL NO USO DE PEMBROLIZUMABE ASSOCIADO À QUIMIOTERAPIA.	30
QUADRO 4. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO NO USO DE PEMBROLIZUMABE EM MONOTERAPIA.	34
QUADRO 5. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO NO USO DE PEMBROLIZUMABE ASSOCIADO À QUIMIOTERAPIA.	35
QUADRO 6. TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA NO USO DE PEMBROLIZUMABE EM MONOTERAPIA.	37
QUADRO 7. TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA NO USO DE PEMBROLIZUMABE ASSOCIADO À QUIMIOTERAPIA.	40
QUADRO 8. EVENTOS ADVERSOS NO USO DE PEMBROLIZUMABE EM MONOTERAPIA.	45
QUADRO 9. EVENTOS ADVERSOS NO USO DE PEMBROLIZUMABE ASSOCIADO À QUIMIOTERAPIA.	48
QUADRO 10. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DO USO DE PEMBROLIZUMABE EM MONOTERAPIA.	50
QUADRO 11. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA NO USO DE PEMBROLIZUMABE ASSOCIADO À QUIMIOTERAPIA.	54
QUADRO 12: <i>MARKET SHARE</i> (OU TAXA DE DIFUSÃO NO SUS) DOS CENÁRIOS ALTERNATIVOS 1 (QUIMIOTERAPIA VS PEMBROLIZUMABE) E 2 (QUIMIOTERAPIA VS. PEMBROLIZUMABE + QUIMIOTERAPIA).	66
QUADRO 13: <i>MARKET SHARE</i> (OU TAXA DE DIFUSÃO NO SUS) DOS CENÁRIOS ALTERNATIVOS 3 (QUIMIOTERAPIA VS PEMBROLIZUMABE VS PEMBROLIZUMABE + QUIMIOTERAPIA) E 4 (QUIMIOTERAPIA VS PEMBROLIZUMABE + QUIMIOTERAPIA, COM 100% DE MERCADO).	66
QUADRO 14. TECNOLOGIAS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS EM ESTÁDIOS AVANÇADOS OU METASTÁTICOS CUJOS TUMORES EXPRESSAM A MUTAÇÃO DO GENE PD-L1, EM PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO.	72
QUADRO 15. EVIDÊNCIAS PARA AS POPULAÇÕES PRIORIZADAS.	84

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ESTADOS DO MODELO DE SOBREVIVÊNCIA PARTICIONADA. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	60
FIGURA 2: ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – ANOS DE VIDA GANHOS COM QUALIDADE PARA PACIENTES COM CPCNP AVANÇANDO PD-L1 POSITIVO. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA	62
FIGURA 3: CURVA DE ACEITABILIDADE CONFORME LIMITE DE DISPOSIÇÃO A PAGAR – ANOS DE VIDA AJUSTADOS PELA QUALIDADE PARA PACIENTES COM CPCNP AVANÇANDO PD-L1 POSITIVO. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	65
FIGURA 4: GRÁFICO DE DISPERSÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE – ANOS DE VIDA AJUSTADOS PELA QUALIDADE PARA PACIENTES COM CPCNP AVANÇANDO PD-L1 POSITIVO. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	65
FIGURA 5. RESULTADOS DA ACE DOS MODELOS INTERNOS DA EMPRESA FABRICANTE DA TECNOLOGIA.....	85
FIGURA 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO PELA EMPRESA FABRICANTE DA TECNOLOGIA	85
FIGURA 7. DADOS DE DEMANDA AFERIDA E PROJEÇÃO DO NÚMERO DE INDIVÍDUOS EM INÍCIO DE QUIMIOTERAPIA, COMO PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO PARA O CPCNP AVANÇADO NO SUS. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA. A EXTRAPOLAÇÃO LINEAR FOI REALIZADA A PARTIR DE DADOS DE DEMANDA AFERIDA FORNECIDOS PELO DGITIS.	90
FIGURA 8 - TECNOLOGIAS CITADAS NA CONSULTA PÚBLICA Nº 37/2023. FONTE: CONSULTA PÚBLICA Nº 37/2023, CONITEC.	100

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO USO DE PEMBROLIZUMABE.	21
TABELA 2. PREÇOS DO MEDICAMENTO PEMBROLIZUMABE.	23
TABELA 3. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – ANOS DE VIDA GANHOS COM QUALIDADE PARA PACIENTES COM CPCNP AVANÇANDO PD-L1 POSITIVO.	62
TABELA 4. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – ANOS DE VIDA GANHOS COM QUALIDADE PARA PACIENTES COM CPCNP AVANÇANDO PD-L1 POSITIVO >1% (KEYNOTE-042)	63
TABELA 5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – ANOS DE VIDA GANHOS COM QUALIDADE PARA PACIENTES COM CPCNP AVANÇANDO PD-L1 POSITIVO >1% (KEYNOTE-042)	63
TABELA 6. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – ANOS DE VIDA GANHOS COM QUALIDADE PARA PACIENTES COM CPCNP AVANÇANDO COM PESQUISA PARA PD-L1 (KEYNOTE-189).	64
TABELA 7. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 1 (EM REAIS).	67
TABELA 8. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 2 (EM REAIS).	68
TABELA 9. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 3 (EM REAIS)	68
TABELA 10. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 4 (EM REAIS)	69
TABELA 11. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 5 (EM REAIS)	69
TABELA 12. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 37, DE ACORDO COM A ORIGEM.	79
TABELA 13. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 37, NO FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO 79	79
TABELA 14. RESULTADOS DA ACE COM PREÇO PROPOSTO E POPULAÇÃO PRIORIZADA.	89
TABELA 15. NOVA ESTIMATIVA POPULACIONAL PARA POPULAÇÕES PRIORIZADAS.....	91
TABELA 16. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA AS POPULAÇÕES PRIORIZADAS.	91
TABELA 17. CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 37/2023 - 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, OUTUBRO, 2023, BRASIL, (N=79).....	93

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3	RESUMO EXECUTIVO	10
4	INTRODUÇÃO	17
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	17
4.2	DESCRIÇÃO DO TRATAMENTO	18
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	19
5.2	PREÇO DA TECNOLOGIA	22
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
6.1	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	25
6.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	43
6.3	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS	50
6.4	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	59
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	60
7.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	60
7.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	66
8	ACEITABILIDADE	69
9	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	70
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	71
11	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	74
12	PERSPECTIVA DO PACIENTE	76
13	CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	77
15	CONSULTA PÚBLICA.....	78
15.1	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	78
15.2	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	92
16	RECOMENDAÇÃO FINAL	104
17	DECISÃO	105
18	REFERÊNCIAS	105
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	62
19	MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	140
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	165

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do pembrolizumabe (em monoterapia ou em associação com quimioterapia) para adultos com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) (PD-L1 positivos) em primeira linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos desse relatório são: a avaliação da eficácia, segurança, custo-efetividade e do impacto orçamentário do pembrolizumabe (em monoterapia ou em associação com a quimioterapia) para a indicação citada na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pembrolizumabe (em monoterapia ou em associação com quimioterapia).

Indicação: Câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) com expressão positiva ($\geq 1\%$) da mutação de PD-L1, em primeira linha de tratamento.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: No Brasil, estima-se que ocorreram 30 mil novos casos de câncer de pulmão em cada ano entre 2020 e 2022. As terapias antineoplásicas preconizadas na DDT de Câncer de Pulmão (DDTCP) incluem medicamentos à base de platina e etoposídeo. Em Diretrizes internacionais se recomenda, como primeira linha de tratamento, o pembrolizumabe isolado ou associado à quimioterapia para adultos com CPCNP avançado ou metastático e que expressam PDL-1. Discute-se que o preço de medicamentos como o pembrolizumabe pode tornar seu uso proibitivo, o que reforça a importância de ofertar pembrolizumabe à população de pacientes que mais se beneficiaria deste tratamento. Uma das possibilidades seria por meio da avaliação quantitativa da expressão da proteína PD-L1.

Pergunta: Para adultos com diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) cujos tumores expressam a mutação de PD-L1, o tratamento com pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) em primeira linha é mais eficaz, seguro, custo-efetivo e viável economicamente quando comparado à quimioterapia à base de platina?

Evidências científicas: Em tempo mediano de acompanhamento de 6 meses, o principal benefício do tratamento com pembrolizumabe em monoterapia em relação à quimioterapia com derivados de platina é a diminuição do risco de morte em adultos com boa capacidade funcional e com câncer de pulmão não-pequenas células, metastático, não extensivo e com escore de proporção tumoral (EPT) $\geq 50\%$ (SG HR 0,60 IC 95% 0,41 a 0,89; $P=0,005$; ITTn=305). Em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), o tratamento com pembrolizumabe nessa população foi superior à quimioterapia, atingindo critério de superioridade no estudo KEYNOTE 024 (mediana da SLP grupo pembrolizumabe 10,3 meses (IC 95% 6,7 a NR) e grupo quimioterapia 6,0 meses (IC 95% 4,2 a 6,2) (HR 0,50 IC 95% 0,37 a 0,68; $P<0,001$; ITTn=305)). Em tempo mediano de acompanhamento de 12,8 meses, adultos com características semelhantes e com EPT $\geq 1\%$, se observou maior eficácia dos tratamentos com pembrolizumabe isolado em relação à sobrevida global. Observou-se que a eficácia foi menor em participantes com EPT $<50\%$ (estudo KEYNOTE 042, EPT $\geq 50\%$ HR 0,69 IC 95% 0,56 a 0,85, $p=0,0003$; EPT $\geq 20\%$ 0,77 IC 95% 0,64 a 0,92, $p=0,0020$, e EPT $\geq 1\%$ HR 0,81 a 0,71–0,93, $p=0,0018$, ITTn=1.274). Em análise exploratória do subgrupo com EPT entre 1 e 49% não houve diferença entre os grupos

(HR 0,92 IC 95% 0,77 a 1,11). Tratamentos com pembrolizumabe isolado foram associados a uma melhora da qualidade de vida e maior segurança que quimioterapia, com uma menor frequência de eventos adversos graves e ausência de toxicidade hematológica. Em tempo mediano de seguimento de 10,5 meses, tratamentos de adultos com tumor de histologia não escamosa com a associação entre pembrolizumabe e quimioterapia em relação à quimioterapia foram associados a uma maior SG e SLP, de forma independente da EPT (SG HR 0,49; IC 95% 0,38 a 0,64; $P < 0,001$. SLP HR 0,52; IC 95% 0,43 a 0,64; $P < 0,001$; nITT=616). Para essa mesma população a associação entre pembrolizumabe e quimioterapia não foi diferente de quimioterapia em relação à incidência de eventos adversos graves e qualidade de vida. Sobre a SG, em tumores com histologia escamosa a associação foi mais eficaz que quimioterapia em participantes com EPT entre 1 e 49%, mas não em participantes com EPT $\geq 50\%$ (EP $< 1\%$, 64.2% vs. 43.3%; HR 0,61 IC 95% 0,38 a 0,98. EPT entre 1 e 49%, 65.9% vs. 50.0%; HR 0,57 IC 95% 0,36 a 0,90]. EPT $\geq 50\%$ 63.4% vs. 51.0%, HR 0,64 IC 95% 0,37 a 1,10). Em indivíduos com câncer metastático e doença extensiva a utilização da associação entre pembrolizumabe e quimioterapia em relação à quimioterapia foi associada a modestos ganhos em sobrevida global e livre de progressão, mas com valor superior do intervalo de confiança, no caso da sobrevida global, muito próximo a 1 (sem diferença de efeito relativo).

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-utilidade por meio de um modelo de sobrevida particionada, considerando dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos estudos incluídos nesse parecer. Em simulação com horizonte temporal de 20 anos os tratamentos com quimioterapia foram associados a menor efetividade e custo, enquanto pela intervenção com pembrolizumabe observou-se custo incremental de R\$ 891.479 e efetividade incremental de 0,63. Na simulação para a intervenção com pembrolizumabe + quimioterapia, observou-se maior custo incremental (R\$ 1.190.879) e efetividade incremental de 0,07 por QALY. Dessa forma, as relações de custo-efetividade incrementais (RCEI) foram de R\$ 1.426.264 por QALY, para a comparação entre pembrolizumabe isolado e quimioterapia e de R\$ 17.012.563 por QALY para a comparação entre pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia. Ambos os valores ultrapassam o limiar de custo-efetividade do SUS de R\$ 40.000/QALY. Ademais, comparando exclusivamente pembrolizumabe com quimioterapia para a população com PD-L1 $> 1\%$, a RCEI foi de R\$ 1.188.844/QALY; já para a população com PD-L1 $> 50\%$, a RCEI foi de R\$ 1.530.800/QALY. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que após 1.000 iterações, a quimioterapia foi a terapia mais custo-efetiva (preferível) até o limiar de disposição a pagar de aproximadamente um milhão e quatrocentos mil reais por QALY, enquanto acima desse limiar pembrolizumabe + quimioterapia seria a terapia mais custo-efetiva.

Análise de impacto orçamentário: Utilizou-se o método epidemiológico para definição da população elegível. Consideraram-se os custos diretos com a aquisição de pembrolizumabe e o teste diagnóstico para o biomarcador PDL-1 requerido em bula, além dos custos por intercorrências por eventos adversos. Consideraram-se quatro

cenários alternativos possíveis. Segundo a análise, o gasto atual com a quimioterapia em primeira linha de tratamento (cenário atual) acumulado em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 182 milhões. Em um primeiro cenário alternativo, se o pembrolizumabe em monoterapia substituir gradualmente a quimioterapia à base de platina, o gasto acumulado em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 6 bilhões. Caso a associação de pembrolizumabe + quimioterapia substitua gradualmente a quimioterapia, o impacto acumulado é esperado em torno de R\$ 10 bilhões. Por outro lado, se pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia substituírem a quimioterapia, o impacto em cinco anos esperado é de cerca de R\$ 16 bilhões. Se 100% dos pacientes usarem pembrolizumabe monoterapia desde o primeiro ano de incorporação, o montante em cinco anos após a introdução do pembrolizumabe + quimioterapia seria em torno de R\$ 26 bilhões. Segundo a análise de sensibilidade, os parâmetros que têm maior probabilidade de influenciar os resultados são o custo do pembrolizumabe, a porcentagem da população usuária do SUS e a positividade para PD-L1.

Recomendações de agências internacionais de ATS: O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou condicionalmente o reembolso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia (pemetrexede e platina) para CPCNP metastático de células não escamosas em adultos sem mutações de EGFR e ALK e sem tratamento quimioterápico sistêmico prévio. Da mesma forma, recomendou condicionalmente o reembolso de pembrolizumabe em combinação com carboplatina e paclitaxel para o tratamento de pacientes com CPCNP metastático de células escamosas, em adultos sem tratamento sistêmico prévio. De acordo com o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o pembrolizumabe foi recomendado em conjunto com carboplatina e paclitaxel para pacientes adultos com CPCNP escamosas metastático não tratado. Recomenda ainda o pembrolizumabe com pemetrexede e quimioterapia com platina para pacientes adultos com CPCNP não escamosas metastático não tratado. Já a *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o pembrolizumabe para uso restrito como monoterapia para CPCNP metastático em primeira linha em pacientes adultos cujo tumor tenha TPS de PD-L1 $\geq 50\%$. Da mesma forma, a combinação de pembrolizumabe com carboplatina e paclitaxel/ nab-paclitaxel foi aprovada para uso restrito em adultos com CPCNP de células escamosas metastático em primeira linha. O documento escocês cita que a disponibilização do pembrolizumabe para doença avançada já teria sido realizada.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Foram selecionados 11 medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com CPCNP em estádios avançados ou metastáticos cujos tumores expressam a mutação do gene PD-L1, em primeira linha de tratamento. São eles: camrelizumab, famitinib, tiragolumab, atezolizumabe, domvanalimab, zimberelimab, bintrafusp alfa, ivonescimab, ociperlimab, tislelizumab e serplulimab, em esquemas terapêuticos combinados ou em monoterapia, nas formas farmacêuticas oral e intravenosa. O único com registro na Anvisa é o

atezolizumabe IV, em monoterapia no tratamento adjuvante de pacientes em estágio IB a IIIA; e possui recomendação pelo CADTH. Os demais medicamentos não possuem registros ou recomendações pelas agências de ATS, e os ensaios clínicos estão em andamento com previsões de finalização entre 2023 e 2027.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública de número 18/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 18/05/2023 a 22/05/2023 e seis pessoas se inscreveram. O participante relatou que foi diagnosticado com câncer de pulmão, em estágio IV, com metástase óssea, em 2019, e que iniciou o tratamento com a quimioterapia e logo em seguida o pembrolizumabe já foi associado ao tratamento. Com os primeiros resultados positivos após a introdução do pembrolizumabe, foi orientado ao uso isolado desse medicamento após seis ciclos com a quimioterapia. Desde então faz aplicação isolada do pembrolizumabe, de 21 em 21 dias. Percebeu remissão da doença, sem ocorrência de eventos adversos. Consegue realizar suas atividades diárias e praticar exercícios físicos.

Considerações finais: Os tratamentos com pembrolizumabe isolado ou em associação à quimioterapia são mais eficazes que a quimioterapia, aumentando a sobrevida global e livre de progressão. A utilização isolada do medicamento melhora a qualidade de vida e está associada a uma menor frequência de eventos adversos hematológicos graves. Em simulações com horizonte temporal de 20 anos na perspectiva do SUS foram observadas relações de custo-efetividade bastantes desfavoráveis ao sistema de saúde e acima dos limiares de custo-efetividade estabelecidos. Uma possível incorporação do pembrolizumabe ao custo utilizado neste parecer traria hoje ineficiência ao sistema de saúde, deslocando tratamentos mais eficientes. Outro aspecto marcante e relacionado ao custo do medicamento foi o impacto orçamentário, com previsões de gastos em cinco anos na casa dos bilhões de reais. Nesse contexto, espera-se, no caso de uma incorporação do pembrolizumabe ao SUS, que a difusão seja bastante agressiva dadas os evidentes benefícios observados pelo tratamento com esse imunoterápico. Assim cenários com taxas de difusão mais agressivas seriam os mais prováveis, mas também os associados a maiores desembolsos. O custo do tratamento parecer ter sido uma barreira ao financiamento em contextos internacionais, dado que as agências de ATS de outros países recorreram a acordos comerciais para reduzir o preço de pembrolizumabe e melhorar a razão de custo-efetividade do tratamento para um perfil considerado adequado em cada país.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 120ª reunião ordinária, realizada no dia 29 de junho de 2023, deliberaram por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático por considerar as razões de custo-efetividade e impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 37 foi realizada entre os dias 18/09/2023 e 09/10/2023. Foram recebidas 152 contribuições, sendo 73 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 79 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições técnico-científicas foram, majoritariamente, feitas por profissionais de saúde (n=41; 56,16%), concentrados na região Sudeste do país (n=55; 75,34%), e de idade entre 40 e 59 (n=32; 45,71%). As contribuições destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, especialmente em termos de ganhos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão, bem como o perfil de segurança favorável, quanto comparado à quimioterapia. Também se ressaltou a necessidade de redução de preço para que o tratamento se torne custo-efetivo para o SUS. Considerando as contribuições recebidas pelos especialistas, as discussões realizadas durante a 120ª reunião ordinária da Conitec, e o preço proposto pelo fabricante (R\$ 8.021,43 por frasco ampola), as análises econômicas foram revisadas pelos autores deste relatório de recomendação com foco em três populações. **População 1** (pembrolizumabe em monoterapia para PD-L1 \geq 50%): ICER de R\$201.366 por QALY, e AIO de R\$416.057.181 acumulado em cinco anos. **População 2** (pembrolizumabe em monoterapia para PD-L1 \geq 1%): ICER de R\$571.425 por QALY, e AIO de R\$955.375.936 acumulado em cinco anos. **População 3** (pembrolizumabe associado à quimioterapia para PD-L1 1-49%): ICER de R\$267.216 por QALY, e AIO de R\$508.422.162 acumulado em cinco anos. Em relação às contribuições recebidas por meio do formulário de experiência ou opinião, todas foram submetidas à análise de conteúdo temática. Das 79 contribuições, todas expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, portanto, favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada. Os participantes com experiência no uso do pembrolizumabe relataram como efeitos positivos a baixa toxicidade, a facilidade de manipulação do medicamento e a ausência de eventos adversos graves. Foram destacados, também, o aumento da sobrevida, a remissão da doença e o menor tempo de tratamento. A partir destes aspectos, foi possível observar relatos sobre a melhora na qualidade de vida e a possibilidade de desenvolver atividades cotidianas. Enquanto efeitos negativos e dificuldades no uso do pembrolizumabe, os participantes expressaram a dificuldade no acesso em função do custo do medicamento.

Recomendação final da Conitec: Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec no dia 01 de novembro de 2023 deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do 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. Justificou-se a recomendação porque, apesar do reconhecimento dos benefícios clínicos da tecnologia, da exploração de novos cenários clínicos e do aperfeiçoamento dos parâmetros econômicos em nova análise, a relação de custo-efetividade incremental obtida para a tecnologia ainda permaneceu distante do limiar considerado como

eficiente para o sistema de saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 856/2023.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático.

COMPÊNDIO ECONÔMICO							
Preço Cmed	Preço PMVG 18% para a apresentação 100 mg/4 mL solução injetável em frasco-ampola de 4 mL (consulta em 01/04/2023 e em 09/11/2023) – R\$ 15.331,48						
Preço final proposto para incorporação	R\$ 8.021,43 por frasco-ampola de pembrolizumabe considerando a alíquota de ICMS 17%.						
Desconto sobre preço CMED	Em relação ao preço Cmed – 52%						
Custo de tratamento por paciente	R\$ 11.390,43/mês (1,42 frasco-ampolas por mês)						
RCEI final	<ul style="list-style-type: none"> População 1: pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ - R\$ 201.366,00/QALY População 2: pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ - R\$ 267.216,00/QALY População 3: pembrolizumabe associado à quimioterapia para pacientes com CPCNP para o subgrupo de pacientes com PD-L1 1-49% - R\$ 267.216,00/QALY 						
População estimada	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
Impacto Orçamentário	<p>Cenário 1 – consideração de gastos de recursos em saúde e com aquisição do medicamento. Taxa de difusão considerada, 30% até 70% em cinco anos) – Impacto orçamentário:</p> <p>População 1: pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ - R\$ 37.477.615 no 1º ano e R\$ 123.199.525 no 5º ano, para um acumulado em cinco anos de R\$ 416.057.181.</p> <p>População 2: pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ - R\$ 91.350.374 no 1º ano e R\$ 279.903.163 no 5º ano, para um acumulado em cinco anos de R\$ 955.375.936.</p>						

População 3: pembrolizumabe associado à quimioterapia para pacientes com CPCNP para o subgrupo de pacientes com PD-L1 1-49% - R\$ 45.313.348 no 1º ano e R\$ 150.771.586 no 5º ano, para um acumulado em cinco anos de R\$ 508.422.162.

Cenário 2 – consideração de gastos com aquisição do medicamento. Taxa de difusão considerada, 30% até 70% em cinco anos) – Impacto orçamentário:

População 1: pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ - acumulado em cinco anos de R\$ 412.363.797

População 2: pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ - acumulado em cinco anos de R\$ 941.084.788.

População 3: pembrolizumabe associado à quimioterapia para pacientes com CPCNP para o subgrupo de pacientes com PD-L1 1-49% - acumulado em cinco anos de R\$ 502.672.735.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

De acordo com estimativas do ano de 2018, o câncer de pulmão é o de maior incidência mundialmente (2,1 milhões), sendo mais incidente em homens (risco de 35,5 a cada 100 mil) do que em mulheres (risco de 19,2 a cada 100 mil)(1). No Brasil estima-se que ocorreram 30 mil novos casos de câncer de pulmão em cada ano entre 2020 e 2022, sendo 17.760 novos casos em homens (risco de 16,99 a cada 100 mil) e 12.440 em mulheres (risco de 11,56 a cada 100 mil) (2).

Os fatores de risco mais relevantes são a exposição ativa e passiva ao tabaco; a exposição ocupacional a agentes carcinogênicos e a exposição a suplementos de betacaroteno em alta dose (2).

Pela análise de dados provenientes de registros de câncer brasileiros entre 2000 e 2012 observou-se uma diminuição na incidência de câncer de pulmão em homens (de 23,4 a cada 100 mil em 2000 para 18,47 a cada 100 mil em 2012)(3). Entretanto, a incidência aumentou em mulheres no mesmo período (de 7,92 a cada 100 mil em 2000 para 9,12 a cada 100 mil em 2012) (3). De forma paralela, a mortalidade pela doença diminuiu para homens (de 16,12 a cada 100 mil em 2000 para 15,11 a cada 100 mil em 2014) e aumentou para mulheres (de 6,02 a cada 100 mil em 2000 para 8,29 a cada 100 mil em 2014) (3).

No caso de câncer de pulmão de células não pequenas, as mulheres avaliadas nos registros foram mais comumente diagnosticadas nos estádios I e IV, e os homens, nos estádios II e III (4). Cabe destacar que o tempo estimado entre o momento do diagnóstico e o início do tratamento foi de 27 dias (4). As pacientes incluídas nesse estudo eram mais jovens, negras, não fumantes e com tumores diagnosticados em estágio mais avançado, em comparação com os homens (4).

Em estudo transversal conduzido em Porto Alegre em 2017, foram avaliados 1.030 pacientes com câncer primário de pulmão do tipo células não pequenas que passaram por cirurgia de ressecção para câncer de pulmão entre 1986 e 2015 (4). Acompanhando a tendência mundial, a maioria foi de homens (64.5%), com média de idade de 62,8 anos, enquanto a média de idade das mulheres foi de 60,8 anos (4). Houve predominância de casos de adenocarcinoma e de carcinoma de células escamosas (44,5% e 40,6%, respectivamente) (4).

Há quatro tipos histológicos principais: células não pequenas, células grandes, células escamosas e adenocarcinomas (1). O tipo histológico de células não pequenas (CPCNP) representa cerca de 80% dos casos (5). A detecção ocorre frequentemente nos estádios mais avançados da doença, com 70% dos casos em doença localmente avançada (estádio III) ou metastática (estádio IV) (6). Nesses casos a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 19% (6).

O estudo das vias e mecanismos de modulação (inibição) do sistema imune em tumores sólidos contribuiu para o desenvolvimento de terapias-alvo antineoplásicas, como o pembrolizumabe (6). O entendimento de que a via de sinalização PD-1/PD-L1 é uma das principais relacionadas ao escape tumoral ao sistema imune, culminou com o desenvolvimento de imunoterápicos cujo mecanismo de ação envolve o bloqueio dos receptores PDL-1(6). A expressão do PDL-1 é variável e a densidade desses receptores em um tumor é medida pelo escore de proporção do tumor (TPS), em análise laboratorial de amostras do tumor. O ponto de corte para determinar que um paciente tem expressão da proteína é pelo menos 1% de expressão, sendo que, em ensaio clínicos, também é possível encontrar a classificação de TPS>50% como positivo (7).

A prevalência da expressão de PD-L1 na população brasileira foi mensurada em estudo conduzido em seis laboratórios nacionais. A prevalência de positividade de PD-L1 foi de 43,46% no total, com 25,63% no TPS de 1% a 49% e 17,83% com TPS de $\geq 50\%$ (7). A positividade para PD-L1 foi associada a um menor tempo de sobrevida livre de doença e menor tempo de sobrevida em pacientes diagnosticados com CPCNP que passaram por cirurgia (7), e é considerada um fator de prognóstico ruim para estes pacientes (7).

4.2 Descrição do tratamento

O pembrolizumabe pertence à classe terapêutica de inibidores de *checkpoint* imunes (ICI), e é considerado em diretrizes internacionais como tratamento padrão (em primeira ou segunda linha, em associação ou não à quimioterapia) para pacientes com CPCNP sem mutações dos genes EGFR ou ALK (7,8) e expressão de PDL-1. O tratamento isolado ou associado à quimioterapia é recomendado em diretriz internacional para adultos com expressões variáveis de PD-L1 e a magnitude do efeito em termos de sobrevida global e de progressão está geralmente associada aos diferentes níveis de expressão de PDL-1(8).

Na diretriz de tratamento da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) além do pembrolizumabe, recomendam-se outros tratamentos como atezolizumabe e bevacizumabe, para pacientes cujos níveis de PD-L1 são inferiores a 50% ou

desconhecidos (8). Para o paciente com apresentação clínica de doença metastática, recomendam-se a caracterização histológica (8) e a pesquisa por marcadores moleculares (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PD-L1), cujo resultado influenciará no planejamento da conduta terapêutica (8).

Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para tratamento de câncer de pulmão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) recomendam-se como possibilidades de tratamento para CPCNP cirurgia, radioterapia e quimioterapia (9). O esquema quimioterápico previsto inclui medicamentos à base de platina, isto é, cisplatina ou carboplatina, e o etoposídeo. Ademais, a DDT prevê outras opções de esquemas de quimioterapia (9).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O **Quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica do medicamento.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do medicamento pembrolizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pembrolizumabe
Classe terapêutica	Outros antineoplásicos
Categoria Regulatória	Biológico
Número de registro	101710209
Apresentação	100mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4ml de solução (25 mg/ml)
Detentor do registro	MERCK SHARP & DOHME® FARMACEUTICA LTDA.
Fabricante	MSD International GmbH T/A MSD® Ireland (Carlow)
Indicações aprovadas na Anvisa	<ul style="list-style-type: none">• Câncer de pulmão de células não pequenas:<ul style="list-style-type: none">o em combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.o em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel para tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP escamoso e metastático.

	<p>o em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ em estadio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou ▪ metastático <p>em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP em estágio avançado, cujos tumores expressam PD-L1, com PPT $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com pembrolizumabe. A expressão de PD-L1 deve ser avaliada usando um kit de ensaio PD-L1 validado.</p>
Indicação proposta	Adultos com diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) em primeira linha de tratamento, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, cujos tumores expressam a mutação do gene PD-L1 (em qualquer nível de positividade)
Posologia e forma de administração	<p><u>Em monoterapia</u> Dose recomendada: 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Duração/ tempo de tratamento: Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses</p> <p><u>Terapia de combinação: mesmas doses e tempo de tratamento.</u> Administrar antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia</p>

Fonte: Bula dos medicamentos – ANVISA (10).

Advertências e precauções:

Ao avaliar o status de PD-L1 do tumor, é importante que uma metodologia validada e robusta seja escolhida para minimizar determinações falso negativo ou falso positivo (10).

O uso pode estar relacionado a reações adversas imunomediadas; pneumonite imunomediada; colite imunomediada; reações adversas imunomediadas de pele; reações adversas relacionadas a transplantes; aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo (adicionado a um análogo de talidomida e a dexametasona).

Contraindicações

Pembrolizumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes ativos (10).

Reações adversas

A **Tabela 1** a seguir apresenta as principais reações adversas relacionadas ao medicamento, conforme indicadas em bula.

Tabela 1. Reações adversas relacionadas ao uso de pembrolizumabe.

	Monoterapia	Combinação com quimioterapia
Infecções e infestações		
Comuns	Pneumonia	Pneumonia
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Muito comuns	Anemia	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia
Comuns	Trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	Neutropenia febril, linfopenia
Distúrbios do sistema imune		
Comuns	Reação relacionada à infusão	Reação relacionada à infusão
Distúrbios endocrinológicos		
Muito comuns	Hipotireoidismo	Hipotireoidismo
Comuns	Hipertireoidismo, tireoidite	Insuficiência adrenal, tireoidite, hipertireoidismo
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Muito comuns	Redução de apetite	Hiponatremia, hipocalcemia, redução de apetite
Comuns	Hiponatremia, hipocalcemia	Hipocalcemia
Distúrbios psiquiátricos		
Muito comuns		Insônia
Comum	Insônia	
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comuns	Cefaleia	Neuropatia periférica, cefaleia, tontura, disgeusia
Comuns	Tontura, neuropatia periférica, letargia, disgeusia	Letargia
Distúrbios oculares		
Comuns	Olho seco	Olho seco
Distúrbios cardíacos		
Comuns	arritmia cardíaca (incluindo fibrilação atrial)	arritmia cardíaca (incluindo fibrilação atrial)
Distúrbios vasculares		
Comuns	Hipertensão	Hipertensão, vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Muito comuns	Dispneia, tosse	Dispneia, tosse
Comuns	Pneumonite	Pneumonite
Distúrbios gastrointestinais		
Muito comuns	diarreia, dor abdominal, náusea, vômitos, constipação	náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal, constipação
Comuns	Colite, boca seca	Colite, gastrite, boca seca

Distúrbios hepatobiliares		
Comuns		Hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Muito comuns	Prurido, erupção cutânea	Alopecia, erupção cutânea
Comuns	reações cutâneas graves, eritema, dermatite, pele seca, vitiligo, alopecia, eczema, dermatite acneiforme	reações cutâneas graves, eritema, dermatite acneiforme, dermatite, pele seca, eczema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Muito comuns	dor musculoesquelética, artralgia	artralgia, dor musculoesquelética, miosite
Comuns	dor nas extremidades, artrite, miosite	dor nas extremidades, artrite
Distúrbios renais e urinários		
Comuns		Disfunção renal aguda
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Muito comuns	Fadiga, astenia, edema, pirexia	Fadiga, astenia, pirexia, edema
Comuns	Doença tipo influenza, calafrio	Doença tipo influenza, calafrios
Exames laboratoriais		
Muito comuns		Aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase
Comuns	aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de fosfatase alcalina sanguínea, hipercalcemia, aumento de bilirrubina sanguínea, aumento de creatinina sanguínea	aumento de creatinina sanguínea, aumento de fosfatase alcalina sanguínea, hipercalcemia, aumento de bilirrubina sanguínea

Fonte: Bula de medicamento pembrolizumabe (10).

5.2 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS). Pesquisou-se também na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas (Tabela 2).

Tabela 2. Preços do medicamento pembrolizumabe.

APRESENTAÇÃO	Preço unitário de 1 frasco-ampola na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
PEMBROLIZUMABE, CONCENTRAÇÃO:25 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA: SOLUÇÃO INJETÁVEL	R\$ 13.092,65	R\$ 15.331,48

Legenda: *Referente ao menor valor das consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) do período de 24 de outubro de 2021 a 24 de abril de 2023 (data de consulta: 24 de abril de 2023). Código da compra BR0440269, realizada em 28/01/2022 por dispensa de licitação pelo município de Santa Rita do Passa Quatro.

**Referente ao valor de 18% de ICMS do preço máximo de venda ao Governo (PMVG) da lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no mês de abril de 2023.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram incluídos para a síntese de evidências clínicas dezessete estudos provenientes de 6 estudos clínicos randomizados, a saber, KEYNOTE-021 (11–13), KEYNOTE-024 (14–17), KEYNOTE-189 (18–22), KEYNOTE-042 (23,24), KEYNOTE-407 (25,26) e KEYNOTE-604 (27).

Em todos os 6 estudos principais originários foram avaliados grupos de adultos não tratados anteriormente e diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células, escamoso ou não escamoso, em estágio III ou IV, com diferentes escores de proporção tumoral (<1%; ≥1% ou ≥50%), sem mutações EGFR ou translocações ALK e ECOG 0 ou 1. As intervenções utilizadas foram pembrolizumabe isoladamente ou em associação com quimioterapia e os comparadores foram esquemas de tratamento à base de platina. A população incluída em cada estudo e os tratamentos instituídos serão brevemente apresentados a seguir.

Neste momento, para facilitar a compreensão do leitor esses estudos serão apresentados em dois grandes grupos, daqueles em que pembrolizumabe é instituído como tratamento isolado e outros em que pembrolizumabe é avaliado em associação à quimioterapia.

Os estudos em que pembrolizumabe é avaliado como intervenção isolada são: KEYNOTE 024 e KEYNOTE 042.

Nos estudos KEYNOTE 024 de 2016 foram incluídos adultos em sua maioria com adenocarcinoma, em estágio IV (câncer metastático) com alta proporção de escore tumoral (marcador PD-L1 ≥50%). Os comparadores foram 5 possíveis esquemas terapêuticos com associações contendo derivados da platina. Já no estudo KEYNOTE 042

de 2019 há uma ampliação da população para incluir adultos em estágio III (câncer localmente avançado) além do estágio IV e com proporção de escore tumoral mais baixa, $\geq 1\%$. Os esquemas terapêuticos instituídos foram idênticos àqueles utilizados nos estudos KEYNOTE 024.

Os estudos em que se avaliou a associação entre pembrolizumabe e quimioterapia como intervenção foram KEYNOTE 021; KEYNOTE 189; KEYNOTE 407 e KEYNOTE 604.

Nos estudos KEYNOTE 021, de fase 2, foram incluídos participantes no estágio IIB ou IV, com escore de proporção tumoral $< 1\%$ ou $\geq 1\%$. A intervenção foi pembrolizumabe associado a carboplatina e pemetrexede seguido por manutenção de pembrolizumabe e pemetrexede e o comparador foi carboplatina e pemetrexede seguido por manutenção de pemetrexede.

Nos estudos referentes ao ensaio clínico KEYNOTE-021, a população foi de pacientes com CPCNP de células não escamosas, estágios III ou IV, ausência de mutações EGFR e ALK; ECOG 0 ou 1, expectativa de vida de pelo menos 3 meses, e a provisão de amostra de biópsia para avaliar expressão de PD-L1.

Nos estudos KEYNOTE 189, de fase 3, restringiu-se a população aos diagnosticados com a forma não-escamosa da doença em estágio IV (doença metastática), com escore de proporção tumoral $< 1\%$ ou $\geq 1\%$. A intervenção foi pembrolizumabe associado a derivado de platina e pemetrexede e o comparador foi derivado de platina e pemetrexede associado ao placebo.

Já em KEYNOTE 407, de fase 3, incluíram-se somente adultos com a forma escamosa da doença em estágio IV (doença metastática), com escore de proporção tumoral $< 1\%$ ou $\geq 1\%$. A intervenção foi pembrolizumabe associado a carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel e o comparador foi carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel associados a placebo.

Em KEYNOTE 604 mantém-se a população, modificando-se o tratamento para, na intervenção, pembrolizumabe associado a etoposídeo e derivado de platina (carboplatina ou cisplatina) e no comparador etoposídeo e derivado de platina (carboplatina ou cisplatina) associados a placebo.

Em seguida os resultados desses estudos serão apresentados de acordo com os desfechos para os efeitos desejáveis e indesejáveis do pembrolizumabe isolado ou em associação com quimioterapia.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Para analisar de forma conjunta as três intervenções propostas na pergunta de pesquisa, isto é, pembrolizumabe em monoterapia, pembrolizumabe associado à quimioterapia e a comparação existente no SUS (quimioterapia à base de platina), utilizaram-se duas estratégias: descrição narrativa dos estudos individuais e metanálise em rede. O relatório principal traz, para cada desfecho, a síntese descritiva e narrativa dos resultados, além de descrição sucinta dos resultados da metanálise, descritos em detalhes no Material Suplementar 1.

6.1.1 Sobrevida global (SG)

Resultados da metanálise em rede

Em metanálise indireta conduzida pelo grupo elaborador, o pembrolizumabe monoterapia (HR=0,65 [IC 95%: 0,49; 0,86])) e o pembrolizumabe + quimioterapia (HR=0,66 [IC 95%: 0,52; 0,82]) foram mais eficazes em relação à quimioterapia isolada, com significância estatística. Assim, tratamentos com pembrolizumabe aumentaram o tempo até a morte em média em 35% em relação à quimioterapia isolada. Se aplicados à população com câncer de pulmão, é possível que se observe um aumento da sobrevida global em no mínimo 20% e no máximo em 45% em relação à quimioterapia isolada. Destaca-se que não houve diferença entre a monoterapia e a combinação com pembrolizumabe neste desfecho (Material Suplementar 1).

Descrição narrativa dos estudos

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE 024(17,28,29) e 042(23,24), que guardam semelhanças e algumas diferenças entre si. No estudo KEYNOTE 042, foi incluída uma população mais ampla constituída por adultos de ambos os sexos provenientes da Europa, Ásia e América Latina, com doença localmente avançada (estádio III - 9 a 13%) ou metastática (estádio IV - 87 a 91%), com histologia escamosa ou não escamosa e escore de proporção tumoral $\geq 1\%$. Nesse estudo a sobrevida global foi desfecho primário e não foi permitido o crossover entre os grupos(23,24). No estudo KEYNOTE 024, incluíram-se adultos de ambos os sexos majoritariamente caucasianos com doença metastática (estádio IV) e escore de proporção tumoral $\geq 50\%$. Nesse estudo a sobrevida global foi desfecho secundário e foi permitido o crossover entre os grupos. A população avaliada não apresentava mutações EGFR ou translocações ALK e não receberam tratamento prévio (28).

Em adultos de ambos os sexos (n=1.275), completamente ativos ou com restrição a atividades físicas rigorosas (ECOG 0 ou 1), tratamentos com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) foram superiores à quimioterapia com carboplatina associada a paclitaxel ou pemetrexede, diminuindo o risco de morte de forma mais expressiva na população com escore de proporção tumoral (EPT) $\geq 50\%$ (redução de 31% para EPT $\geq 50\%$ HR 0,69 (IC 95% 0,56 a 0,85), $p=0,0003$; redução de 23% para EPT $\geq 20\%$ HR 0,77 (IC 95% 0,64 a 0,92), $p=0,0020$ e redução de 19% para EPT $\geq 1\%$ HR 0,81 (IC 95% 0,71 a 0,93), $p=0,0018$). Em termos absolutos, os tratamentos com pembrolizumabe em relação à referida quimioterapia aumentaram a sobrevida global em 7,8 meses para EPT $\geq 50\%$; 4,7 meses para EPT $\geq 20\%$ e em 4,6 meses para EPT $\geq 1\%$ em mediana de acompanhamento de 12,8 meses (IIQ 6,0 a 20,0) (KEYNOTE 042)(23).

No segundo estudo (KEYNOTE 024), com população em estágio IV e EPT $\geq 50\%$ (n=305) tratamento com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) foi mais eficaz que tratamentos à base de platina, marcadamente carboplatina e pemetrexede, diminuindo o risco de morte em média em 40% (HR 0,60 (IC 95% 0,41 a 0,89; $p=0,005$) em tempo de seguimento mediano de 11,2 meses(14). Nesse tempo de acompanhamento a mediana da sobrevida global não foi atingida em ambos os braços. O estudo foi interrompido precocemente (atingido o critério estatístico de superioridade) para que os participantes no braço quimioterapia pudessem utilizar pembrolizumabe (crossover)(14). Um quantitativo expressivo de participantes elegíveis (66 pacientes, 43,7% cruzaram para receber pembrolizumabe após a progressão da doença) cruzou para o braço pembrolizumabe. Após ajuste estatístico as magnitudes de efeito relativo médias de SG variaram entre HR 0,49 a HR 0,52, a depender do método estatístico de ajuste empregado.

Em estudos de acompanhamento do KEYNOTE 024(17,29) o efeito relativo de tratamentos com pembrolizumabe manteve-se estatisticamente significativo. Em tempo mediano de acompanhamento de 25,2 meses (amplitude de 20,4 a 33,7 meses) o efeito relativo foi de HR 0,63 (IC 95% 0,47 a 0,86; $p=0,002$) (n=169) (a mediana da SG do grupo pembrolizumabe foi de 30 meses (IC 95% 18,3 a NA) e grupo quimioterapia de 14,2 meses (IC 95% 9,8 a 19,0)(29). No tempo mediano de 59,9 meses (amplitude 55,1 a 68,4 meses) o efeito relativo foi de HR 0,62 (IC 95% 0,48 a 0,81) (a mediana da SG do grupo pembrolizumabe foi de 26,3 meses e grupo quimioterapia de 13,4 meses)(17). Os detalhes das estimativas estão presentes no

Quadro 2.

Quadro 2: Sobrevida global no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ Nº protocolo	Local do estudo	Características gerais da população	Interv enção	Comparador	Sobrevid a global (Redução absoluta e HR)	Tempo de seguiment o
Reck, 2016 (28)			Pacientes com 18 anos ou mais eram elegíveis se tiverem CPCNP estádio IV			HR=0,60 (IC 95%: 0,41 - 0,89), P=0,005	12 meses
Reck, 2019 (29)	KEYNOTE- 024 NCT 02142738	142 locais em 16 países	confirmado histologicamente ou citologicamente em mutações em EGFR ou translocações em ALK, sem terapia sistêmica prévia, ECOG 0 ou 1, pelo menos uma medida do Recist 1.1, expectativa de vida de pelo menos 3 meses, tumor proportion score de 50% ou maior	Pemb rolizu mabe n=15 4	Regimes de quimioterap ia baseados em platina à escolha do pesquisador N=151	15,8 meses HR=0,63 (IC 95%: 0,47 a 0,86), p=0,002	25 meses
Reck, 2021 (17)						12,9 meses HR =0,62 (IC 95%: 0,48 - 0,81)	60 meses
Mok, 2019 (30)	KEYNOTE- 042 NCT 02220894	213 locais em diverso s países	18 anos ou mais, câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático sem mutação sensibilizante do EGFR ou translocação ALK, tinham pelo menos uma lesão mensurável de acordo com RECIST 1.1, não havia recebido terapia prévia para doença localmente avançada ou metastática, tinha ECOG 0 a 1, tinha expectativa de vida de 3 meses ou mais, tinha um PD-L1 TPS de 1% ou mais	Pemb rolizu mabe N=63 7	Carboplatin a + paclitaxel/ pemetrexed N=637	TPS ≥ 50%: 7,8 meses; HR = 0,69 (IC 95%: 0,56 – 0,85), P=0,000 3 TPS ≥ 20%: 4,7 meses; HR=0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,92), p=0,002 0	12 meses

				TPS ≥ 1%: 3,6 meses; HR=0,81 (IC 95%: 0,71 - 0,93), p=0,001 8	
Wu, 2021 (24)	27 locais na China (NCT03 850444 extensã o do KEYNO TE-042)	Pemb rolizu mabe N=12 8	Carboplatin a + paclitaxel/ pemetrexed N=134	HR=0,67 24 meses (IC 95%: 0,50 - 0,89)	

Legenda: CPCNP=cancer de pulmão de células não pequenas; EGFR e ALK=marcadores de prognóstico; HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; TPS=escore de proporção tumoral;

Fonte: elaboração própria

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE-021, KEYNOTE 189; KEYNOTE 407 e KEYNOTE 604, com adultos completamente ativos ou com restrição a atividades físicas rigorosas (ECOG 0 ou 1) de ambos os sexos com as formas escamosa e não-escamosa da doença, em estágio IV (metastático) com EPT <1% ou ≥1%. No estudo KEYNOTE 604 foram incluídos participantes com doença extensiva, com porcentagem, entre os grupos, de 56% com lactato desidrogenase acima do limite superior da normalidade, sugerindo altos crescimento e volume da doença. Cerca de 65% foram diagnosticados com três ou mais metástases. A mediana da soma dos maiores diâmetros das lesões-alvo foi de 134,8 mm (amplitude de 24,4 a 431,7) no grupo pembrolizumabe e 126,6 mm (amplitude (20,8 a 408,8) no grupo placebo.

Nos estudos KEYNOTE 189 e 407 foram incluídos, respectivamente, participantes com as formas não-escamosa e escamosa de câncer de pulmão não-pequenas células. Em ambos os estudos os regimes terapêuticos foram idênticos e constituídos, em ambos os braços, por carboplatina em associação a paclitaxel ou nab-paclitaxel. No braço intervenção os participantes receberam também pembrolizumabe em solução IV na dose de 200 mg a cada 3 semanas por 35 ciclos. Em mediana de tempo de seguimento de 10,5 meses (amplitude 0,2 a 20,4), nos indivíduos com a forma não escamosa do câncer

(KEYNOTE 189), a mediana da sobrevida global não foi atingida no grupo pembrolizumabe e foi de 11,3 meses (IC 95% 8,7 a 15,1) no grupo placebo (HR 0,49 IC 95% 0,38 a 0,64; $p < 0,001$). Em indivíduos com EPT entre 1 e 49% esse resultado foi uma redução do risco de morte em média de 45% (HR 0,55 IC 95% 0,34 a 0,90). Naqueles com EPT $> 50\%$ a redução de risco média foi de 58% (HR 0,42 IC 95% 0,26 a 0,68). Em mediana de seguimento de 23,1 meses a mediana da sobrevida global no grupo que recebeu tratamento com pembrolizumabe foi de 22,0 meses (IC 95% 19,5 a 25,2) e a mediana no grupo placebo foi de 10,7 (IC 95% 8,7 a 13,6) (HR 0,56 (IC 95% 0,45 a 0,70)) (27). Já em mediana de seguimento de 31,0 meses (amplitude de 26,5 a 38,8), 62,9% no grupo pembrolizumabe mais quimioterapia e 79,1% no grupo placebo mais quimioterapia haviam morrido (HR 0,56 (IC 95% 0,46 – 0,69)).

Naqueles com a forma escamosa (KEYNOTE 407), em mediana de tempo de seguimento de 7,8 meses (amplitude 0,1 a 19,1), a mediana da sobrevida global foi de 15,9 meses (IC 95% 13,2 a NA) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 11,3 meses (IC 95% 9,5 a 14,8) no grupo que recebeu placebo (HR 0,64 IC 95% 0,49 a 0,85; $p < 0,001$). Em indivíduos com EPT entre 1 e 49% esse resultado foi uma redução do risco de morte em média de 43% (HR 0,57 IC 95% 0,36 a 0,90). Naqueles com EPT $> 50\%$ a redução de risco não foi estatisticamente significativa (HR 0,64 IC 95% 0,37 a 1,10). Em mediana de seguimento de 14,3 meses (amplitude, 0,1 – 31,3) as taxas de sobrevida foram de 18,4% no grupo que recebeu pembrolizumabe em relação a 9,7% no grupo que recebeu placebo (HR 0,71 (IC 95% 0,59 a 0,85] (29).

No KEYNOTE 604 variou-se o esquema terapêutico associado ao pembrolizumabe para incluir etoposídeo por 4 ciclos. A mediana do tempo de seguimento foi de 21,6 meses (amplitude de 16,1 a 30,6). Os participantes foram diagnosticados com as formas escamosa e não escamosa de CPNPC em estágio IV. A mediana da sobrevida global foi de 10,8 meses (IC 95% 9,2 a 12,9) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 9,7 meses (IC 95% 8,6 a 10,7) no grupo que recebeu placebo (HR 0,80 IC 95% 0,64 a 0,98; $p = 0,0164$).

Estudo KEYNOTE-021, a população tinha CPCNP não escamoso, estágios IIIB ou IV e ausência de mutações EGFR e ALK, avaliados como ECOG 0 ou 1. Reportou 3 pontos no tempo de seguimento: com 10 meses, HR=0,90 (IC 95%: 0,42 – 1,91), $p = 0,39$; com 24 meses, HR=0,56 (IC 95%: 0,32 – 0,95), $p = 0,0151$; e com 50 meses, HR=0,71 (IC 95%: 0,45 – 1,12). Portanto, as estimativas não foram estatisticamente significativas em nenhum ponto no tempo. Os detalhes das estimativas estão presentes no **Quadro 3**.

Quadro 3. Sobrevida global no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO / N° protocolo	Local do estudo	Características gerais da população	Intervenção	Comparador	Sobrevida global (HR)	Tempo de seguimento
Langer, 2016(11)			Pacientes sem tratamento prévio sistêmico para CPCNP não escamoso,			HR=0,90 (IC 95%: 0,42 – 1,91), p=0,39	10 meses
Borghaei, 2019(12)	KEYNOTE E-021 NCT02039674	26 centros médicos nos EUA e Taiwan	estádios IIIB ou IV e ausência de mutações EGFR e ALK; ECOG 0 ou 1, pelo menos 1 lesão pelo RECIST 1.1; expectativa de vida de pelo menos 3 meses, prover amostra de biópsia para avaliar expressão de PD-L1	Pembrolizumabe + carboplatina e pemetrexed e N=60	Pemetrexed e carboplatina N=63	HR=0,56 (IC 95%: 0,32 – 0,95), p=0,0151	24 meses
Awad, 2021(31)						HR=0,71 (IC 95%: 0,45 – 1,12)	50 meses
Gandhi, 2018(32)						TPS≥50%: HR=0,42 (IC 95%: 0,26 – 0,68) TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,34 – 0,90) Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,64), p<0,001	10 meses
Gadgeel, 2020(33)	KEYNOTE E-189 NCT02578680	126 locais em 16 países	pacientes com pelo menos 18 anos de idade com CPCNP não escamoso, metastático, sem mutações de EGFR ou de ALK, sem terapia prévia sistêmica para doença metastática, tinham ECOG 0 ou 1, pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST 1.1, e providenciaram uma biópsia para estudo de PD-L1	pembrolizumabe + pemetrexed e / cisplatina ou carboplatina n=410	Placebo + pemetrexed / cisplatina ou carboplatina N=206	TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,39 – 0,88) TPS 1 – 49%: HR=0,62 (IC 95%: 0,42 – 0,92) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70)	24 meses
Rodriguez-Abreu, 2021(22)						TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,40 – 0,86) TPS 1 – 49%: HR=0,66 (IC 95%: 0,46 – 0,96) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,46 – 0,69)	30 meses
Paz-Ares,	KEYNOTE E-407	137 locais	Pacientes com 18 anos ou mais, com	pembrolizumabe +	placebo + carboplatina	TPS≥50%:	8 meses

2018(34)	NCT02775435	em 17 países	CPCNP escamoso estágio IV confirmado patologicamente, não receberam terapia sistêmica prévia para doença metastática, tinham ECOG 0 ou 1, pelo menos uma lesão mensurada pelo RECIST e providenciaram uma amostra de tumor para determinar status de PD-L1	carboplatina + paclitaxel/ nab-paclitaxel n=278	na + paclitaxel/ nab-paclitaxel n=281	HR=0,64 (IC 95%: 0,37 – 1,10) TPS 1 – 49%: HR=0,57 (IC95%: 0,36 – 0,90) Overall: HR=0,64 (IC 95%: 0,49 – 0,85), p<0,001	
Paz-Ares, 2020(26)						TPS≥50%: HR=0,79 (IC 95%: 0,52 – 1,21) TPS 1 – 49%: HR=0,59 (IC 95%: 0,42 – 0,84) TPS ≥1%: HR=0,67 (IC 95%: 0,51 – 0,87) Overall: HR=0,71 (IC 95%: 0,58 – 0,88)	14 meses
Rudin, 2020(27)	KEYNOTE-604 NCT03066778	140 locais em 18 países	Pacientes com 18 anos ou mais, com CPCNP, não previamente tratados com terapia sistêmica, estágio IV, RECIST 1.1, ECOG 0 ou 1; provisão de amostra de tumor para avaliação de biomarcador, expectativa de vida de pelo menos 3 meses	Pembrolizumabe + etoposídeo + carboplatina /cisplatina N=228	Placebo + etoposídeo + carboplatina /cisplatina N=225	HR=0,80 (IC 95%: 0,64 – 0,98), p=0,0164	21 meses

Legenda: CPCNP=câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR e ALK=marcadores de prognóstico; HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; TPS=escore de proporção tumoral;

Fonte: elaboração própria

6.1.2 Sobrevida livre de progressão (SLP)

Resultados da metanálise em rede

Em 12 meses de seguimento, tratamentos com pembrolizumabe + quimioterapia foram mais eficazes em relação ao pembrolizumabe (HR=0,48 [IC 95% 0,40; 0,59]) e à quimioterapia (HR=0,51 [IC 95%: 0,44; 0,59]). O tempo até a progressão tumoral ou morte foi em média 49% menor nos grupos tratados com a combinação no período de 12 meses. É possível que se aplicada à população com câncer de pulmão, a associação

aumente o tempo até a progressão ou morte em no mínimo 41% e no máximo 56% em relação ao pembrolizumabe em monoterapia e à quimioterapia. O pembrolizumabe em monoterapia foi menos eficaz em sobrevida livre de progressão do que a combinação de pembrolizumabe + quimioterapia, que por sua vez foi mais eficaz do que a quimioterapia sozinha.

Da mesma forma, em 24 meses de seguimento, a intervenção com pembrolizumabe + quimioterapia foi mais eficaz do que o pembrolizumabe em monoterapia e melhor do que a quimioterapia isolada (HR = 0,58 [IC 95%: 0,42; 0,81]) (Material Suplementar 1).

Descrição narrativa dos estudos

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Para este desfecho também foram incluídos os estudos KEYNOTE 024 e 042. Vale mencionar que em ambos os estudos as avaliações radiográficas dos tumores foram realizadas na linha de base e a cada 9 semanas pelas primeiras 45 semanas e depois a cada 12 semanas. A resposta radiográfica foi avaliada segundo os critérios RECIST 1.1, de forma cega, por avaliadores independentes em central.

No estudo KEYNOTE 042, os tratamentos com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) não foram mais eficazes que quimioterapia com carboplatina associada a paclitaxel ou pemetrexede para tumores com EPT <50%, quando se avaliou a SLP em tempo de seguimento com mediana de 12,8 meses (amplitude 6,0 a 20,0)(23). Os efeitos absolutos e relativos dos tratamentos foram relatados em função do escore de proporção tumoral (EPT), como segue: para EPT ≥50%, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 7,1 meses (IC 95% 5,9 a 9,0) no grupo pembrolizumabe e de 6,4 meses (IC 95% 6,1 a 6,9) no grupo quimioterapia (HR 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,99), p=0,0170); não-superior); para EPT ≥20%, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,2 meses (IC 95% 5,1 a 7,8) no grupo pembrolizumabe e de 6,6 meses (IC 95% 6,2 a 7,3) no grupo quimioterapia (HR 0,94 (IC 95% 0,80 a 1,11)); e para EPT ≥1%, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5,4 meses (IC 95% 4,3 a 6,2) no grupo pembrolizumabe e de 6,5 meses (IC 95% 6,3 a 7,0) no grupo quimioterapia ((HR 1,07 (IC 95% 0,94 a 1,21)) (KEYNOTE 042)(23).

No estudo KEYNOTE 024, com população em estágio IV e EPT ≥50%, tratamento com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) foi mais eficaz que tratamentos à base de platina, diminuindo o risco de progressão ou morte em média em 50% (HR 0,50 (IC 95% 0,37 a 0,68; p<0,001) em tempo de seguimento mediano de 11,2 meses(28). Os detalhes das estimativas estão presentes no **Quadro 4**.

Quadro 4. Sobrevida livre de progressão no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ N° protocolo	Intervenção	Comparador	Sobrevida livre de progressão	Tempo de seguimento
Reck, 2016 (28)	KEYNOTE- 024 NCT 02142738	Pembrolizumabe n=154 ^a	Regimes de quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador N=151	HR = 0,50 (IC 95%: 0,37 – 0,68; p<0,001)	12 meses
Reck, 2019 (29)				NR	25 meses
Reck, 2021 (17)				HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,65)	60 meses
Mok, 2019 (30)	KEYNOTE- 042	Pembrolizumabe N=637	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=637	TPS ≥ 50%: HR=0,81 (IC 95%: 0,67 – 0,99), p=0,170 TPS ≥ 20%: HR=0,94 (IC 95%: 0,80 – 1,11) TPS ≥ 1%: HR=1,07 (IC 95%: 0,94 – 1,21)	12 meses
Wu, 2021 (24)	NCT 02220894	Pembrolizumabe N=128	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=134	TPS ≥ 50%: HR=0,84 (IC 95%: 0,58 – 1,21), p=0,170 TPS ≥ 20%: HR=0,95 (IC 95%: 0,69 – 1,29) TPS ≥ 1%: HR=1,00 (IC 95%: 0,76 – 1,31)	24 meses

Legenda: a – Análise por intenção de tratar, HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; TPS=escore de proporção tumoral;

Fonte: elaboração própria

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE-021, KEYNOTE 189; KEYNOTE 407 e KEYNOTE 604. Os procedimentos radiográficos foram conduzidos da mesma forma apresentada para os estudos KEYNOTE 024 e 042. As escalas de avaliação foram nas semanas 6 e 12 (e 18 para KEYNOTE 407) e depois a cada 9 semanas por 48 semanas e depois a cada 12 semanas.

Nos estudos KEYNOTE 189 e 407, em mediana de tempo de seguimento de 10,5 meses (amplitude 0,2 a 20,4), nos indivíduos com a forma não-escamosa do câncer (KEYNOTE 189), a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 8,8 meses (IC 95% 7,6 a 9,2) no grupo pembrolizumabe e de 4,9 meses (IC 95% 4,7 a 5,5) no grupo placebo (HR 0,52 IC 95% 0,43 a 0,64, p<0,001. Naqueles com a forma escamosa (KEYNOTE 407), em mediana de tempo de seguimento de 7,8 meses (amplitude 0,1 a 19,1), a mediana da

sobrevida livre de progressão foi de 6,4 meses (IC 95% 6,2 a 8,3) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 4,8 meses (IC 95% 4,3 a 5,7) no grupo que recebeu placebo (HR 0,56 IC 95% 0,45 a 0,70; $p<0,001$).

No KEYNOTE 604 a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 4,5 meses (IC 95% 4,3 a 5,4) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 4,3 meses (IC 95% 4,2 a 4,4) no grupo que recebeu placebo (HR 0,75 IC 95% 0,61 a 0,91; $p=0,0023$). Os detalhes das estimativas estão no **Quadro 5**.

Quadro 5. Sobrevida livre de progressão no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO/ protocolo	N°	Intervenção	Comparador	Sobrevida livre de progressão	Tempo de seguimento
Langer, 2016(11)					HR=0,53 (IC 95%: 0,31 – 0,91), $p=0,010$	10 meses
Borghaei, 2019(12)	KEYNOTE-021 NCT02039674		Pembrolizumabe carboplatina pemetrexede N=60	+ e Pemetrexede carboplatina N=63	HR=0,53 (IC 95%: 0,33 – 0,86), $P=0,0049$	24 meses
Awad, 2021(31)					HR=0,54 (IC 95%: 0,35 – 0,83)	50 meses
Gandhi, 2018(32)					TPS \geq 50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,25 – 0,52) TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,37 – 0,81) TPS \geq 1%: HR=0,44 (IC 95%: 0,34 – 0,57) Overall: HR=0,52 (IC 95%: 0,43 – 0,64), $p<0,001$	10 meses
	KEYNOTE-189 NCT02578680		pembrolizumabe pemetrexede cisplatina carboplatina n=410	+ / ou Placebo pemetrexede cisplatina carboplatina N=206	+ / ou	
Gadreal, 2020(33)					TPS \geq 50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,26 – 0,51) TPS 1 – 49%: HR=0,51 (IC 95%: 0,36 – 0,73) Overall: HR=0,48 (IC 95%: 0,40 – 0,58)	24 meses
Rodriguez- Abreu, 2021(22)					TPS \geq 50%: HR=0,35 (IC 95%: 0,25 – 0,49)	30 meses

					TPS 1 – 49%: HR=0,53 (IC 95%: 0,38 – 0,74) Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,41 – 0,59)
Paz-Ares, 2018 (34)	KEYNOTE-407 NCT02775435	pembrolizumabe carboplatina paclitaxel/ paclitaxel n=278	+	placebo + carboplatina + paclitaxel/ nab- paclitaxel n=281	TPS≥50%: HR=0,37 (IC 95%: 0,24 – 0,58) TPS 1 – 49%: HR=0,56 (IC 95%: 0,39 – 0,80) 8 meses TPS≥1%: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,65) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70)
Paz-Ares, 2020 (26)					TPS ≥1%: HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,63) 14 meses Overall: HR=0,57 (IC 95%: 0,47 – 0,69)
Rudin, 2020 (27)	KEYNOTE-604 NCT03066778	Pembrolizumabe etoposídeo carboplatina/cisplatina N=228	+	Placebo + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=225	TPS ≥1%: 0,68 (IC 95%: 0,49 – 0,94) 21 meses Overall: HR=0,75 (IC 95%: 0,61 – 0,91), p=0,0023

Legenda: HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; TPS=escore de proporção tumoral;

Fonte: elaboração própria

6.1.3 Taxa de resposta objetiva (ORR)

Em comparação indireta conduzida pelo grupo elaborador, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para a taxa de resposta objetiva (Material Suplementar 1).

Descrição narrativa dos estudos

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE 024 e 042. Nesses estudos a taxa de resposta objetiva (ORR) foi definida como a porcentagem de participantes que apresentaram resposta tumoral completa (total resolução de todas as

lesões-alvo) ou resposta parcial (um decréscimo de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo). Esse desfecho foi avaliado segundo os critérios RECIST 1.1 de forma cega por avaliadores independentes em uma central.

No estudo KEYNOTE 024 com população com escore de proporção tumoral (EPT) $\geq 50\%$, a ORR foi de 44,8% (IC 95% 36,8 a 53,0) no grupo pembrolizumabe e 27,8% (IC 95% 20,8 a 35,7) no grupo quimioterapia. A diferença de porcentagens foi de 16,6% (IC 95% 6,0 a 27,0; $p=0,0011$)(28).

Para essa mesma população no estudo KEYNOTE 042, a taxa de resposta objetiva foi de 39% (IC 95% 34 - 45) no grupo pembrolizumabe e de 32% (IC 95% 27 - 38), no grupo quimioterapia (Diferença em porcentagem de 7,4% (IC 95% -0,2 a 15,0); $p=0,0289$).

Para grupos com EPT mais baixo ($\geq 20\%$ ou $\geq 1\%$) as diferenças entre as taxas de resposta objetivas não foram estatisticamente significativas entre os grupos. Para o grupo com $\geq 20\%$, a diferença de porcentagens foi de 4,9% (IC 95% -1,4 a 11,1); $p=0,0638$ e para o grupo com $\geq 1\%$, a diferença foi de 0,7% (IC 95% -4,0 a 5,5); $p=0,3798$. Os detalhes das estimativas estão presentes no **Quadro 6**.

Quadro 6. Taxa de resposta objetiva no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ N° protocolo	Intervenção	Comparador	Taxa de resposta objetiva (ORR)	Tempo de seguimento
Reck, 2016 (28)	KEYNOTE- 024 NCT 02142738	Pembrolizumabe n=154	Regimes de quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador N=151	P: 44,8% (IC 95% 36,8 a 53,0) Q: 27,8% (IC 95% 20,8 a 35,7)	12 meses
Reck, 2019 (29)				NR	25 meses
Reck, 2021 (17)				P: 46,1% (IC 95%: 38,1 - 54,3) Q: 31,1% (IC 95%: 23,8 - 39,2)	60 meses
Mok, 2019 (30)	KEYNOTE- 042 NCT 02220894	Pembrolizumabe N=637	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=637	TPS $\geq 50\%$: P - 39%, IC 95% CI 34-45 Q - 32%, IC 95% 27-38 TPS $\geq 20\%$: P - 33%, IC 95%: 29-38 Q - 29%, IC 95%: 25-34	12 meses

		TPS ≥ 1%:	
		P – 27%, IC 95%: 24–31	
		Q – 27%, IC 95%: 23–30	
Wu, 2021 (24)	Pembrolizumabe N=128	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=134	TPS ≥ 50%:
			P – 40,3%, IC 95%: 28,9 – 52,5
			Q – 24,3%, IC 95%: 15,1 – 35,7
			TPS ≥ 20%:
			P – 33,7%, IC 95%: 24,6 – 43,8
			Q – 24,3%, IC 95%: 16,4 – 33,7
			TPS ≥ 1%:
			P – 31,3%, IC 95%: 23,4 – 40,0
			Q – 24,6%, IC 95%: 17,6 – 32,8
			24 meses

Legenda: HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; TPS=escore de proporção tumoral;

Fonte: elaboração própria

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Nos estudos KEYNOTE 021, 189, 407 e 604 as taxas de resposta objetivas foram significativamente maiores nos grupos tratados com pembrolizumabe.

No estudo KEYNOTE-021, o grupo que recebeu pembrolizumabe teve ORR de 55% (IC 95%: 42 – 68), e o grupo que recebeu apenas quimioterapia, 29% (IC 95%: 18 – 41), sendo a diferença de porcentagens de 26% (IC 95%: 9-42), P=0,0016.

No estudo KEYNOTE 189, a ORR foi de 47,6% (42,6 a 52,6) no grupo que recebeu pembrolizumabe e 18,9% (13,8 a 25,0), no grupo que recebeu placebo (Diferença de porcentagens 28,5% (IC 95% 21,1 a 35,4); p<0,0001)(32).

Já no estudo KEYNOTE 604, a ORR foi de 70,6% (64,2 a 76,4) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 61,8% (55,1 a 68,2) no grupo que recebeu placebo (Dif. Por. 8,9% (IC 95% 0,2 a 17,4))(27).

No estudo KEYNOTE 407 a ORR foi de 57,9% (IC 95% 51,9 a 63,8) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 38,4% (IC 95% 32,7 a 44,4) no grupo que recebeu placebo(34). Os detalhes das estimativas estão no

Quadro 7.

Quadro 7. Taxa de resposta objetiva no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO/ protocolo	N°	Intervenção	Comparador	Taxa de resposta objetiva (ORR)	Tempo de seguimento
Langer, 2016					P: 55% (IC 95%: 42 – 68) Q: 29% (IC 95%: 18 – 41) Diferença: 26% (IC 95%: 9-42), P=0,0016	10 meses
Borghaei, 2019	KEYNOTE-021 NCT02039674		Pembrolizumabe carboplatina pemetrexede N=60	+ e Pemetrexede carboplatina N=63	e P: 56,7% Q: 30,2% Diferença: 26,4% (IC 95%: 8,9 – 42,4), P=0,0016	24 meses
Awad, 2021					P: 58% (IC 95%: 45 – 71) Q: 33% (IC 95%: 22-46) Diferença: 24,9% (IC 95%: 7,3 – 41,1)	50 meses
Gandhi, 2018					P: 47,6% (IC 95%: 42,6 – 52,5) Q: 18,9% (IC 95%: 13,8 – 25,0), p<0,001	10 meses
Gadreal, 2020	KEYNOTE-189 NCT02578680		pembrolizumabe pemetrexede cisplatina carboplatina n=410	+ / ou Placebo pemetrexede cisplatina carboplatina N=206	+ / ou Overall: P: 48,0% (IC 95%: 43,1 – 53,0) Q: 19,4% (IC 95%: 14,2 – 25,5) TPS≥50%: P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4) Q: 24,3% (IC 95%: 14,8 – 36,0) TPS 1-49%: P: 49,2 (IC 95%: 40,3 – 58,2) Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4)	24 meses
Rodriguez- Abreu, 2021					Overall: P: 48,3% (IC 95%: 43,4 – 53,2) Q: 19,9% (IC 95%: 14,7 – 26,0) TPS≥50%: P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4)	30 meses

					Q: 25,7% (IC 95%: 16,0 – 37,6) TPS 1-49%: P: 50,0 (IC 95%: 41,0 – 59,0) Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4)	
Paz-Ares, 2018	KEYNOTE-407 NCT02775435	pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel/ nab-paclitaxel n=278	+	placebo + carboplatina + paclitaxel/ nab-paclitaxel n=281	Overall: P: 57,9% (IC 95%: 51,9 – 63,8) Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4) TPS≥50%: P: 60,3% (IC 95%: 48,1 – 71,5) Q: 32,9% (IC 95%: 22,3 – 44,9) TPS 1-49%: P: 49,5% (IC 95%: 39,5 – 59,5) Q: 41,3% (IC 95%: 31,8 – 51,4)	8 meses
Paz-Ares, 2020					Overall: P: 62,6% (IC 95%: 56,6 – 68,3) Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4) TPS≥1%: P: 59,1% (IC 95%: 51,4 – 66,4) Q: 37,3% (IC 95%: 30,1 – 44,9)	14 meses
Rudin, 2020	KEYNOTE-604 NCT03066778	Pembrolizumabe + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=228	+	Placebo + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=225	Overall: P: 70,6% (IC 95%: 64,2 – 76,4) Q: 61,8% (IC 95%: 55,1 – 68,2)	21 meses

Legenda: HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; P=braço de tratamento que contém pembrolizumabe; Q = braço de tratamento com quimioterapia isolada; TPS=escore de proporção tumoral.

Fonte: elaboração própria

6.1.4 Qualidade de vida relacionada à saúde

Dois estudos contribuíram com dados para o desfecho de qualidade de vida, foram eles, KEYNOTE-024 (15) e KEYNOTE-189 (20).

Descrição narrativa dos estudos

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

No KEYNOTE-024 (15), em que se avaliou o pembrolizumabe de forma isolada, houve perda importante de seguimento por motivos de morte, eventos adversos ou progressão da doença de 28% no grupo pembrolizumabe e de 38% no grupo quimioterapia. Utilizaram-se para a avaliação da qualidade de vida três instrumentos, a saber, o European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire de 30 itens (EORTC QLQ-C30); o Lung Cancer com 13 itens (LC13) e o EQ-5D. O EORTC QLQ-C30 é composto por cinco dimensões relacionadas à funcionalidade, 3 aos sintomas (fadiga, náusea ou vômitos e dor), seis itens únicos (dispneia, perturbação do sono, perda de apetite, constipação, diarreia e impacto financeiro) e um de saúde global (GHS/QoL). Na escala LC13 avaliam-se sintomas associados ao câncer de pulmão e ao tratamento. Na semana 15, identificou-se aumento médio de 6,9 pontos (IC 95%: 3,3; 10,6) no escore de GHS/QoL do grupo pembrolizumabe, enquanto para o grupo quimioterapia observou-se diminuição de em média 0,9 ponto (IC 95%: -4,8; 3,0). A diferença de mínimos quadrados entre os grupos foi em média de 7,8 pontos (IC 95%: 2,9;12,8).

Na semana 15 as variações nos escores relativos aos domínios de funcionalidade e sintomas do instrumento QLQ-C30 e do QLQ-L C13 foram mais favoráveis no grupo que recebeu pembrolizumabe. Em relação ao instrumento QLQ-LC13 houve melhora estatisticamente significativa no grupo que utilizou pembrolizumabe em relação ao grupo quimioterapia no domínio dos sintomas, mais especificamente em neuropatia periférica, alopecia e dor torácica. A deterioração do domínio composto de tosse, dor torácica e dispneia foi menos pronunciada no grupo tratado com pembrolizumabe em relação ao grupo que recebeu quimioterapia.

Depois de 33 semanas, apesar do pequeno número de participantes, observou-se que se manteve a tendência de melhora dos escores de qualidade de vida no grupo que recebeu pembrolizumabe.

Já na escala visual analógica do instrumento EQ-5D-3L na semana 15, ambos os grupos apresentaram melhora, sem diferença estatística significativa entre eles (diferença média entre os mínimos quadrados 3,9 pontos (IC95% -0,7 a 8,4).

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

O estudo KEYNOTE-189 (20) utilizou-se também EORTC QLQ-C30; o QLQ-LC13 e o EQ-5D. Os desfechos relatados pelos pacientes foram avaliados como exploratórios pré-especificados. Os desfechos principais foram: as variações médias nos escores da escala QLQ-C30 entre a linha de base e as semanas 12 e 21 e o tempo até a deterioração do desfecho composto por tosse, dor torácica ou dispneia.

Os escores médios do instrumento GHS/QoL na linha de base entre os grupos intervenção e controle foram similares.

Na semana 12 houve manutenção do escores observado na linha de base para ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (diferença média entre os mínimos quadrados 3,6 pontos (IC95% -0,1 a 7,2); $p=0,053$).

Na semana 21 a diferença no escore GHS/QoL foi em média de 1,3 pontos (IC 95%: -1,2; 3,6) no grupo pembrolizumabe+quimioterapia e piora de em média -4,0 pontos (IC 95%: -7,7; -0,3) no grupo placebo+quimioterapia, com diferença de mínimos quadrados de 5,3 pontos em média entre os grupos (IC 95%: 1,1; 9,5) ($p=0,014$, estatisticamente significativa).

A mediana do tempo até a deterioração do desfecho composto (tosse, dor torácica ou dispneia) não foi atingida (IC 95% 10,2 meses a NA) no grupo pembrolizumabe+quimioterapia e foi de 7,0 meses (IC 95% 4,8 a NA) no grupo placebo+quimioterapia (HR 0,81 (IC 95% 0,60 a 1,09); $p=0,16$).

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis dos tratamentos com pembrolizumabe em câncer de pulmão não-pequenas células são os eventos adversos decorrentes do uso do medicamento.

Resultados da metanálise em rede

Em metanálise em rede conduzida pelo grupo elaborador, o pembrolizumabe em monoterapia apresentou um perfil de segurança mais favorável do que a quimioterapia ($RR=0,87$ [IC 95%: 0,81; 0,94]), e do que o pembrolizumabe+quimioterapia ($RR=0,87$ [IC 95%: 0,81; 0,93]) para incidência geral de eventos adversos. Entretanto, cabe destacar que os resultados e seus respectivos intervalos de confiança são muito próximos à linha de nulidade, o que agrega incerteza ao resultado (Material Suplementar 1). Para incidência de eventos adversos graves, pembrolizumabe monoterapia foram associados a um menor risco de incidência de eventos adversos graves do que a quimioterapia

(RR=0,43 [IC 95%: 0,32; 0,59]), e do que o pembrolizumabe+quimioterapia (RR=0,39 [IC 95%: 0,27; 0,57]) (Material Suplementar 1).

Descrição narrativa dos estudos

Esses eventos serão descritos a seguir de forma separada para o tratamento isolado e para a associação de pembrolizumabe com quimioterapia.

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Efeito em curto prazo

Em mediana de acompanhamento de 12,8 meses (IIQ 6,0 a 20,0), permaneceram no estudo KEYNOTE 042 14% dos participantes do grupo pembrolizumabe e 5% do grupo quimioterapia. Já no estudo KEYNOTE 024 a mediana do tempo de acompanhamento foi de 11,2 meses (amplitude de 6,3 a 19,7) e nesse momento havia 48,1% dos participantes no grupo pembrolizumabe e 10,0% no grupo quimioterapia. Tanto no estudo KEYNOTE 042 quanto no KEYNOTE 024, os desfechos de segurança foram avaliados em todos os participantes do estudo que foram alocados aos grupos e receberam pelo menos uma dose dos tratamentos previstos.

Em conjunto, para os dois estudos foram randomizados e incluídos nas análises de segurança 1.580 indivíduos. De maneira geral os grupos que receberam tratamento com pembrolizumabe relataram menos eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer natureza (63 a 73% para pembrolizumabe e 90% para quimioterapia). Ocorreu o dobro de eventos adversos relacionados ao tratamento de graus 3, 4 ou 5 nos grupos que receberam quimioterapia em relação aos que receberam pembrolizumabe (18 a 26,6% no grupo pembrolizumabe e 41 a 53,3% no grupo quimioterapia).

Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns em ambos os grupos foram hipotireoidismo (11%), diarreia (14,3%), fadiga (10,4%) e pirexia (10,4%) no grupo tratado com pembrolizumabe e anemia (37%) no grupo que recebeu quimioterapia. Eventos adversos de grau 3 ou superior que ocorrem em mais de 20 participantes em cada grupo foram pneumonite nos tratados com pembrolizumabe e toxicidade hematológica nos que receberam quimioterapia.

Efeito em longo prazo

Em mediana de tempo de 25,2 meses (amplitude 20,4 a 33,7), 235 de 305 participantes descontinuaram o estudo KEYNOTE 024. Nesse período de seguimento as proporções de eventos adversos relacionados aos tratamentos mantiveram-se semelhantes às registradas no estudo originário. Para os eventos adversos de qualquer natureza relacionados aos tratamentos as proporções mantiveram-se em 76,6% para o grupo pembrolizumabe e 90,0% para o grupo quimioterapia. Para os eventos adversos

de grau 3, 4 ou 5 as proporções registradas foram de 31,2% e 53,3%, respectivamente(16,17). Houve uma morte adicional no grupo tratado com pembrolizumabe em função de pneumonite. Os eventos adversos mais frequentes permaneceram similares aos registrados em curto prazo, diarreia (16,2%) e fadiga (14,3%) no grupo tratado com pembrolizumabe e anemia (44,0%) e náusea (43,3%) no grupo que recebeu quimioterapia.

Em tempo maior de seguimento com mediana de 59,9 meses (amplitude 55,1 a 68,4) não se identificou modificação nos perfis de segurança dos tratamentos comparados ou novos aspectos relevantes relacionados à segurança.

Da mesma forma, o estudo de longo prazo de KEYNOTE-042(24) seguiu o padrão do estudo de 12 meses, sendo que os eventos adversos relacionados ao tratamento foram de 82,0% no grupo pembrolizumabe e 92,0% no grupo quimioterapia. Para os eventos adversos grau 3, 4 e 5, a frequência foi de 19,5% no grupo pembrolizumabe e 68,8% no grupo quimioterapia. As estimativas detalhadas estão presentes no **Quadro 8**.

Quadro 8. Eventos adversos no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ N° protocolo	Intervenção	Comparador	Eventos adversos	Tempo de seguimento
Reck, 2016 (28)				EA relacionados ao tratamento: P: 73,4% Q: 90,0% Graus 3, 4 e 5: P: 26,6% Q: 53,3%	12 meses
Reck, 2019 (29)	KEYNOTE-024 NCT 02142738	Pembrolizumabe n=154	Regimes de quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador N=151	EA relacionados ao tratamento: P: 76,6% Q: 90,0% Graus 3, 4 e 5: P: 31,2% Q: 53,3 %	25 meses
Reck, 2021 (17)				EA relacionados ao tratamento: P: 76,6% Q: 90,0%	60 meses

Gaus 3, 4 e 5:				
P: 31,2%				
Q:53,3 %				
EA relacionados ao tratamento:				
Mok, 2019 (30)	Pembrolizumabe N=637	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=637	P: 63%	12 meses
			Q: 90%	
			Gaus 3, 4 e 5:	
			P: 18%	
			Q: 41%	
KEYNOTE-042				
NCT 02220894				
EA relacionados ao tratamento:				
Wu, 2021 (24)	Pembrolizumabe N=128	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=134	P: 82,0%	24 meses
			Q: 92,0%	
			Gaus 3, 4 e 5:	
			P: 19,5%	
			Q: 68,8%	

Legenda: HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; P=braço de tratamento que contém pembrolizumabe; Q = braço de tratamento com quimioterapia isolada; TPS=escore de proporção tumoral;
Fonte: elaboração própria

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Efeito em curto prazo

Em indivíduos sem doença extensiva

As medianas dos tempos de seguimento dos estudos KEYNOTE 189 e KEINOTE 407 foram respectivamente de 10,5 meses (amplitude 0,2 a 20,4) e 7,8 meses (amplitude 0,1 a 19,1). Os desfechos de segurança foram avaliados na população que foi alocada para um grupo de tratamento e recebeu pelo menos uma dose dos medicamentos previstos.

Em indivíduos com a histologia não-escamosa (KEYNOTE 189) a proporção de ventos adversos por qualquer causa foi numericamente similar entre os dois grupos (99,8% no grupo pembrolizumabe e 99% no grupo placebo). Da mesma forma, observaram-se proporções semelhantes de ventos adversos por qualquer causa de grau 3 ou superior (67,2% vs. 65,8%, respectivamente). Os eventos adversos foram associados à morte em 6,7% dos participantes do grupo pembrolizumabe e em 5,9% dos do grupo placebo.

Em ambos os grupos os eventos adversos mais comuns foram náusea, anemia e fadiga. No grupo tratado com pembrolizumabe os eventos adversos de maior frequência (pelo menos 10%) foram diarreia e rash cutâneo. Os eventos adversos graves mais comuns no grupo pembrolizumabe foram neutropenia febril e lesão renal aguda. Pneumonite imunomediada ocorreu com mais frequência no grupo que recebeu pembrolizumabe.

Essas proporções de eventos adversos se mantiveram também no grupo de pacientes com a histologia escamosa (KEYNOTE 407), com porcentagens observadas de cerca de 98% de eventos adversos por qualquer causa e de 70% de eventos adversos graves em ambos os braços. As taxas de mortalidade em função de eventos adversos também se mantiveram em torno de 7% para ambos os braços. Em relação ao tipo de evento adverso, não houve diferença em relação ao descrito anteriormente (KEYNOTE 189).

Em indivíduos com doença extensiva

A mediana de tempo de seguimento do estudo KEYNOTE 604 foi de 21,6 meses (amplitude 16,1 a 30,6), momento em que 8,9% dos participantes permaneciam no grupo pembrolizumabe e 1,4% no grupo placebo.

Nesta população com doença extensiva em estágio 4 observaram-se eventos adversos de qualquer natureza em todos os participantes. Os eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorrem em 75% dos participantes em ambos os braços. A proporção de mortes por eventos adversos foi numericamente similar entre os braços (cerca de 6%).

Os eventos adversos mais comuns em ambos os grupos foram neutropenia, anemia e alopecia. Os eventos adversos graves mais comuns ($\geq 10\%$) foram neutropenia, anemia, trombocitopenia e leucopenia.

Os eventos adversos imunomediados ocorreram com mais frequência no grupo tratado com pembrolizumabe. Os mais frequentes foram hipotireoidismo, hipertireoidismo e pneumonite (de grau 3, não houve eventos imunomediados de grau 4 ou 5).

Efeito em longo prazo

Em indivíduos sem doença extensiva

As medianas dos tempos de acompanhamento foram de 23,1 meses (amplitude de 18,6 a 30,9) e depois de 64,6 meses (amplitude 60,1 e 72,4) para os participantes do estudo KEYNOTE 189 e de 56,9 meses (amplitude de 49,9 a 66,2) para os participantes do estudo KEYNOTE 407.

Em indivíduos com a histologia não-escamosa (KEYNOTE 189) manteve-se, em longo prazo, o cenário descrito para o estudo originário, marcadamente em relação às proporções de eventos adversos por qualquer causa, eventos adversos graves e aos tipos de eventos adversos. Houve mais duas mortes em cada braço. A diferença foi a observação de maior frequência de lesão renal aguda em indivíduos tratados com pembrolizumabe. (6,2% vs. 0,5%). Os eventos imunomediados observados se mantiveram mais frequentes no grupo tratado com pembrolizumabe (26,4% vs. 12,9%).

Manteve-se também o cenário inicialmente descrito em pacientes com a histologia escamosa (KEYNOTE 407) após mediana de acompanhamento de 56,9 meses. Não se registraram novas mortes. As estimativas detalhas estão no **Quadro 9**.

Quadro 9. Eventos adversos no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO/ protocolo	N°	Intervenção	Comparador	Eventos adversos	Tempo de seguimento
Langer, 2016					EA relacionados ao tratamento: P: 93% Q: 90% Graus 3, 4 e 5: P: 39% Q: 26%	10 meses
Borghaei, 2019	KEYNOTE-021 NCT02039674		Pembrolizumabe carboplatina pemetrexede N=60	+ e Pemetrexede carboplatina N=63	e EA relacionados ao tratamento: P: 93% Q: 92% Graus 3, 4 e 5: P: 41% Q: 27%	24 meses
Awad, 2021					EA relacionados ao tratamento: P: 93% Q: 94% Graus 3, 4 e 5: P: 39% Q: 31%	50 meses
Gandhi, 2018	KEYNOTE-189 NCT02578680		pembrolizumabe pemetrexede cisplatina carboplatina n=410	+ / ou Placebo pemetrexede cisplatina carboplatina N=206	+ / ou EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% Q: 99,0% Graus 3, 4 e 5: P: 67,2% Q: 65,8%	10 meses
Gadrel, 2020					EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% Q: 99,0% Graus 3, 4 e 5: P: 71,9% Q: 66,8%	24 meses

Rodriguez-Abreu, 2021					EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% Q: 99,0% Graus 3, 4 e 5: P: 71,2% Q: 66,8%	30 meses
Paz-Ares, 2018	KEYNOTE-407 NCT02775435	pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel/ nab- paclitaxel n=278	placebo + carboplatina + paclitaxel/ nab- paclitaxel n=281		EA relacionados ao tratamento: P: 98,2% Q: 97,9% Graus 3, 4 e 5: P: 69,8% Q: 68,2%	8 meses
Paz-Ares, 2020					EA relacionados ao tratamento: P: 98,6% Q: 98,2% Graus 3, 4 e 5: P: 74,1% Q: 69,6%	14 meses
Rudin, 2020	KEYNOTE-604 NCT03066778	Pembrolizumabe + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=228	Placebo + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=225		EA relacionados ao tratamento: P: 100% Q: 99,6% Graus 3, 4 e 5: P: 76,7% Q: 74,9%	21 meses

Legenda: HR=hazard ratio; NCT=número do clinical trials; P=braço de tratamento que contém pembrolizumabe; Q = braço de tratamento com quimioterapia isolada; TPS=escore de proporção tumoral;

Fonte: elaboração própria

6.3 Qualidade geral das evidências

A qualidade geral das evidências diretas para pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe+quimioterapia variou de BAIXA a ALTA, a depender do desfecho e da comparação e são representadas nos Quadros a seguir. A qualidade geral da evidência indireta é apresentada em Material suplementar 1.

6.3.1 Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Quadro 10. Avaliação da certeza da evidência do uso de pembrolizumabe em monoterapia.

Avaliação de certeza						Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
Sobrevida global								
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	KEYNOTE-024 (somente TPS ≥ 50%) 12 meses: HR=0,60 (IC 95%: 0,41 - 0,89), P=0,005 25 meses: HR=0,63 (IC 95%: 0,47 a 0,86), p=0,002 60 meses: HR =0,62 (IC 95%: 0,48 - 0,81) KEYNOTE-042: 12 meses: TPS ≥ 50%: HR = 0,69 (IC 95%: 0,56 – 0,85), P=0,0003 TPS ≥ 20%: HR=0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,92), p=0,0020 TPS ≥ 1%: HR=0,81 (IC 95%: 0,71 - 0,93), p=0,0018 24 meses: HR=0,67 (IC 95%: 0,50 - 0,89)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Sobrevida livre de progressão

Avaliação de certeza						Impacto		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	não grave	não grave	KEYNOTE-024: 12 meses: HR = 0,50 (IC 95%: 0,37 – 0,68; p<0,001) 60 meses: HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,65)	KEYNOTE-042: 12 meses: TPS ≥ 50%: HR=0,81 (IC 95%: 0,67 – 0,99), p=0,170 TPS ≥ 20%: HR=0,94 (IC 95%: 0,80 – 1,11) TPS ≥ 1%: HR=1,07 (IC 95%: 0,94 – 1,21) 24 meses: TPS ≥ 50%: HR=0,84 (IC 95%: 0,58 – 1,21), p=0,170 TPS ≥ 20%: HR=0,95 (IC 95%: 0,69 – 1,29) TPS ≥ 1%: HR=1,00 (IC 95%: 0,76 – 1,31)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Taxa de resposta objetiva									

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	<p>KEYNOTE-024:</p> <p>12 meses:</p> <p>Pembrolizumabe: 44,8% (IC 95% 36,8 a 53,0)</p> <p>Quimioterapia: 27,8% (IC 95% 20,8 a 35,7)</p> <p>60 meses:</p> <p>Pembrolizumabe: 46,1% (IC 95%: 38,1 – 54,3)</p> <p>Quimioterapia: 31,1% (IC 95%: 23,8 – 39,2)</p>	<p>KEYNOTE-042:</p> <p>12 meses:</p> <p>TPS ≥ 50%:</p> <p>P - 39%, IC 95% CI 34–45</p> <p>Q - 32%, IC 95% 27–38</p> <p>TPS ≥ 20%:</p> <p>P - 33%, IC 95%: 29–38</p> <p>Q - 29%, IC 95%: 25–34</p> <p>TPS ≥ 1%:</p> <p>P – 27%, IC 95%: 24–31</p> <p>Q - 27%, IC 95%: 23–30</p> <p>24 meses:</p> <p>TPS ≥ 50%:</p> <p>P – 40,3%, IC 95%: 28,9 – 52,5</p> <p>Q – 24,3%, IC 95%: 15,1 – 35,7</p> <p>TPS ≥ 20%:</p> <p>P – 33,7%, IC 95%: 24,6 – 43,8</p> <p>Q – 24,3%, IC 95%: 16,4 – 33,7</p> <p>TPS ≥ 1%:</p> <p>P – 31,3%, IC 95%: 23,4 – 40,0</p> <p>Q – 24,6%, IC 95%: 17,6 – 32,8</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---	--	------------------	--

Qualidade de vida

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	<p>Aumento de 6,9 pontos (IC 95%: 3,3; 10,6) no escore de GHS/QoL do grupo pembrolizumabe</p> <p>Diminuição de 0,9 ponto (IC 95%: -4,8; 3,0) no grupo quimioterapia</p> <p>Diferença de mínimos quadrados entre os grupos foi de 7,8 pontos (IC 95%: 2,9;12,8)</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--	------------------	---------

Eventos adversos

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	KEYNOTE-024: curto prazo: EA relacionados ao tratamento: P: 73,4% versus Q: 90,0% Graus 3, 4 e 5: P: 26,6% versus Q: 53,3% longo prazo: EA relacionados ao tratamento: P: 76,6% versus Q: 90,0% Graus 3, 4 e 5: P: 31,2% versus Q: 53,3 %	KEYNOTE-042: curto prazo: EA relacionados ao tratamento: P: 63% versus Q: 90% Graus 3, 4 e 5: P: 18% versus Q: 41% longo prazo: EA relacionados ao tratamento: P: 82,0% versus Q: 92,0% Graus 3, 4 e 5: P: 19,5% versus Q: 68,8%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---	--	------------------	------------

Legenda: P = pembrolizumabe; Q: quimioterapia; IC: intervalo de confiança, TPS: escore de proporção tumoral.

a. No caso do estudo KEYNOTE-24, houve possível falha na randomização, devido ao desbalanço na proporção de fumantes e de pacientes com metástases cerebrais entre os grupos de comparação.

b. Na população com PD-L1>50%, a precisão das estimativas é adequada. Entretanto, ao estudar as subpopulações de PD-L1>20% e acima de 1%, as estimativas se tornam menos precisas, com os intervalos de confiança se aproximando da linha de nulidade: TPS ≥ 20%: HR=0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,92); TPS ≥ 1%: HR=0,81 (IC 95%: 0,71 - 0,93).

c. KEYNOTE-024: efeito estatisticamente significativo a favor do pembrolizumabe. KEYNOTE-042: efeito não estatisticamente significativo, mesmo nos subgrupos.

d. Uma vez que o estudo foi open-label, o paciente e o médico podem influenciar na resposta autorreferida dos questionários de qualidade de vida, e de eventos adversos.

Fonte: elaboração própria

6.3.2 Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

Avaliação de certeza						Impacto	Certeza	Importância	
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
Sobrevida global									
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	KEYNOTE-021 10 meses: HR=0,90 (IC 95%: 0,42 – 1,91), p=0,39 24 meses: HR=0,56 (IC 95%: 0,32 – 0,95), p=0,0151 50 meses: HR=0,71 (IC 95%: 0,45 – 1,12) KEYNOTE-189: 10 meses: TPS≥50%: HR=0,42 (IC 95%: 0,26 – 0,68) TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,34 – 0,90) Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,64), p<0,001 24 meses: TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,39 – 0,88) TPS 1 – 49%: HR=0,62 (IC 95%: 0,42 – 0,92) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70) 30 meses: TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,40 – 0,86) TPS 1 – 49%: HR=0,66 (IC 95%: 0,46 – 0,96) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,46 – 0,69)	KEYNOTE-407: 8 meses: TPS≥50%: HR=0,64 (IC 95%: 0,37 – 1,10) TPS 1 – 49%: HR=0,57 (IC95%: 0,36 – 0,90) Overall: HR=0,64 (IC 95%: 0,49 – 0,85), p<0,001 14 meses: TPS≥50%:HR=0,79 (IC 95%: 0,52 – 1,21) TPS 1 – 49%:HR=0,59 (IC 95%: 0,42 – 0,84) TPS ≥1%:HR=0,67 (IC 95%: 0,51 – 0,87) Overall:HR=0,71 (IC 95%: 0,58 – 0,88) KEYNOTE-604: HR=0,80 (IC 95%: 0,64 – 0,98), p=0,0164	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão									

Avaliação de certeza						Impacto		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>KEYNOTE-189:</p> <p>10 meses:</p> <p>TPS≥50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,25 – 0,52)</p> <p>TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,37 – 0,81)</p> <p>TPS≥1%: HR=0,44 (IC 95%: 0,34 – 0,57)</p> <p>Overall: HR=0,52 (IC 95%: 0,43 – 0,64), p<0,001</p> <p>24 meses:</p> <p>TPS≥50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,26 – 0,51)</p> <p>TPS 1 – 49%: HR=0,51 (IC 95%: 0,36 – 0,73)</p> <p>Overall: HR=0,48 (IC 95%: 0,40 – 0,58)</p> <p>30 meses:</p> <p>TPS≥50%: HR=0,35 (IC 95%: 0,25 – 0,49)</p> <p>TPS 1 – 49%: HR=0,53 (IC 95%: 0,38 – 0,74)</p> <p>Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,41 – 0,59)</p> <p>KEYNOTE-021:</p> <p>10 meses: HR=0,53 (IC 95%: 0,31 – 0,91), p=0,010</p> <p>24 meses: HR=0,53 (IC 95%: 0,33 – 0,86), P=0,0049</p> <p>50 meses: HR=0,54 (IC 95%: 0,35 – 0,83)</p> <p>KEYNOTE-407</p> <p>8 meses:</p> <p>TPS≥50%: HR=0,37 (IC 95%: 0,24 – 0,58)</p> <p>TPS 1 – 49%: HR=0,56 (IC 95%: 0,39 – 0,80)</p> <p>TPS≥1%: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,65)</p> <p>Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70)</p> <p>14 meses:</p> <p>TPS ≥1%: HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,63)</p> <p>Overall: HR=0,57 (IC 95%: 0,47 – 0,69)</p> <p>KEYNOTE-604:</p> <p>TPS ≥1%: 0,68 (IC 95%: 0,49 – 0,94)</p> <p>Overall: HR=0,75 (IC 95%: 0,61 – 0,91), p=0,0023</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Taxa de resposta objetiva

Avaliação de certeza						Impacto			Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão					
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	KEYNOTE-189: 10 meses: P: 47,6% (IC 95%: 42,6 – 52,5) Q: 18,9% (IC 95%: 13,8 – 25,0), p<0,001 24 meses: Overall: P: 48,0% (IC 95%: 43,1 – 53,0) Q: 19,4% (IC 95%: 14,2 – 25,5) TPS≥50%: P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4) Q: 24,3% (IC 95%: 14,8 – 36,0) TPS 1-49%:P: 49,2 (IC 95%: 40,3 – 58,2) Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4) 30 meses: Overall: P: 48,3% (IC 95%: 43,4 – 53,2) Q: 19,9% (IC 95%: 14,7 – 26,0) TPS≥50%: P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4) Q: 25,7% (IC 95%: 16,0 – 37,6) TPS 1-49%:P: 50,0 (IC 95%: 41,0 – 59,0) Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4)	KEYNOTE-021: 10 meses: Diferença: 26% (IC 95%: 9-42), P=0,0016 24 meses: Diferença: 26,4% (IC 95%: 8,9 – 42,4), P=0,0016 50 meses: Diferença: 24,9% (IC 95%: 7,3 – 41,1) KEYNOTE-407: 8 meses: Overall:P: 57,9% (IC 95%: 51,9 – 63,8)Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4)TPS≥50%: P: 60,3% (IC 95%: 48,1 – 71,5)Q: 32,9% (IC 95%: 22,3 – 44,9)TPS 1-49%:P: 49,5% (IC 95%: 39,5 – 59,5)Q: 41,3% (IC 95%: 31,8 – 51,4) 14 meses: Overall:P: 62,6% (IC 95%: 56,6 – 68,3)Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4)TPS≥1%: P: 59,1% (IC 95%: 51,4 – 66,4)Q: 37,3% (IC 95%: 30,1 – 44,9) KEYNOTE-604 21 meses: P: 70,6% (IC 95%: 64,2 – 76,4) Q: 61,8% (IC 95%: 55,1 – 68,2)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Qualidade de vida

Avaliação de certeza						Impacto		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
1	ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Na semana 12, houve manutenção do escore da linha de base para ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles (diferença média entre os mínimos quadrados 3,6 pontos (IC95% -0,1 a 7,2); p=0,053).</p> <p>Na semana 21, a diferença no escore GHS/QoL foi de 1,3 pontos (IC 95%: -1,2; 3,6) no grupo pembrolizumabe+quimioterapia e piora de -4,0 pontos (IC 95%: -7,7; -0,3) no grupo placebo+quimioterapia, com diferença de mínimos quadrados de 5,3 pontos em média entre os grupos (IC 95%: 1,1; 9,5) (p=0,014, estatisticamente significativa).</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	

Eventos adversos

4	ensaios clínicos randomizados	Grave ^b	não grave	não grave	não grave	<p>KEYNOTE-021:</p> <p>10 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento: P: 93% versus Q: 90%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 39% versus Q: 26%</p> <p>24 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento: P: 93% versus Q: 92%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 41% versus Q: 27%</p> <p>50 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento: P: 93% versus Q: 94%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 39% versus Q: 31%</p> <p>KEYNOTE-189:</p> <p>10 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% versus Q: 99,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 67,2% versus Q: 65,8%</p> <p>24 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% versus Q: 99,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 71,9% versus Q: 66,8%</p> <p>30 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% versus Q: 99,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 71,2% versus Q: 66,8%</p>	<p>KEYNOTE-407:</p> <p>8 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento:</p> <p>P: 98,2% versus Q: 97,9%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 69,8% versus Q: 68,2%</p> <p>14 meses:</p> <p>EA relacionados ao tratamento:</p> <p>P: 98,6% versus Q: 98,2%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 74,1% versus Q: 69,6%</p> <p>KEYNOTE-604:</p> <p>EA relacionados ao tratamento:</p> <p>P: 100% versus Q: 99,6%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 76,7% versus Q: 74,9%</p>	⊕⊕⊕⊖ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---	---	------------------	------------

Legenda: P: grupo que usou pembrolizumabe associado à quimioterapia; Q: quimioterapia; IC: intervalo de confiança.

a. Apesar de o estudo KEYNOTE-189 ser relatado como sendo duplo-cego, não há no estudo informações suficientes para julgar sobre a adequação do mascaramento, o que pode afetar o desfecho autorreferido de qualidade de vida.

b. KEYNOTE-021 não teve mascaramento das intervenções e os estudos KEYNOTE-189, K-407 e K-604, apesar do relato de serem duplo-cegos, não reportaram informações para julgar sobre a adequação do processo.

Fonte: elaboração própria

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O principal benefício do tratamento com pembrolizumabe em terapia isolada em relação à quimioterapia com derivados de platina é a diminuição do risco de morte em adultos de ambos os sexos com câncer de pulmão não-pequenas células, metastático, não extensivo e com escore de proporção tumoral (EPT) $\geq 50\%$. Para esses pacientes o tratamento com pembrolizumabe foi superior à quimioterapia, atingindo critério estatístico de superioridade no estudo KEYNOTE 024. Demonstrou-se também, já com inclusão de participantes com a doença em estágio III, maior eficácia de tratamentos com pembrolizumabe isolado em população com essas mesmas características em outro estudo, com baixo risco de viés, o KEYNOTE 042. Tratamentos com pembrolizumabe isolado demonstraram-se mais seguros que quimioterapia, e relacionados a uma menor frequência de eventos adversos graves e ausência de toxicidade hematológica. Para essa mesma população a associação entre pembrolizumabe e quimioterapia não foi diferente de quimioterapia em relação à incidência de eventos adversos graves e, para a forma escamosa do câncer, não foi diferente de quimioterapia quando se avaliou a sobrevida global, guardadas as considerações sobre o tamanho da amostra para esse subgrupo (com EPT $\geq 50\%$).

Para a população com EPT $\geq 50\%$, após dois anos de acompanhamento a mediana da sobrevida global no grupo que recebeu pembrolizumabe em monoterapia era mais que o dobro dos que receberam quimioterapia (a mediana da SG do grupo pembrolizumabe foi de 30 meses (IC 95% 18,3 a NA) e grupo quimioterapia de 14,2 meses (IC 95% 9,8 a 19,0)).

Para a população com EPT $< 50\%$ sem doença extensiva, em análise exploratória do estudo KEYNOTE 042, os tratamentos com pembrolizumabe isolado não foram mais eficazes que quimioterapia para o subgrupo com EPT entre 1 a 49% (HR 0,92 (IC 95% 0,77 a 1,11)). Nesse estudo o efeito benéfico na população de forma independente do EPT foi bastante influenciado pelo efeito no subgrupo com EPT $\geq 50\%$.

Na população com EPT entre 1 a 49% e câncer metastático sem doença extensiva as reduções de risco de morte variaram entre 43% (forma escamosa) e 45% com a utilização da associação entre pembrolizumabe e quimioterapia, com prolongamento de sobrevida livre de progressão. Com a utilização do pembrolizumabe isolado essas diminuições foram menores, em média de 23% para EPT $\geq 20\%$ e 19% para EPT $\geq 1\%$. O prolongamento da sobrevida livre de progressão com pembrolizumabe isolado não foi diferente do observado nos grupos que receberam quimioterapia.

Em indivíduos com câncer metastático e doença extensiva a utilização da associação entre pembrolizumabe e quimioterapia em relação à quimioterapia foi associada a modestos ganhos em sobrevida global e livre de progressão, mas com intervalo superior do intervalo de confiança, no caso da sobrevida global, muito próximo a 1 (sem diferença de efeito relativo).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O objetivo da avaliação econômica em saúde (AES) foi avaliar a relação de custo-efetividade do pembrolizumabe (associado ou não a quimioterapia), comparado à quimioterapia à base de platina, na perspectiva do SUS para tratamento de CPCNP avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) PD-L1 positivo em primeira linha.

Para a análise foi elaborado um modelo econômico do tipo sobrevida particionada no software TreeAge®. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de AES do Ministério da Saúde (MS) (35). Um modelo de sobrevida particionada foi escolhido para avaliação de custo-efetividade, uma vez que se trata de uma condição oncológica avançada e a evidência atual sugere diferença de eficácia (sobrevida global e sobrevida livre de progressão) para pembrolizumabe e para pembrolizumabe + quimioterapia em relação à quimioterapia à base de platina. Essa modelagem foi a mais frequentemente usada para perguntas de pesquisa semelhantes envolvendo o pembrolizumabe para tratamento de CPCNP avançado. No modelo foram considerados 3 estados de saúde (pré-progressão, pós-progressão e morte) (Figura 1).

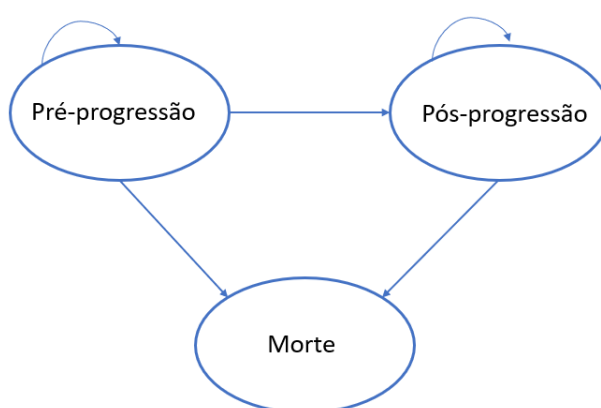


Figura 1: Estados do modelo de sobrevida particionada. Fonte: elaboração própria

Considerou-se uma coorte hipotética de indivíduos com CPCNP avançado ou metastático, PD-L1 positivos, que poderiam fazer parte de três estados de saúde (pré-progressão, pós-progressão e morte). Esses indivíduos foram tratados com três esquemas terapêuticos possíveis pembrolizumabe, pembrolizumabe + quimioterapia ou quimioterapia. Uma vez que o paciente avança de estado de saúde, ele não pode regredir para o estado anterior, como premissa do modelo. O desfecho principal desta análise foi anos de vida ajustados por qualidade (QALY).

O modelo de sobrevida particionada é apresentado considerando horizonte temporal de 20 anos, considerado adequado na literatura para mensurar o benefício real de pembrolizumabe (36). Conforme as Diretrizes Metodológicas de AES do MS, uma taxa de desconto de 5% foi aplicada em cada ciclo nos custos e na efetividade (35). Os desfechos que povoaram o modelo econômico foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. Para o cálculo dos custos anuais de tratamento, considerou-se, além do custo de aquisição dos medicamentos, o custo associado das intercorrências devido a eventos adversos, conforme a incidência em cada braço de tratamento. Ademais, considerou-se o critério de parada do pembrolizumabe, previsto em bula, de 35 ciclos ou 2 anos.

Mais detalhes estão presentes no material suplementar 2.

Foram utilizados os dados de sobrevida do estudo KEYNOTE-042(23) (EPT $\geq 1\%$, pembrolizumabe isolado) em 12 meses de acompanhamento, e do estudo KEYNOTE-189(22) (pembrolizumabe associado à quimioterapia).

Como resultados da simulação por 20 anos, identificou-se que tratamentos com quimioterapia foram associados a menor efetividade (1,68 QALY) e menor custo anual (R\$ 17.602). Tratamentos com pembrolizumabe foram associados a custo incremental de R\$ 891.479 e melhor efetividade (2,31 QALY). A utilização da intervenção com pembrolizumabe e quimioterapia foi associada ao maior custo incremental (R\$ 1.190.879) e efetividade intermediária (1,75 QALY) (Quadro 12).

A razão de custo efetividade incremental (RCEI) para a comparação entre pembrolizumabe isolado e quimioterapia foi de R\$ 1.426.264,47 por QALY, e de R\$ 17.012.563,70 por QALY ganho, para a intervenção associada. Ambas as RCEI ultrapassaram o limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000 por QALY, estabelecidos para o SUS(37).

Pembrolizumabe+quimioterapia foi a intervenção com maior custo e menor efetividade, sendo considerada dominada, quando comparada com pembrolizumabe

monoterapia, que foi dominante. O Tabela 3 demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e RCEI de todos os tratamentos avaliados.

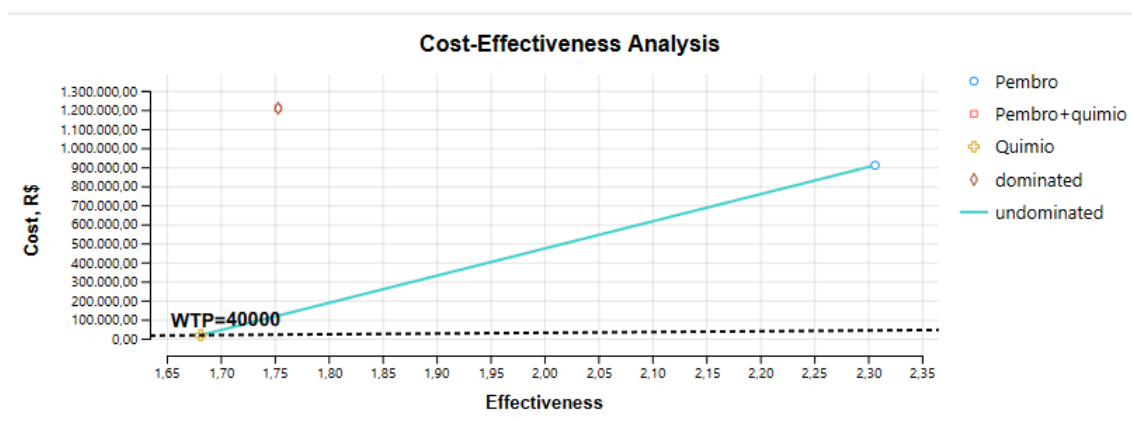


Figura 2: Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo. Fonte: elaboração própria

Tabela 3. Resultados da análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia (referência)	17.602,54	-	1,68	-	-
Pembrolizumabe	909.082,20	891.479,66	2,31	0,63	R\$ 1.426.264,47/ QALY
Pembrolizumabe + Quimioterapia	1.208.482,33	1.190.879,46	1,75	0,07	R\$ 17.012.563,70/ QALY

Fonte: elaboração própria

7.1.1 Comparação entre pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para população com PD-L1>1%

Para avaliar a custo-efetividade incremental entre tratamentos com pembrolizumabe e quimioterapia em adultos com PD-L1>1%, foram extraídos os dados de sobrevida dos estudos KEYNOTE-042, a partir daquele com maior população, isto é, Mok, 2019(23). Considerando exclusivamente a comparação entre pembrolizumabe

monoterapia e quimioterapia, o ICER foi de R\$ 1.188.844/ QALY, o que excede o limiar atualmente adotado pelo SUS (R\$ 40.000/ QALY)(Tabela 4).

Tabela 4. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo >1% (KEYNOTE-042)

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia	16.425,28	-	1,77	-	-
Pembrolizumabe	909.375,23	892.949,95	2,52	0,75	R\$ 1.188.844,39/ QALY

Fonte: elaboração própria

7.1.2 Comparação entre pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para população com PD-L1>50%

Foram extraídos os dados de sobrevida do estudo KEYNOTE-024, a partir do estudo com maior tempo de seguimento, isto é, Reck, 2021(17). Considerando exclusivamente a comparação entre pembrolizumabe monoterapia e quimioterapia, o ICER foi de R\$ 1.530.800/ QALY, o que excede o limiar atualmente adotado pelo SUS (R\$ 40.000/ QALY)(Tabela 5).

Tabela 5. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo >1% (KEYNOTE-042)

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia	12.552,47	-	2,24	-	-
Pembrolizumabe	1.162.543,48	1.149.991,01	2,99	0,75	R\$ 1.530.800,93/ QALY

Fonte: elaboração própria

7.1.3 Comparação entre pembrolizumabe+quimioterapia e quimioterapia à base de platina para população por intenção de tratar

De forma a investigar especificamente o ICER entre pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia à base de platina para a população elegível do estudo KEYNOTE-189, foram extraídos os dados de sobrevida do estudo com maior tempo de seguimento, isto é, Rodriguez-Abreu, 2021(17). Considerando exclusivamente a comparação entre pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia, o ICER foi de R\$ 14.064.290/ QALY, o que excede o limiar atualmente adotado pelo SUS (R\$ 40.000/ QALY) (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançado com pesquisa para PD-L1 (KEYNOTE-189).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia	17.494,20	-	1,67	-	-
Pembrolizumabe + Quimioterapia	1.211.840,61	1.194.346,41	1,75	0,08	R\$ 14.064.290 / QALY

Fonte: elaboração própria

A análise de sensibilidade probabilística da análise inicial demonstrou que a quimioterapia foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar de aproximadamente um milhão e quatrocentos mil reais. Já no limiar acima desse valor, pembrolizumabe monoterapia seria a terapia de escolha (Figura 3).

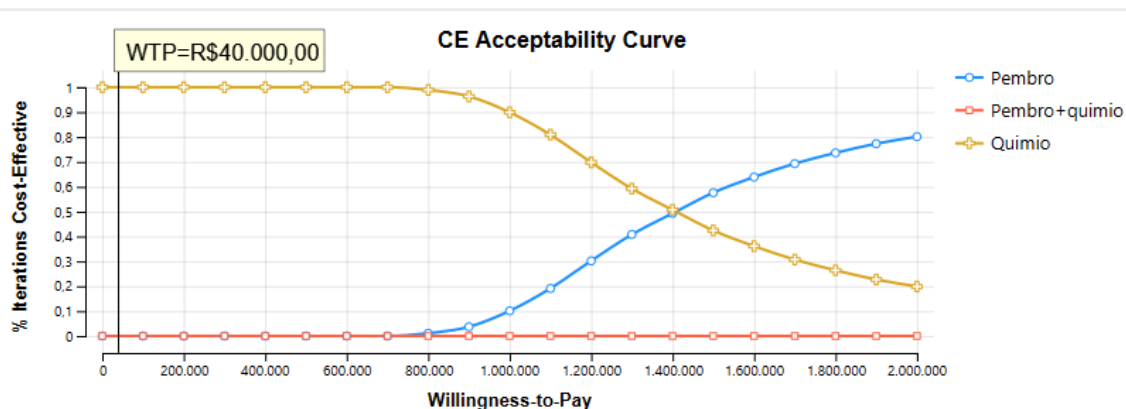


Figura 3: Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – anos de vida ajustados pela qualidade para pacientes com CPCNP avançado PD-L1 positivo. **Fonte:** elaboração própria

As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 4, a qual apresenta as análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo. A análise de sensibilidade demonstrou que o tratamento com pembrolizumabe em associação com a quimioterapia tem maior probabilidade de ser mais efetivo do que a quimioterapia sozinha, porém com custo mais elevado (Figura 4).

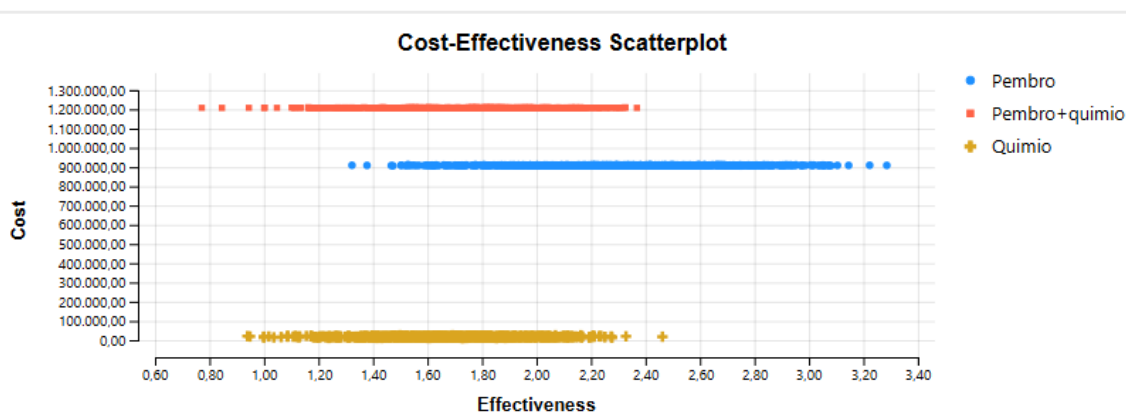


Figura 4: Gráfico de dispersão de custo-efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade para pacientes com CPCNP avançado PD-L1 positivo. **Fonte:** elaboração própria

7.2 Impacto orçamentário

Em complementação ao PTC e à avaliação econômica (AE), o objetivo da análise de impacto orçamentário foi estimar qual o impacto financeiro a ser onerado pelo Sistema de Saúde caso o pembrolizumabe (em monoterapia ou em associação) seja incorporado para esta indicação terapêutica.

Uma vez que não há dados nacionais sobre a demanda aferida de pacientes com CPCNP em estágio avançado ou metastático e com marcador PD-L1 positivo, foram utilizados dados epidemiológicos provenientes de estudos internacionais e, quando existentes, de estudos nacionais para definição da população beneficiária. Assim, foram estimados em média 3 mil pacientes ao ano como população elegível para os tratamentos. O racional em detalhes pode ser consultado no Material Suplementar 3.

O market share (taxa de difusão no SUS) representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à cada tecnologia dentro da população elegível (38). Foram realizadas análises de impacto orçamentário separadas (i.e., apenas incorporação de pembrolizumabe, apenas incorporação de pembrolizumabe+quimioterapia, e, ambos, ou seja, incorporação de pembrolizumabe como monoterapia e associado à quimioterapia) (Quadros 16 e 17).

Quadro 12: *Market share* (ou taxa de difusão no SUS) dos cenários alternativos 1 (quimioterapia vs pembrolizumabe) e 2 (quimioterapia vs. pembrolizumabe + quimioterapia).

Cenário alternativo 1					
Tratamento/ Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia	70%	60%	50%	40%	30%
Pembrolizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Cenário alternativo 2					
Quimioterapia	70%	60%	50%	40%	30%
Pembrolizumabe + quimioterapia	30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 13: *Market share* (ou taxa de difusão no SUS) dos cenários alternativos 3 (quimioterapia vs pembrolizumabe vs pembrolizumabe + quimioterapia) e 4 (quimioterapia vs pembrolizumabe + quimioterapia, com 100% de mercado).

Cenário alternativo 3					
Tratamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia	40%	30%	20%	10%	0%
Pembrolizumabe	30%	35%	40%	45%	50%

Pembrolizumabe + quimioterapia	30%	35%	40%	45%	50%
Cenário alternativo 4					
Quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Pembrolizumabe	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Elaboração própria.

Consideraram-se, além dos custos diretos com a aquisição de pembrolizumabe e o teste diagnóstico por biomarcador requerido em bula (PDL-1), os custos de intercorrências médicas devido a eventos adversos, conforme a incidência destes por braço de tratamento. Detalhes podem ser consultados no material suplementar 3.

7.2.1 Cenário alternativo 1 (quimioterapia e pembrolizumabe)

No cenário atual, utilizou-se o pressuposto de que todos os adultos diagnosticados com CPCNP avançado ou metastático receberiam quimioterapia à base de platina.

Como mencionado anteriormente, para a composição do cenário alternativo 1 propôs-se que a utilização do pembrolizumabe em monoterapia ocorreria de forma gradativa com substituição gradual da quimioterapia (Quadro 16). Como resultado, a estimativa de gastos totais em cinco anos foi de R\$ 6.321.393.443 (Tabela 7).

Tabela 7. Estimativas de impacto orçamentário para o cenário alternativo 1 (em reais).

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	35.983.526	36.215.166	36.437.555	36.650.420	36.853.504	182.140.172
Cenário proposto	971.226.015	1.134.355.326	1.299.161.649	1.465.513.862	1.633.276.763	6.503.533.615
Impacto orçamentário	935.242.488	1.098.140.160	1.262.724.094	1.428.863.442	1.596.423.259	6.321.393.443

Fonte: elaboração própria

7.2.2 Cenário alternativo 2 (quimioterapia e pembrolizumabe + quimioterapia)

Para composição do cenário alternativo 2 propôs-se que pembrolizumabe + quimioterapia substituiria a quimioterapia de forma gradativa (Quadro 16). Como

resultado, a estimativa do montante a ser gasto em cinco anos foi de R\$ 10.453.842.845 (Tabela 8).

Tabela 8. Estimativas de impacto orçamentário para o cenário alternativo 2 (em reais).

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	35.983.526	36.215.166	36.437.555	36.650.420	36.853.504	182.140.172
Cenário proposto	1.582.616.889	1.852.236.389	2.124.635.253	2.399.596.819	2.676.897.668	10.635.983.017
Impacto orçamentário	1.546.633.362	1.816.021.223	2.088.197.698	2.362.946.398	2.640.044.164	10.453.842.845

Fonte: elaboração própria

7.2.3 Cenário alternativo 3 (pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia)

Para a composição do cenário alternativo 3 propôs-se a substituição gradual da quimioterapia pelas alternativas pembrolizumabe e pembrolizumabe + quimioterapia de acordo com as taxas de difusão apresentadas no Quadro 17. Como resultado, a previsão do montante a ser gasto em cinco anos foi de R\$ 16.775.236.309 (Tabela 9).

Tabela 9. Estimativas de impacto orçamentário para o cenário alternativo 3 (em reais)

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	35.983.526	36.215.166	36.437.555	36.650.420	36.853.504	182.140.172
Cenário proposto	2.517.859.380	2.950.376.553	3.387.359.351	3.828.460.265	4.273.320.932	16.957.376.480
Impacto orçamentário	2.481.875.853	2.914.161.387	3.350.921.796	3.791.809.845	4.236.467.428	16.775.236.309

Fonte: elaboração própria

7.2.4 Cenário alternativo 4 (100% de *market share* para pembrolizumabe)

Em outros estudos de impacto orçamentário publicados, considerou-se que 100% dos pacientes usariam o pembrolizumabe como primeira linha de tratamento para CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo. Sendo assim, no cenário alternativo 4 propôs-se que o pembrolizumabe em monoterapia substituiria totalmente a

quimioterapia desde do primeiro ano da projeção (Quadro 17). Como resultado, projetou-se um montante a ser gasto em cinco anos de R\$ 15.779.927.120 (Tabela 10).

Tabela 10. Estimativas de impacto orçamentário para o cenário alternativo 4 (em reais)

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	35.983.526	36.215.166	36.437.555	36.650.420	36.853.504	182.140.172
Cenário proposto	3.153.458	3.173.758.480	3.193.247.790	3.211.902.513	3.229.700.022	15.962.067.292
Impacto orçamentário	3.117.474.960	3.137.543.314	3.156.810.235	3.175.252.093	3.192.846.518	15.779.927.120

Fonte: elaboração própria

7.2.5 Cenário alternativo 5 (100% de *market share* para pembrolizumabe monoterapia para PD-L1 50%)

Ao considerar apenas adultos com PD-L1 > 50%, população para qual o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia foi mais eficaz, a projeção do impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 6,5 milhões (Tabela 11).

Tabela 11. Estimativas de impacto orçamentário para o cenário alternativo 5 (em reais)

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	14.762.685	14.857.718	14.948.955	15.036.286	15.119.604	74.725.248
Cenário proposto	1.293.745.164	1.302.073.486	1.310.069.215	1.317.722.545	1.325.024.192	6.548.634.602
Impacto orçamentário	1.278.982.479	1.287.215.768	1.295.120.260	1.302.686.259	1.309.904.588	6.473.909.355

Fonte: elaboração própria

8 ACEITABILIDADE

Com relação à aceitabilidade da introdução no SUS do pembrolizumabe como intervenção para tratamento de CPCNP, discutem-se alguns tópicos considerados relevantes. Dentre eles estão a viabilidade de realização de biópsia, a segurança de pacientes idosos e a imunogenicidade do tratamento.

Um dos critérios de elegibilidade para uso do pembrolizumabe é a realização do teste diagnóstico para a identificação do biomarcador PD-L1 em amostra retirada por meio de biópsia do tumor (7). Entretanto, a biópsia, como elemento essencial para a implementação do tratamento, pode ser rejeitada pelos pacientes devido aos riscos inerentes ao procedimento.

A média de idade da população incluída nos estudos clínicos avaliados neste parecer foi de 65 anos, mas com o envelhecimento populacional é possível que o câncer de pulmão se manifeste em populações mais idosas (39). Entretanto, a população com idades mais avançadas não foi incluída nos estudos clínicos, e faltam dados mais robustos quanto à incidência de eventos adversos decorrentes do uso de pembrolizumabe, o que é relevante, uma vez que a quimioterapia tradicional pode ser de difícil tolerância nessa população (39).

Sobre essa população, em estudo de coorte retrospectivo realizado no Japão, incluíram-se 45 pacientes com CPCNP com idade superior a 80 anos para avaliar a eficácia e segurança de tratamentos com medicamentos inibidores de checkpoint imune, como o pembrolizumabe (ICI) (39). O grupo tratado com pembrolizumabe alcançou melhor resposta (taxa de controle de doença: 76,5%), em relação a outros tratados com diferentes ICI (39). Ressalta-se, entretanto, que, neste grupo, foram observados eventos adversos imunogênicos de grau 3 (39).

Sobre a imunogenicidade associada a tratamentos com pembrolizumabe, avaliou-se o título de anticorpos anti-droga (ADA) de pacientes com diversos tipos de câncer metastático ou avançado, entre eles o CPCNP (40). Houve baixa incidência de positividade para ADA (1,8%) e baixa detecção de anticorpos neutralizantes (0,5%) decorrentes do tratamento (40). Assim sinaliza-se que a imunogenicidade não altere a farmacocinética do pembrolizumabe, ou cause reações relacionadas à infusão (40). Concluiu-se que a incidência de ADA e de anticorpos neutralizantes associados ao uso de pembrolizumabe seriam baixas e não se relacionariam a efeitos deletérios importantes (40).

9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Como já mencionado a biópsia é intervenção essencial para a identificação da mutação PDL-1. Esse procedimento, de média complexidade, está incorporado ao SUS e consta no SIGTAP sob o código 02.01.01.042-9 – BIOPSIA DE PULMAO POR ASPIRACAO (41). A respeito desse aspecto avaliou-se um estudo retrospectivo sobre a viabilidade e a segurança da biópsia e re-biópsia para obtenção de status de PD-L1 (42). Em análise de

110 espécimes, cento e seis (96%) foram consideradas adequadas para realização de análises subsequentes, e quatro precisaram ser repetidas (42). Ocorreram complicações em 28 (25,4%) biópsias, sendo o pneumotórax a complicação mais frequentemente observada (22,7%) (42). Entre esses casos, cinco foram tratados com colocação de dreno (5,0%) e, dentre eles, um paciente foi internado (0,9%) (42).

O teste para identificação e quantificação do marcador PD-L1 está previsto no SIGTAP sob o código 02.03.02.004-9 – IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR), e trata-se de procedimento de média complexidade (41).

É importante considerar que o PD-L1 pode ser expresso de maneira heterogênea no tecido tumoral, sendo que a biópsia de um único local pode não ser representativa da biologia do tumor (43). Ademais, o tumor pode evoluir ao longo do tempo, o que significa que a presença de PD-L1 em uma biópsia no início de uma terapia de primeira linha pode não acarretar resposta ao tratamento em uma segunda linha (43). Logo, na primeira biópsia, é necessário obter quantas amostras centrais forem possíveis (43). Ademais, a re-biópsia pode ser necessária, uma vez que poderá ser útil para guiar o tratamento de CPCNP avançado em 30% dos casos (43). Entretanto, a repetição do procedimento nem sempre é empregada em pacientes com CPCNP avançado, seja por causa da saúde ou falta de disposição do paciente ou por limitações técnicas (43).

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas em estádios avançados ou metastáticos (estádio III = avançado; estágio IV = metastático) cujos tumores expressam a mutação do gene PD-L1, em primeira linha de tratamento. A busca foi realizada em 25/04/2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: "non-small-cell lung cancer" AND "PD-L1" | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 3, 4.

(ii) Cortellis: "non-small-cell lung cancer" AND "PD-L1" with filter(s) applied: Launched; Phase 3 Clinical; Pre-registration; Registered.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, em andamento ou completo até cinco anos. Para a situação regulatória das tecnologias selecionadas foram consultados os sítios eletrônicos das agências sanitárias: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (44), European Medicines Agency (EMA) (45) e U.S. Food and Drug Administration (FDA) (46). Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na ANVISA, ou há mais de cinco anos, na EMA ou FDA não foram considerados. Sobre a possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (47) e do Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH).

Foram excluídas as tecnologias (pemetrexede) constantes na Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) vigente de câncer de pulmão, ressalta-se que esta DDT está em processo de atualização no momento (48).

Foram selecionados 11 medicamentos potenciais que estão com ensaios clínicos em andamento. São eles: camrelizumab, famitinib, tiragolumab, atezolizumabe, domvanalimab, zimberelimab, bintrafusp alfa, ivonescimab, ociperlimab, tislelizumab e serplulimab, em esquemas terapêuticos combinados ou em monoterapia, nas formas farmacêuticas oral e intravenosa. O único com registro na Anvisa, em janeiro de 2021, é o atezolizumabe IV em monoterapia, no tratamento adjuvante de pacientes em estágio IB a IIIA. Este medicamento em monoterapia é recomendado pelo CADTH para a condição específica deste relatório. Os demais medicamentos não possuem registros ou recomendações pelas agências de ATS, e os ensaios clínicos estão em andamento com previsões de finalização entre 2023 e 2027. No Quadro 23 é apresentada as informações sobre seu mecanismo de ação, situação regulatória e de avaliação pelas agências de ATS.

Quadro 14. Tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas em estádios avançados ou metastáticos cujos tumores expressam a mutação do gene PD-L1, em primeira linha de tratamento.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Camrelizumab + Famitinib ou Camrelizumab em monoterapia	Camrelizumab (anticorpo monoclonal inibidor de PD-1) e Famitinib (inibidor de tirosina quinase)	Camrelizumab (IV); Famitinib (oral)	Fase 3 ^a (49)(REF)	<u>Anvisa:</u> sem registro (ambas) <u>EMA:</u> sem registro (ambas) <u>FDA:</u> sem registro (ambas)	<u>NICE:</u> não avaliado (ambas) <u>CADTH:</u> não avaliado (ambas)

Tiragolumab + Atezolizumabe	Tiragolumabe (anticorpo monoclonal inibidor de proteína ITIM) e Atezolizumabe (anticorpo monoclonal inibidor de PD-L1)	IV (ambas)	Fase 3 ^b (50) (REF)	- Tiragolumab <u>Anvisa</u> : sem registro <u>EMA</u> : sem registro <u>FDA</u> : sem registro - Atezolizumabe <u>Anvisa</u> : registro em 27/01/2021 <u>EMA</u> : registro em 27/11/2019 <u>FDA</u> : registro em 05/2020	<u>NICE</u> : aguardando desenvolvimento da avaliação da associação ^c (51). <u>CADTH</u> : recomendado em 15/12/2022 como adjuvante (52)
Domvanalimab + Zimberelimab ou Zimberelimab em monoterapia	Domvanalimab (anticorpo monoclonal inibidor de proteína ITIM) e Zimberelimab (anticorpo monoclonal inibidor de PD-1)	IV (ambas)	Fase 3 ^d (53)	<u>Anvisa</u> : sem registro (ambas) <u>EMA</u> : sem registro (ambas) <u>FDA</u> : sem registro (ambas)	<u>NICE</u> : não avaliado (ambas) <u>CADTH</u> : não avaliado (ambas)
Bintrafusp alfa (M7824)	anticorpo monoclonal inibidor de PD-L1	IV	Fase 3 ^e (54)	<u>Anvisa</u> : sem registro <u>EMA</u> : sem registro <u>FDA</u> : sem registro	<u>NICE</u> : não avaliado <u>CADTH</u> : não avaliado
Ivonescimab (AK112)	anticorpo monoclonal biespecífico, inibidor de PD-1 e de VEGF	IV	Fase 3 ^f (55)	<u>Anvisa</u> : sem registro <u>EMA</u> : sem registro <u>FDA</u> : sem registro	<u>NICE</u> : não avaliado <u>CADTH</u> : não avaliado
Ociperlimab + Tislelizumab	Ociperlimab (anticorpo monoclonal inibidor de proteína ITIM) e Tislelizumab (anticorpo monoclonal inibidor de PD-1)	IV (ambas)	- Fase 3 ^g (56) - Fase 3 ^h (57)	<u>Anvisa</u> : sem registro (ambas) <u>EMA</u> : sem registro (ambas) <u>FDA</u> : sem registro (ambas)	<u>NICE</u> : avaliação suspensa (58) <u>CADTH</u> : não avaliado

Tislelizumab em monoterapia	anticorpo monoclonal inibidor de PD-1	IV	- Fase 3 ^g (56) - Fase 3 ^h (57)	<u>Anvisa:</u> sem registro <u>EMA:</u> sem registro <u>FDA:</u> sem registro	<u>NICE:</u> avaliação suspensa (58) <u>CADTH:</u> não avaliado
Serplulimab (HLX-10)	anticorpo monoclonal inibidor de PD-1	IV	Fase 3 ⁱ (59)	<u>Anvisa:</u> sem registro <u>EMA:</u> sem registro <u>FDA:</u> sem registro	<u>NICE:</u> não avaliado <u>CADTH:</u> não avaliado

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; <https://www.nice.org.uk> e <https://www.cadth.ca>. Atualizado em maio de 2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; PD-L1 – ligante 1 de morte celular programada; PD-1 – proteína 1 de morte celular programada; VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular; ITIM – Motivo de Ativação do Imunorreceptor Baseado em Tirosina (*Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif*); IV – intravenoso. a - Recrutando. Finalização prevista para dezembro de 2025; b - Recrutando. Finalização prevista para fevereiro de 2025; c - Avaliação sendo aguardada, último status em 14/04/2022; d - Recrutando. Finalização prevista para julho de 2027; e - Ativo, não recrutando. Finalização prevista para julho de 2023; f - Recrutando. Finalização prevista para junho de 2025; g - Não recrutando ainda. Finalização prevista para setembro de 2027; h - Recrutando. Finalização prevista para maio de 2025; i - Ativo, não recrutando. Finalização prevista para janeiro de 2023, entretanto não há informação sobre o estudo estar finalizado.

Informações Adicionais

Ressalta-se que a tecnologia cemipilimabe registrada na Anvisa para a indicação de CPCNP com expressão de PD-L1+, no período entre a publicação da DDT vigente (2014) e o ano de 2020 foi desconsiderada por não atender o critério de inclusão proposto (registro na Anvisa igual ou inferior a 2 anos).

11 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O comitê de revisão de medicamentos oncológicos pan-canadense (pCODR) recomendou ao CADTH condicionalmente o reembolso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia (pemetrexede e platina) para o tratamento de CPCNP metastático de células não escamosas em adultos sem mutações de EGFR e ALK e sem tratamento quimioterápico sistêmico prévio com as seguintes condições: melhora da custo-efetividade a um nível aceitável; abordagem da viabilidade da adoção (impacto orçamentário) (60,61). A recomendação se baseia no benefício clínico de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia ser superior ao benefício da quimioterapia somente (60,61). Entretanto, o preço submetido da combinação de pembrolizumabe e quimioterapia não foi considerado custo-efetivo (custo por dose \$ 8.800,00) (60,61). Ademais, a comissão considerou que o potencial impacto

orçamentário de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia poderia estar subestimado (60,61). A comissão aconselhou outras jurisdições canadenses a considerar negociações de preço para melhorar a custo-efetividade de pembrolizumabe a um nível aceitável para melhorar a acessibilidade, sendo necessária, para isso, uma redução substancial do preço de pembrolizumabe (60,61). Na avaliação do comitê (com KEYNOTE-189 e KEYNOTE-021), tanto pembrolizumabe monoterapia como em combinação com quimioterapia são mais eficazes do que a quimioterapia isolada e deveriam estar disponíveis para escolha, com base nas necessidades e preferência individuais dos pacientes (60,61). Da mesma forma, a The pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) recomendou condicionalmente o reembolso de pembrolizumabe em combinação com carboplatina e paclitaxel para o tratamento de pacientes com CPCNP metastático de células escamosas, em adultos sem tratamento sistêmico prévio com as seguintes condições: melhora da custo-efetividade a um nível aceitável e melhorar a viabilidade do impacto orçamentário (60,61). Ademais, houve grande incerteza associada na análise de custo-efetividade entre pembrolizumabe monoterapia e em associação por causa da falta de dados comparativos diretos (60,61).

De acordo com relatório do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o pembrolizumabe foi recomendado em conjunto com carboplatina e paclitaxel como opção para pacientes adultos com CPCNP escamosas metastático não tratado se os tumores expressarem PD-L1 com TPS de 0 a 49%, ou $\geq 50\%$ se necessitarem de intervenção urgentemente (62). Ademais, a terapia deve ser interrompida aos dois anos de tratamento ininterrupto ou em caso de progressão e a companhia deve prover o medicamento de acordo com acordo comercial (62). No relatório consta o preço da ampola de 100mg de pembrolizumabe por £2.630 (libras esterlinas), além de destacar que o acordo comercial com a empresa fornecedora permite que o medicamento seja disponibilizado no sistema de saúde inglês com desconto protegido por confidencialidade (62). Ainda sobre a agência inglesa, o NICE recomenda o pembrolizumabe com pemetrexede e quimioterapia com platina para pacientes adultos com CPCNP não escamosas metastático não tratado se os tumores não tiverem mutações de EGFR ou de ALK se: o tratamento for interrompido após dois anos ou antes em caso de progressão da doença; e a empresa deve providenciar o medicamento de acordo com negociação comercial (63).

Já a agência de ATS escocesa, a Scottish Medicines Consortium (SMC), recomendou o pembrolizumabe para uso restrito como monoterapia para o tratamento de primeira linha de CPCNP metastático em primeira linha em pacientes adultos cujo tumor tenha TPS de PD-L1 $\geq 50\%$ e sem mutações de EGFR ou de ALK (64). A restrição imposta pela agência foi a regra de interrupção de tratamento aos dois anos, levando em

consideração, ainda, o esquema de acesso aos pacientes que melhora o perfil de custo-efetividade do pembrolizumabe (64). Da mesma forma, a combinação de pembrolizumabe com carboplatina e paclitaxel/ nab-paclitaxel foi aprovada para uso restrito em adultos com CPCNP de células escamosas metastático em primeira linha (65). A restrição é para pacientes cujos tumores expressam PD-L1 com TPS<50%, ou em pacientes nos quais não foi possível avaliar PD-L1 (65). Ademais, a regra de parada aos dois anos de tratamento também foi aplicada (65). Ambos os documentos do SMC citam a diretriz escocesa de manejo de câncer de pulmão de 2014, citando que a diretriz foi publicada antes da disponibilidade de pembrolizumabe em monoterapia para CPCNP avançado e a recomendação para a doença metastática (64,65).

Não foram identificadas avaliações do the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) para esta condição.

12 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 16/2023 para a Perspectiva do Paciente durante o período de 18/05/2023 a 22/05/2023 e seis pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita pelo próprio grupo de inscritos.

O participante, juntamente com sua esposa, iniciou o relato contando que em 2019, após a investigação da causa de cinco acidentes vascular cerebrais consecutivos, foi identificado o câncer de pulmão em estágio IV, com metástase nos ossos. Iniciou o tratamento com quimioterapia e logo em seguida o pembrolizumabe já foi associado ao tratamento.

Nesse mesmo ano, realizou seis ciclos com a quimioterapia e desde então, estabilizou o tratamento somente com a aplicação do pembrolizumabe, de 21 em 21 dias. Contou que não percebe eventos adversos, somente benefícios com o uso do medicamento e que seus exames demonstram uma remissão da doença.

Ao ser questionado sobre o motivo do uso isolado do pembrolizumabe indicou que foi uma orientação médica após verificação dos resultados dos exames depois dos primeiros ciclos que usou o medicamento em associação à quimioterapia. Contou que teve acesso ao medicamento pelo plano de saúde. Também relatou que as metástases desapareceram por completo e que consegue praticar suas atividades diárias e realizar exercícios físicos da mesma forma que antes do surgimento da doença.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos com pembrolizumabe isolado ou em associação à quimioterapia são mais eficazes que a quimioterapia, aumentando a sobrevida global e livre de progressão. A utilização isolada do medicamento melhora a qualidade de vida e está associada a uma menor frequência de eventos adversos hematológicos graves. Em simulações com horizonte temporal de 20 anos na perspectiva do SUS foram observadas relações de custo efetividade bastantes desfavoráveis ao sistema de saúde e acima dos limiares de custo-efetividade estabelecidos. Uma possível incorporação do pembrolizumabe ao custo utilizado neste parecer traria hoje ineficiência ao sistema de saúde, deslocando tratamentos mais eficientes. Outro aspecto marcante e também relacionado ao custo do medicamento foi o impacto orçamentário, com previsões de gastos em cinco anos na casa dos bilhões de reais. Nesse contexto, espera-se, no caso de uma incorporação do pembrolizumabe ao SUS, que a difusão seja bastante agressiva, dados os evidentes benefícios observados pelo tratamento com esse imunoterápico. Assim cenários com taxas de difusão mais agressivas seriam os mais prováveis, mas também os associados a maiores desembolsos. O custo do tratamento parecer ter sido uma barreira ao financiamento em contextos internacionais, dado que as agências de ATS de outros países recorreram a acordos comerciais para reduzir o preço de pembrolizumabe e melhorar a razão de custo-efetividade do tratamento para um perfil considerado adequado em cada país.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 120ª reunião ordinária, realizada no dia 29 de junho de 2023, deliberaram por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático por considerar as razões de custo-efetividade e o impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

15 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 37 foi realizada entre os dias 18/09/2023 e 09/10/2023. Foram recebidas 152 contribuições, sendo 73 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 79 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 73 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 71 discordaram da recomendação inicial da Conitec, sendo assim, favoráveis à incorporação do medicamento, e 2 concordaram com a recomendação inicial, ou seja, desfavoráveis à incorporação.

Perfil dos participantes

As contribuições técnico-científicas foram, majoritariamente, feitas por profissionais de saúde (n=41; 56,16%), concentrados na região Sudeste do país (n=55; 75,34%), e de idade entre 40 e 59 (n=32; 45,71%). Mais informações sobre o tipo de contribuição e características dos participantes podem ser observadas na **Tabela 12** e **Tabela 13**.

Tabela 12. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 37, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto	(%)
Pessoa física		
Paciente	5	6,85
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	8	10,96
Profissional de saúde	40	54,80
Interessado no tema	13	17,81
Pessoa jurídica		
Empresa	1	1,37
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	1,37
Secretaria Estadual de Saúde	1	1,37
Organização da Sociedade Civil	4	5,48

Fonte: elaboração própria

Tabela 13. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 37, no formulário técnico-científico

Característica	Número absoluto	(%)
Sexo		
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	28	38
Homem transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0	0
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	44	60
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0	0
Não-binária *sua identidade de gênero não se define a partir das categorias “homem” ou “mulher”	0	0
Intersexo *conformação genital ambígua e pode se identificar com o gênero intersexo	0	0
Outros	1	1
Cor ou etnia		

Amarelo	3	4,11
Branco	52	71,23
Indígena	0	0,00
Pardo	15	20,55
Preto	3	4,11
Amarelo	3	4,11
Faixa etária		
menor 18	0	0,00
18 a 24	2	2,86
25 a 39	28	40,00
40 a 59	32	45,71
60 ou mais	8	11,43
18 a 24	2	2,86
Regiões brasileiras		
Norte	2	2,74
Nordeste	4	5,48
Sul	7	9,59
Sudeste	55	75,34
Centro-oeste	0	0,00

Fonte: elaboração própria

Recomendação preliminar da Conitec

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, foi argumentado sobre a gravidade da condição clínica e sobre a importância da incorporação da tecnologia, considerada como um tratamento inovador que alterou a prática clínica do CPCNP metastáticos escamosos e não escamosos sem alterações genômicas acionáveis. Também foram destacados os benefícios clínicos do pembrolizumabe, previamente reportados neste PTC, e estão exemplificados nos comentários a seguir.

“O uso da imunoterapia no tratamento do câncer, seja em monoterapia ou combinada à quimioterapia, representou uma verdadeira mudança nas perspectivas desta doença com uma das maiores mortalidades no Brasil.”

“Câncer de pulmão e a neoplasia com maior morbimortalidade. Cerca de 75% dos casos já são diagnosticados como metastático. A imunoterapia é uma opção viável com boas repostas é que tendem a mudar a história natural da doença.”

“Pembrolizumabe representa uma molécula inovadora que mudou a história natural do Câncer de Pulmão no mundo. Os resultados que tem sido obtidos em diversos tumores, incluindo o câncer de pulmão tem mudado a prática clínica em inúmeros países no mundo, trazendo benefícios significativos para estes pacientes[...]”

Evidências clínicas

As contribuições destacaram os benefícios clínicos apresentados pelos ECRs publicados já contemplados neste PTC, principalmente em termos de ganhos sobrevida e em sobrevida livre de progressão, o que, potencialmente, resultaria em aumento na qualidade de vida. Além disso, argumentou-se que o pembrolizumabe é um medicamento seguro e bem tolerado, com perfil de eventos adversos menos graves que aqueles observados na quimioterapia. Estes aspectos reforçam as evidências clínicas descritas anteriormente neste PTC. Também se destacou sobre a possibilidade de evitar quimioterapia a partir do uso do pembrolizumabe.

“Considerando a magnitude do benefício clínico demonstrado pelos estudos citados, recomenda-se a incorporação do pembrolizumabe no SUS para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinomas pulmonares de células não pequenas metastáticos sem alterações genômicas acionáveis.”

“Trata-se de um fármaco que confere robustos benefícios em taxa de resposta, duração da resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global a pacientes com diagnóstico de carcinomas pulmonares de células não pequenas sem alterações genômicas guiadoras, isoladamente (em pacientes com tumores com expressão de PDL-1 50% ou superior) ou em combinação à quimioterapia baseada em platina, independente da expressão de PDL-1. O tratamento com pembrolizumabe também oferece menor toxicidade.”

Uma das contribuições sinalizou uma nova publicação do estudo KEYNOTE-042 (23,24), com dados de cinco anos do pembrolizumabe comparado à quimioterapia em pacientes PDL-1 $\geq 1\%$. Este estudo foi publicado após a execução da busca de evidências realizada neste PTC. Os principais resultados desta publicação estão descritos a seguir.

O estudo KEYNOTE-042 avaliou pacientes com CPCNP localmente avançado/metastático sem alterações de EGFR/ALK e com PD-L1 \geq 1% que receberam pembrolizumabe ou quimioterapia. O tempo médio de acompanhamento do estudo foi de 61,1 meses. Os resultados da SG favoreceram o pembrolizumabe (vs quimioterapia) independentemente do percentual de PD-L1. Todavia, os benefícios foram acentuados em pacientes com PD-L1 \geq 50% (HR 0,68; IC95% 0,57 a 0,81), seguido de PD-L1 \geq 20% (HR 0,75; IC95% 0,64 a 0,87) e PD-L1 \geq 1% (HR 0,79; IC95% 0,70 a 0,89). As estimativas de Kaplan-Meier das taxas de OS em 5 anos variaram de 16,6% a 21,9% com pembrolizumabe, em comparação com 8,5% a 10,1% com quimioterapia. Nenhuma nova toxicidade foi identificada.

Adicionalmente, uma das contribuições destacou que o estudo KEYNOTE-604 refere-se a pacientes com câncer de pulmão de células pequenas e, por isso, não atende aos critérios de elegibilidade estabelecidos na busca de evidências. Dessa forma, os resultados da comparação indireta apresentados devem ser desconsiderados. Entretanto, destaca-se que na reunião de apreciação inicial pelo comitê de medicamentos da Conitec não foram considerados os resultados das comparações indiretas para subsidiar a recomendação preliminar.

Avaliação econômica

Com relação à avaliação econômica, as contribuições favoráveis à incorporação da tecnologia argumentaram quanto ao potencial benefício econômico que seria gerado ao se evitar custos com internações e tratamento de intercorrências decorrentes da progressão da doença. Todavia destacou-se a necessidade de uma redução no custo do medicamento para que a relação de custo-efetividade esteja dentro do limiar proposto para doenças graves. Estes aspectos estão representados pelos comentários destacados a seguir.

“Manutenção do paciente mais tempo ativo economicamente associado a redução de internações e complicações relacionadas a doença.”

“Sou concordante com a análise realizada. A tecnologia avaliada, aparenta ser seguro e eficaz. Ainda assim, a custo efetividade é muito baixa para uma incorporação, sendo crítica a necessidade de ajuste de preço para reduzir o custo. A opção de pembrolizumabe em monodroga, para todos os casos, ou no mínimo para àqueles com expressão de PDL1 > 50% é uma forma de minimizar, parcialmente, o custo total da tecnologia.”

“Os pacientes que não recebem o tratamento provavelmente demandarão muito mais do sistema de saúde do SUS porque a doença metastática implica na internação do paciente para receber infusão de quimioterapia até que o paciente entre em cuidados paliativos.”

Uma das contribuições sugeriu a realização da avaliação econômica para o período de cinco anos através de cálculo direto do benefício incremental em termos de utilidade. Todavia, considerando a cronicidade do CPCNP e a necessidade de avaliar o impacto da tecnologia na evolução da doença ao longo do tempo, justifica-se a utilização de horizontes temporais “lifetime” nas avaliações de custo-efetividade e custo-utilidade. Além disso, é importante considerar no modelo os ganhos em sobrevida livre de progressão e sobrevida global, fatores estes que não seriam contemplados num cálculo direto de custos e utilidades incrementais.

“Sim. Sugiro horizonte de evento de 5 anos. Foi utilizado os parâmetros derivados de Barbier et al, este trabalho utiliz. apenas os dados de 2 anos dos Keynotes (KN) 024 e 189, onde uma curva de dist. Exponencial se ajustava bem. Com os dados dos KN 024, 042, 189, este mesmo modelo desvaloriza o ganho de longo prazo da terapia avaliada. Sugiro um cálculo direto de utilidade nos estudos (de longo seguimento), com 5 anos de horizonte de eventos.”

Impacto orçamentário

As contribuições relativas ao impacto orçamentário destacaram novamente o potencial de redução de custos associados à progressão da doença com o uso do pembrolizumabe, e o alto custo da tecnologia. Estes aspectos estão exemplificados pelos comentários a seguir.

“Menos gasto com qt e intercorrência.”

“Considerando a efetividade e sobrevida do paciente, acho que deve ser incorporado ao SUS. Em relação ao custo, realmente é preocupante visto que pode ser prejudicial para o orçamento do SUS, influenciando nos demais tratamentos. Cabe a empresa detentora do registro diminuir o custo do medicamento para que ele se torne mais acessível. Talvez a incorporação seja possível somente após a quebra da patente, onde outros laboratórios poderão fabricar o medicamento, comercializando com um menor preço.”

Contribuições da empresa fabricante

A empresa fez contribuições referente à avaliação da qualidade da evidência apresentada para os resultados sumarizados (todas as populações), e considerou a qualidade da evidência como alta para todos os desfechos avaliados. Entretanto, após a reunião de apresentação do tema e da recomendação preliminar da Conitec, considerou-se prioritária a avaliação da população com PD-L1 \geq 50% pelo maior benefício clínico e melhor razão de custo-efetividade. Além disso, também foram discutidas as populações de pacientes com PD-L1 \geq 1% (pembrolizumabe em monoterapia) e PD-L1 1 - 49% (pembrolizumabe associado à quimioterapia).

Assim, os autores deste relatório de recomendação reavaliaram as evidências, priorizando os resultados dos estudos KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 e subgrupo do estudo KEYNOTE-189, para as populações descritas anteriormente, respectivamente, cujos desfechos principais e avaliação da certeza na evidência revisados estão sintetizados a seguir.

Quadro 15. Evidências para as populações priorizadas

População / ECR	Desfecho	HR (IC95%)	Risco de viés	Certeza na evidência
Pembrolizumabe em monoterapia para PD-L1 \geq 50% / KEYNOTE-024	Sobrevida Global	0,62 (0,48 - 0,81)	Algumas preocupações (randomização)	Moderada (risco de viés)
	Sobrevida livre de progressão	0,50 (0,39 - 0,65)		Moderada (risco de viés)
Pembrolizumabe em monoterapia para PD-L1 \geq 1% / KEYNOTE-042	Sobrevida Global	0,79 (0,70 - 0,89)	Baixo risco	Alta
	Sobrevida livre de progressão	1,03 (0,91 - 1,16)		Alta
Pembrolizumabe com quimio para PD-L1 1-49% (KEYNOTE-189 subgrupo)	Sobrevida Global	0,65 (0,46 - 0,90)	Baixo risco	Alta
	Sobrevida livre de progressão	0,57 (0,41 - 0,80)		Alta

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança, PD-L1: ligante de morte 1 programado.

A empresa fez contribuições quanto à análise de custo-efetividade e ao impacto orçamentário. Estas contribuições foram ponderadas pelos autores deste relatório e consideradas nas análises atualizadas que são descritas nas seções 15.1.1 e 15.1.2 deste relatório. Além disso, a empresa apresentou resultados de avaliações próprias da ACE para três populações referentes aos estudos KEYNOTE-042, KEYNOTE-024, KEYNOTE-189 (Figura 5), e da AIO para pacientes com PD-L1 \geq 50% ou PD-L1 \geq 50% (Figura 6).

Estudo	Custos (R\$)		QALYs		ICER (R\$/QALY)
	Placebo	Pembrolizumabe	Placebo	Pembrolizumabe	
KEYNOTE-042	14.692	227.514	1,06	1,69	339.969
KEYNOTE-024	23.169	287.926	1,22	2,27	251.309
KEYNOTE-189	19.078	265.316	1,35	2,27	267.971

Figura 5. Resultados da ACE dos modelos internos da empresa fabricante da tecnologia

Fonte: extraído do material submetido pela empresa na consulta pública.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População PD-L1 (≥ 50%)	R\$ 57,3 mi	R\$ 107,1 mi	R\$ 142,4 mi	R\$ 177,4 mi	R\$ 213,9 mi	R\$ 698,1 mi
População PD-L1 ≥ 1%	R\$ 124,3 mi	R\$ 221 mi	R\$ 291,4 mi	R\$ 362,2 mi	R\$ 436,2 mi	R\$ 1,4 bi

Figura 6. Impacto orçamentário estimado pela empresa fabricante da tecnologia

Fonte: extraído do material submetido pela empresa na consulta pública.

Ainda, a empresa propôs o preço de R\$ 8.021,43 por frasco-ampola de pembrolizumabe considerando a alíquota de ICMS 17%. Este desconto representa 37,9% de desconto considerando o valor mais atual identificado para compras públicas pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) (R\$ 12.911,03; busca feita em 26 de novembro de 2023).

A empresa ofertou ao SUS um programa de testagem, realizado em colaboração com laboratórios adequadamente qualificados, para os biomarcadores ALK, EGFR e PD-L1, sem custo adicional. Segundo a empresa, o programa, de cobertura nacional, inclui serviços de logística, como a coleta e devolução da amostra, treinamentos técnicos voltados para a leitura e interpretação dos resultados, equipe dedicada à operação geral do programa, implementação de ações voltadas para a educação médica continuada e uma central de atendimento para solucionar dúvidas.

Outras contribuições

- **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)**

A SBOC reiterou os benefícios clínicos descritos anteriormente, oriundos dos ECRs KEYNOTE-024, -189, e -407. Destacou que o benefício foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes com expressão de PD-L1 > 50%, seguido do subgrupo com PD-L1 1-49%. Assim, a sociedade se posicionou a favor da incorporação do pembrolizumabe no tratamento de primeira linha dos pacientes com CPCNP avançado/metastático sem

mutações acionáveis do EGFR ou ALK, PD-L1 positivos. Recomendou-se a priorização de pembrolizumabe nos seguintes subgrupos:

- Prioridade 1: como monoterapia, em pacientes com expressão de PD-L1 > 50%;
- Prioridade 2: em combinação com quimioterapia, em pacientes com expressão de PD-L1 1-49%;
- Prioridade 3: em combinação com quimioterapia, em pacientes com expressão de PD-L1 > 50% em casos específicos para os quais o médico julgue um potencial benefício da adição de quimioterapia.

- **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)**

A SBPT ressaltou as evidências clínicas descritas anteriormente e, considerando a magnitude do benefício clínico, foi favorável à incorporação do pembrolizumabe no SUS para o tratamento de pacientes com CPCNP metastáticos sem alterações genômicas acionáveis. Descartou ainda o perfil de segurança favorável da tecnologia quando comparado à quimioterapia, e que a incorporação do pembrolizumabe no SUS representaria um avanço importante no tratamento destes pacientes.

- **Instituto Camaleão**

O instituto se posicionou favorável à incorporação do pembrolizumabe, em função dos dados apresentados neste parecer para tratamento dos pacientes portadores de CPNPC, que expressam PD-L1, em primeira linha de tratamento. Na contribuição, foram destacados os resultados clínicos do medicamento no tratamento do CPNPC metastático não escamoso (KEYNOTE 189) e CPNPC escamoso metastático (KEYNOTE 407).

- **Associação Brasileira de Câncer de Cabeça e Pescoço (ACBG Brasil)**

A ACBG argumentou que opções terapêuticas novas e menos tóxicas são necessárias para o tratamento do câncer de pulmão, que é responsável por parte dos cânceres de cabeça e pescoço.

- **Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG)**

Além dos benefícios clínicos descritos anteriormente, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/MG argumentou que a manipulação do pembrolizumabe é mais segura, e que a sua administração é mais rápida, quando comparado aos quimioterápicos convencionais. Estes aspectos podem proporcionar maior conforto ao paciente e maior rotatividade dos leitos ambulatoriais. Também foram destacados os benefícios em termos de segurança do pembrolizumabe.

- **Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES/SP)**

A secretaria destacou as evidências apresentadas anteriormente neste PTC relacionadas às menores toxicidades da imunoterapia isolada que foram significativamente menores que as da quimioterapia padrão.

Ressaltou-se que, para determinação diagnóstica e decisão de tratamento dos pacientes com CPCNP, a realização de biópsias é fundamental. Tal procedimento já é realizado rotineiramente na prática diária de pacientes do SUS.

Também se argumentou que, na prática padrão do SUS, os pacientes tratados com quimioterapia recebem o tratamento baseado em platina seguido de quimioterapia de manutenção para pacientes com histologia não escamosa, estratégia superior ao uso de 4 ciclos de quimioterapia isoladamente, e por isso, o tempo de tratamento seria superior aos 4 ciclos considerados nas análises econômicas. Tais questões apresentam impacto direto no cálculo de custos incrementais e devem ser levadas em consideração em análises farmacoeconômicas. Neste sentido, destaca-se que foram conduzidas análises de sensibilidade nas quais custos superiores do tratamento com quimioterapia foram testados, e os resultados mantiveram a direção do caso base.

Assim, dado o elevado impacto orçamentário da incorporação para a população geral com CPCNP avançado, o Grupo de Farmacologia da SES/SP sugere a incorporação do pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 50% sem alterações de EGFR ou ALK.

- **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

A empresa contribuiu com informações referentes ao medicamento atezolizumabe – medicamento com registro na ANVISA para o tratamento do paciente com CPNPC. Entretanto, em um processo de elaboração de PCDT, são definidas as tecnologias prioritárias para realização do processo de ATS, sendo que na reunião de priorização de perguntas de pesquisa das DDTs do Câncer de Pulmão, realizada em 23/11/2021, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, o

atezolizumabe não foi considerado tecnologia prioritária para avaliação. No entanto, qualquer pessoa da sociedade, a qualquer momento, pode solicitar a avaliação de tecnologia para incorporação e, uma vez incorporada, as DDT podem ser novamente atualizadas.

- **Bristol Myers Squibb (BMS)**

A empresa contribuiu com informações referentes aos medicamentos nivolumabe e ipilimumabe – medicamentos com registro na Anvisa para o tratamento do paciente com CPNPC. Entretanto, em um processo de elaboração de PCDT, são definidas as tecnologias prioritárias para realização do processo de ATS, sendo que na reunião de priorização de perguntas de pesquisa das DDTs do Câncer de Pulmão, realizada em 23/11/2021, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, o nivolumabe e ipilimumabe não foram consideradas tecnologias prioritárias para avaliação. No entanto, qualquer pessoa da sociedade, a qualquer momento, pode solicitar a avaliação de tecnologia para incorporação e, uma vez incorporada, as DDT podem ser novamente atualizadas.

15.1.1 Novo cálculo da avaliação de custo-efetividade

Considerando as contribuições recebidas pelos especialistas, as discussões realizadas durante a 120ª reunião ordinária da Conitec, o preço proposto e as contribuições do fabricante da tecnologia, a ACE foi revisada.

Foram considerados para o modelo os dados de eficácia e segurança (i.e., curvas de SG e SLP do pembrolizumabe e da quimioterapia) dos seguintes estudos clínicos para as três populações a seguir:

- **População 1:** pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ (estudo KEYNOTE-024)
- **População 2:** pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ (estudo KEYNOTE-042)
- **População 3:** pembrolizumabe associado à quimioterapia para pacientes com CPCNP para o subgrupo de pacientes com PD-L1 1-49% (subgrupo do estudo KEYNOTE-189)

A ACE realizada com o preço proposto e para a população priorizada estimou ICERs de R\$201.366, R\$571.425, e R\$267.216, por QALY ganho, para as populações 1, 2 e 3, respectivamente (**Tabela 14**).

Tabela 14. Resultados da ACE com preço proposto e população priorizada.

População	Tecnologia	Custo (R\$)	Efetividade QALY	ICER QALY
Pembrolizumabe monoterapia; PD-L1 \geq 50% (KEYNOTE-024)	Quimioterapia	21.926	1,54	201.366
	Pembrolizumabe	269.626	2,77	
	Incremental	247.700	1,23	
Pembrolizumabe monoterapia; PD-L1 \geq 1% (KEYNOTE-042)	Quimioterapia	13.797	1,01	571.425
	Pembrolizumabe	213.300	1,36	
	Incremental	199.504	0,35	
Pembrolizumabe + quimioterapia; PD-L1 1-49% (subgrupo KEYNOTE-189)	Quimioterapia	13.304	0,99	267.216
	Pembrolizumabe + quimioterapia	306.813	2,09	
	Incremental	293.509	1,10	

Fonte: elaboração própria.

15.1.2 Novo cálculo do impacto orçamentário

- Nova estimativa de população elegível: demanda aferida combinada com epidemiológica

Foram selecionados dados do Banco de dados SIA/DATASUS referentes ao CID para neoplasia maligna de brônquio e pulmão (34.0, 34.1, 34.2, 34.3, 34.8, 34.9). Buscou-se o código do procedimento principal para selecionar os casos de CPCNP sem tratamento prévio (campo 65 da APAC; QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CELULAS NAO PEQUENAS AVANÇADO - 03.04.02.021-4). Para identificar apenas pacientes em início de tratamento, as APACs identificadas como sendo de continuidade foram excluídas. Foram removidos os pacientes duplicados no mesmo ano e entre os anos e, assim, a **Figura 7** apresenta a totalidade de pacientes que podem ser considerados como “casos novos” e seriam elegíveis ao tratamento em primeira linha.

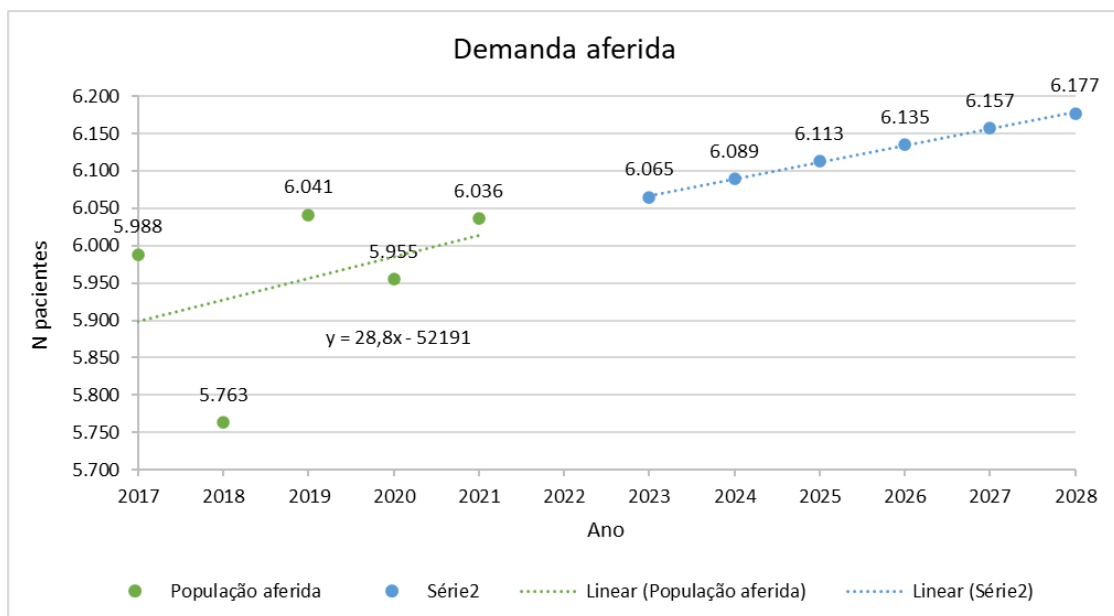


Figura 7. Dados de demanda aferida e projeção do número de indivíduos em início de quimioterapia, como primeira linha de tratamento para o CPCNP avançado no SUS. **Fonte:** elaboração própria. A extrapolação linear foi realizada a partir de dados de demanda aferida fornecidos pelo DGITIS.

O novo IO foi estimado para as populações descritas anteriormente, ou seja:

- **População 1:** pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$
- **População 2:** pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$
- **População 3:** pembrolizumabe associado à quimioterapia para pacientes com CPCNP para o subgrupo de pacientes com PD-L1 1-49%

A partir da projeção linear dos pacientes com CPCNP avançado em primeira linha no SUS, aplicou-se a proporção de 17,83% referente a pacientes com PD-L1 $\geq 50\%$ para a População 1, de 43,5% para PD-L1 $\geq 1\%$ (População 2), e de 25,6% para PD-L1 1 – 49% (População 3). Também aplicou-se a proporção de pacientes sem mutações/alterações em EGFR (88,69%) e ALK (96,36%) (**Tabela 15**).

Tabela 15. Nova estimativa populacional para populações priorizadas

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

Fonte: elaboração própria

Para o market-share, considerou-se o cenário de difusão gradual da tecnologia descrito anteriormente (iniciando em 30% e alcançando 70% no último ano).

O impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$416.057.181, R\$955.375.936 e R\$508.422.162 para as populações 1, 2 e 3, respectivamente (Tabela 16). Quando considerado apenas custos de aquisição dos tratamentos, o impacto acumulado em cinco anos é reduzido para R\$412.363.797, R\$941.084.788 e R\$502.672.735 para as populações 1, 2 e 3, respectivamente.

Tabela 16. Estimativas de impacto orçamentário para as populações priorizadas.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
População 1 - PD-L1 \geq 50%						
Cenário atual	7.148.311	10.914.826	13.546.793	15.478.887	17.137.747	64.226.564
Cenário proposto	44.625.926	77.165.921	98.169.036	119.985.589	140.337.272	480.283.745
Impacto orçamentário	37.477.615	66.251.095	84.622.243	104.506.703	123.199.525	416.057.181
População 2 - PD-L1 \geq 1%						
Cenário atual	17.423.758	24.142.497	30.043.184	35.124.962	39.271.707	146.006.107
Cenário proposto	108.774.131	176.069.583	223.691.550	273.671.909	319.174.869	1.101.382.043
Impacto orçamentário	91.350.374	151.927.087	193.648.366	238.546.947	279.903.163	955.375.936
População 3 - PD-L1 1 - 49%						
Cenário atual	8.369.351	12.073.116	14.848.251	16.328.421	17.051.466	68.670.604
Cenário proposto	53.682.699	93.049.803	118.234.668	144.302.544	167.823.051	577.092.766
Impacto orçamentário	45.313.348	80.976.688	103.386.417	127.974.124	150.771.586	508.422.162

Fonte: elaboração própria.

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

METODOLOGIA DA ANÁLISE QUALITATIVA DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO RECEBIDAS NA CONSULTA PÚBLICA

A análise qualitativa das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião da consulta pública e anexos enviados foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. A análise foi desenvolvida a partir dos três grandes temas, a saber: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com a tecnologia em pauta; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto na segunda fase ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha eletrônica. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

RESULTADOS DA CONSULTA PÚBLICA

15.2.1. DESCRIÇÃO DE PARTICIPANTES

A maior parte das contribuições na consulta pública são de mulheres cisgênero (72,2%; n=57), pessoas identificadas como brancas (73,4%; n=58), da região Sudeste (68,4%; n=54) e, no que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, os interessados no tema (40,5%; n=32) foram maioria. Quanto à experiência com o pembrolizumabe, 34 pessoas (43%) mencionaram ter experiência com essa tecnologia. No que se refere à experiência com outras tecnologias, 32 respondentes (40,5%) afirmaram já ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

Tabela 17 - Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 37/2023 - 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, outubro, 2023, Brasil, (n=79).

Variáveis	n	%
Identidade de gênero		
Homem cisgênero	20	25,3
Mulher cisgênero	57	72,2
Não-binária	0	0
Outro	2	2,5
Cor ou Etnia		
Amarelo	3	3,8
Branco	58	73,4
Indígena	0	0
Pardo	17	21,5
Preto	1	1,3
Região		
Centro-Oeste	10	12,7
Nordeste	5	6,3
Norte	1	1,2
Sudeste	54	68,4
Sul	9	11,4
Contribuição por segmento		
Paciente	7	8,9
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	14	17,7
Profissional de saúde	21	26,6
Interessado no tema	32	40,5
Organização da sociedade civil	5	6,3
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	79	100
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0	0
Não tenho opinião formada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 37/2023, Conitec.

15.2.2. OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Em relação à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, todos os participantes (100%; n=79) discordam, defendendo a incorporação do medicamento. Os argumentos apresentados foram categorizados nos seguintes temas: a) Acesso ao medicamento; b) Direito à saúde; c) Efetividade do medicamento; d) Qualidade de vida.

Acesso ao medicamento

Os segmentos sociais participantes da consulta enfatizaram a necessidade de acesso ao pembrolizumabe como fundamental para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas células avançado ou metastático. Foi ressaltada a necessidade da incorporação da imunoterapia no SUS, haja vista que alguns pacientes têm o acesso ao tratamento via plano de saúde.

Existe hoje uma necessidade de novos medicamentos para o tratamento do câncer de pulmão no SUS, havendo espaço para uma revisão no arsenal terapêutico atualmente disponível. Além disso, é evidente a discrepância entre o sistema público e privado de saúde, tendo em vista as opções disponíveis para os pacientes beneficiários de planos de saúde em comparação com pacientes exclusivamente dependentes do SUS, que hoje só possuem acesso à quimioterapia. Por isso, o Oncoguia é favorável à incorporação. (Organização da sociedade civil)

Favorável à incorporação de pembrolizumabe no SUS para pacientes com câncer de pulmão. É uma medicação inovadora e garantir este acesso no SUS traria equidade ao que já é ofertado no sistema privado. (Interessado no tema)

Ainda nesse sentido, os participantes da consulta também apontaram que o acesso à tecnologia por meio do SUS seria essencial para as pessoas que não têm condições de arcar com os custos do tratamento.

A inclusão da medicação vai facilitar o acesso a tratamento para quem precisa, e não pode pagar. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Por ser um tratamento muito caro e que tem apresentado excelentes resultados, nada mais justo que ser disponibilizado para aquelas pessoas que não têm poder aquisitivo para bancar

o tratamento. Com a disponibilidade do tratamento pelo SUS, há chances de outros laboratórios produzirem o medicamento, fazendo com que o preço diminua. (Interessado no tema)

Profissionais da saúde reiteraram a importância da incorporação e do acesso ao medicamento pela maior sobrevida possibilitada aos pacientes com câncer de pulmão quando tratados com a imunoterapia.

Como médica residente em oncologia, que atende pacientes com câncer de pulmão em um serviço privado e em um serviço público, vejo a grande diferença de resposta ao tratamento - e consequentemente de sobrevida - que os pacientes que têm acesso ao imunoterápico têm quando comparados aos pacientes sem acesso. Dessa forma, entendo que se faz necessária a inclusão de pembrolizumabe no SUS. (Profissional da saúde)

Direito à saúde

Alguns participantes mencionaram diretamente o direito à saúde como um fator a ser considerado para a incorporação do pembrolizumabe no SUS. Pela compreensão expressa de que todos os brasileiros têm o direito constitucional à saúde, a incorporação do tratamento se justificaria para viabilizar o acesso garantido por esse direito.

É fundamental a saúde pública igualitária que todos tenham igual acesso ao medicamento que possibilita o tratamento que lhes possibilitará qualidade de vida. (Paciente)

Todos têm direito ao tratamento de saúde de qualidade e de forma igualitária. (Interessado no tema)

Um participante ressaltou que o tratamento oncológico, a partir do direito à saúde, é uma responsabilidade do SUS e que a não incorporação do medicamento tende a aumentar as judicializações, o que acaba gerando custo para o Estado.

O tratamento oncológico é de responsabilidade do SUS. A ausência de incorporação do medicamento tende a aumentar a judicialização sobre o tema, haja vista que a eficácia do medicamento tem sido comprovada por pacientes. O obstáculo

orçamentário não pode ser erigido nestes casos, pois gera uma violação do pacto federativo. Esse medicamento tem sido deferido em demandas judiciais contra Municípios e Estados, sendo certo que a União quase nunca participa desses processos, onerando os demais entes. (Interessado no tema)

Efetividade do medicamento

Os participantes da consulta foram enfáticos ao indicar a efetividade no tratamento imunoterápico com pembrolizumabe como um argumento importante para a incorporação do medicamento no SUS. Os participantes citaram também outros aspectos favoráveis à incorporação que são possibilitados devido à efetividade do tratamento com a tecnologia em avaliação, tais como um maior tempo de vida e diminuição do risco de morte.

Considerando a magnitude do benefício clínico demonstrado pelos estudos clínicos, recomenda-se a incorporação do pembrolizumabe no SUS para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinomas pulmonares de células não pequenas metastáticos sem alterações genômicas acionáveis. (Organização da sociedade civil)

Atualmente é o que há de melhor para o tratamento do câncer de pulmão. Diminui o risco de morte em 40% depois de 5 anos de acompanhamento para pacientes com adenocarcinoma e 29% para pacientes da histologia escamosa. (Profissional de saúde)

Acerca da efetividade, um aspecto destacado pelos segmentos sociais participantes da consulta pública foi o de que a incorporação da tecnologia no SUS representaria a possibilidade de salvar a vida dos pacientes em tratamento para o câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático.

Esse medicamento pode salvar vidas de pessoas que estão em tratamento do câncer de pulmão (Organização da sociedade civil)

Meu pai é paciente oncológico (adenocarcinoma de próstata) e

celebramos cada dia da sua vida conosco, vendo seus netos crescerem, estando perto das suas filhas! Considerando a agressividade do câncer de pulmão e experiências positivas relatadas por pacientes, sou a favor da incorporação para que mais pacientes, mais famílias, mais amigos possam celebrar cada dia... Como há seleção de pacientes, de fato, medicar o paciente certo, com o medicamento certo, no momento certo, salvam vidas! (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Um participante interessado no tema ressaltou a importância da imunoterapia para o tratamento do câncer de pulmão e a necessidade de que os usuários do SUS possam ter acesso à tecnologia em avaliação, que ele aponta como uma mudança importante no tratamento da doença.

A imunoterapia modificou a história da doença no câncer de pulmão. Pacientes que teriam morrido em poucas semanas passaram a ter anos de vida com qualidade em perspectiva. Hoje inúmeros pacientes no sistema privado de saúde do Brasil já têm a possibilidade de, mesmo em face a um diagnóstico grave, continuar sonhando e planejando suas vidas. Por outro lado, pacientes no SUS ainda se deparam com uma sentença de morte próxima e inadiável que poderá ser modificado com a incorporação do pembrolizumabe. (Interessado no tema)

Qualidade de vida

A consulta contou com muitas participações que destacaram a qualidade de vida proporcionada pelo tratamento com o pembrolizumabe como a razão para a sua incorporação no SUS. Os participantes expressaram que o medicamento oferece a possibilidade de aumento da sobrevida com qualidade de vida.

O pembrolizumabe mudou a história do tratamento dos pacientes oncológicos e deu novos ares ao câncer de pulmão que há anos não tinha novidades. Assim renovando a esperança para uma vida com qualidade e longevidade! Existem resultados sedimentados há mais de 5 anos para as induções desta patologia! Tanto QT+ pembrolizumabe quanto pembrolizumabe monodroga trouxe uma nova esperança para as pessoas acometidas pelo câncer de pulmão! (Paciente)

15.2.3. EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

Aspectos positivos e facilidades

Ao relatarem os aspectos positivos e facilitadores do uso do pembrolizumabe, os respondentes citaram a baixa toxicidade, a ausência de eventos adversos graves, a redução das dores e o aumento da expectativa de vida, que possibilitaram aos pacientes desenvolver atividades cotidianas e se manterem funcionais, tendo, assim, qualidade de vida.

Os pacientes tratados com imunoterapia não ficam acamados e nem apresentam eventos colaterais graves que impactem negativamente sua qualidade de vida. Muito pelo contrário, nem parece que têm câncer. Viajam a passeio, trabalham, produzem para a sociedade, aproveitam os momentos com suas famílias e amigos, enfim, vivem suas vidas quase normalmente. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Maior qualidade de vida associada a um maior tempo de vida sem a progressão da doença e um menor risco de morte. (Profissional de saúde)

Houve apontamentos quanto à facilidade de uso pela quantidade utilizada por aplicação, manipulação, conservação do medicamento e menor necessidade de combinação com outros medicamentos. Quanto à efetividade do medicamento, foram observadas comparações a outras tecnologias mais invasivas e observaram-se relatos de um menor tempo de tratamento e remissão da doença.

A posologia facilitada de apenas 2 frascos por aplicação, facilidade na manipulação e conservação. (Profissional de saúde)

Melhora considerável, menos tempo de tratamento, diminuição na quantidade de outros medicamentos, enquanto o uso de outros medicamentos, tornaram o tratamento mais desgastante para o paciente. (Profissional de saúde)

Observei aumento das taxas de resposta e consequentemente dos sintomas dos pacientes. Uma paciente, que já tinha sido submetida a mais de 2 linhas de tratamento e estava em cadeira de rodas por metástase óssea secundária ao câncer de pulmão, teve acesso a imunoterapia pela pesquisa clínica e encontra-se em tratamento há quase 5 anos e, após 2 ou 3 meses, conseguindo deambular sem mais necessitar da cadeira de rodas. Além disso, as respostas são muito mais duradouras (sobrevida livre de progressão). (Profissional de saúde)

Aspectos negativos e dificuldades

Frente ao questionamento quanto aos aspectos negativos e dificuldades no uso do pembrolizumabe, destaca-se o acesso ao medicamento, considerando seu custo elevado, além de dificuldades na liberação por parte dos planos de saúde.

Alto custo para o paciente e familiares arcarem com o tratamento. (Profissional de saúde)

Acesso ao medicamento e liberação junto ao convênio. (Paciente)

Também foi citada a dificuldade no acesso aos exames de marcadores moleculares, como se pode ver a seguir: “É necessário que o paciente tenha acesso aos exames de marcadores moleculares que irão responder a essa imunoterapia.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente).

Outro aspecto indicado foram os eventos adversos, tais como fadiga, coceira, dentre outros, que, no entanto, foram caracterizados como de fácil manejo.

Alguns efeitos imuno-mediados, mas, se forem detectados no início, é fácil o manejo do paciente. (Profissional de saúde)

Também já ouvi muitos relatos de pacientes que apresentaram efeitos colaterais mais severos, porém, foram bem manejados. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Também foi relatado não haver aspectos negativos ou dificuldades no uso do medicamento em análise.

15.2.4. EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Na **Figura 8**, estão destacadas as tecnologias apresentadas como outras tecnologias no tratamento. A análise revelou que os medicamentos mais citados foram paclitaxel e carboplatina, seguidos por pemetrexede e osimertinibe.



Figura 8 - Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 37/2023. **Fonte:** Consulta Pública nº 37/2023, Conitec.

Aspectos positivos de outras tecnologias

Ao apontarem os aspectos positivos de outras tecnologias, foi descrito o controle do avanço do quadro clínico, por vezes, com redução do tumor, como também foi mencionado não haver eventos adversos graves.

Uma amiga da família recebeu o diagnóstico de câncer de pulmão com mutações e foi tratada com terapia-alvo. Ela parece estar indo bem com este tratamento, sem enfrentar muitos eventos adversos severos. (Terapia-alvo; Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Relataram que as cirurgias tiveram ótimos resultados, inclusive porque foram precedidas do tratamento com imunoterapia, que possibilitou redução do tumor. (Carboplatina, pemetrexede,

radioterapia e lobectomia; Paciente)

A melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes foram igualmente observadas, sendo apontados casos em que houve remissão da neoplasia.

Aumento da sobrevida, melhora da qualidade de vida, casos de remissão completa da neoplasia. (Terapia-alvo; Profissional de saúde)

Melhora expressiva na qualidade de vida e sobrevida livre de progressão. (Osimertinibe; Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Também foi destacado o custo inferior em comparação ao medicamento em avaliação como um aspecto positivo.

Considera-se importante ressaltar que, embora o campo destinado às respostas seja referente aos aspectos positivos e facilidades no uso de outras tecnologias, um montante considerável de respostas não contemplou a demanda solicitada, utilizando o campo para expor os aspectos negativos de outras tecnologias.

Aspectos negativos de outras tecnologias

Ao apontarem os aspectos negativos vinculados ao uso de outras tecnologias, os respondentes abordaram, principalmente, os eventos adversos, descritos como devastadores, efeitos debilitantes maiores que a própria doença. A toxicidade e a baixa ou curta taxa de resposta também foram apontadas, levando a uma perda da qualidade de vida dos pacientes. A principal tecnologia citada foi a quimioterapia.

Os eventos adversos são muito pesados para o paciente, debilitando-o muitas vezes mais que a própria doença. (Quimioterapia; Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Toxicidades limitantes, geralmente o paciente só pode usar esse tratamento por 6 meses e fica em acompanhamento até progressão da doença. (Quimioterapia; Profissional de saúde)

Os familiares que foram tratados com quimioterapia infelizmente enfrentaram muitos eventos adversos desconfortáveis, e eventualmente acabaram falecendo. (Quimioterapia; Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

O alto custo do tratamento e a falta de conhecimento do método também foram apontados como aspectos negativos.

Falta de acesso à população pelo alto custo ou falta conhecimento do método. (Quimioterapia e terapia-alvo; Profissional de Saúde)

15.2.5. ANEXOS

Foram encaminhados, para a Consulta Pública 37/2023, três anexos disponibilizados por organizações sociais. A partir dos anexos, é possível observar a mobilização para destacar a importância da participação social na consulta pública, como forma de incentivo para que outras pessoas participem também.

Os relatos ressaltaram os eventos adversos graves gerados pela quimioterapia, como “muitos efeitos colaterais, quando chegou a perder 10 kg, tinha dificuldades de caminhar e realizar atividades diárias” e “sofreu com os muito efeitos colaterais do tratamento”. Ambos os casos foram tratados posteriormente com pembrolizumabe associado à quimioterapia, trazendo uma mudança significativa, onde relatam que “sua qualidade de vida evoluiu muito, com grande redução nos efeitos colaterais, o que proporcionou que ela retomasse suas atividades diárias”. Também foi mencionada a remissão da doença. Uma das pacientes relata que “gostaria que todos os pacientes tivessem acesso ao tratamento da mesma forma que teve, para terem a qualidade de vida que ela possui”.

Sendo assim, os anexos apontam para uma maior efetividade do tratamento com o pembrolizumabe em detrimento do tratamento com outras tecnologias. Foi ainda assinalada a questão do custo, abordada em termos da necessidade de revisão de modelos de comercialização e de estabelecimento de negociação com as empresas com base em acordos comerciais que reduzam o preço. Esses esforços, segundo o relato, seriam formas de impedir que as questões financeiras se sobrepujassem aos benefícios de um dado tratamento.

As questões financeiras não podem ser mais importantes do que os ganhos que um determinado tratamento trará ao paciente,

seu núcleo familiar e à sociedade. Entendemos que a equação financeira deve ser endereçada com ampla negociação junto aos fabricantes, considerando o aumento da demanda e, também, identificando modelos de financiamento já aplicados em mercados internacionais que possam ser replicados no Brasil. Inclusive, nos contextos internacionais, as agências de ATS de outros países recorreram a acordos comerciais para reduzir o preço do pembrolizumabe e melhorar a razão de custo-efetividade do tratamento para um perfil considerado adequado em cada país. Esse poderia ser um caminho a seguir aqui, para viabilizar a sua incorporação e oferta aos pacientes. (Organização da sociedade civil)

As opiniões enviadas por meio dos anexos enfatizaram a necessidade da incorporação da tecnologia no SUS por ser um tratamento inovador que tem apresentado maior efetividade e qualidade de vida aos pacientes. O custo e a discrepância no acesso entre usuários do SUS e usuários de planos de saúde também foi um destaque.

15.2.6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De modo geral, os participantes da consulta pública frisaram a importância da incorporação do pembrolizumabe no SUS para garantir o acesso da tecnologia aos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático. Foi sublinhado que existe uma discrepância em termos de acesso ao cuidado entre os pacientes atendidos no SUS e aqueles que possuem plano de saúde. Ainda nesse sentido, os participantes ressaltaram o direito à saúde como um elemento a ser considerado para que a decisão se torne favorável à incorporação da tecnologia no SUS.

Foi possível observar, a partir dos relatos de experiência com o pembrolizumabe, uma gama de aspectos positivos que demonstram sua efetividade sem agravantes que dificultariam a vida cotidiana dos pacientes, assim como um aumento na sobrevida com qualidade de vida. Já os aspectos negativos destacados se relacionam, em sua maioria, com o custo do medicamento em avaliação. No que se refere à experiência com outras tecnologias, foram apontados aspectos positivos que possibilitaram uma melhora do quadro clínico e aumento da sobrevida dos pacientes. Houve destaque para experiências negativas com o tratamento quimioterápico, relacionando-o a graves eventos adversos.

16 RECOMENDAÇÃO FINAL

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec no dia 01 de novembro de 2023 deliberaram, por maioria simples, com votos favoráveis à incorporação da Associação Médica Brasileira e do Conselho Nacional de Saúde, recomendar a não incorporação do 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. Justificou-se a recomendação porque, apesar do recomenhecimento dos benefícios clínicos da tecnologia, da exploração de novos cenários clínicos, marcadamente para população com expressão de PD-L1 maior que 50%, e do aperfeiçoamento dos parâmetros econômicos em nova análise, a relação de custo-efetividade incremental obtida para a tecnologia ainda permaneceu distante do limiar considerado como eficiente para o sistema de saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 856/2023

17 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 71, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático.

Ref.: 25000.067437/2023-59

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

18 REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. World cancer report. Stewart B, Wild C, editors. 2014. 632 p.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019.
3. Costa GJ, de Mello MJG, Ferreira CG, Bergmann A, Thuler LCS. Increased incidence, morbidity and mortality rates for lung cancer in women in Brazil between 2000 and 2014: An analysis of three types of sources of secondary data. Lung Cancer. 2018 Nov;125:77–85.

4. Tsukazan MTR, Vigo Á, Silva VD da, Barrios CH, Rios J de O, Pinto JA de F. Lung cancer: changes in histology, gender, and age over the last 30 years in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(5):363–7.
5. Melo AC de. Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão não pequenas células [Internet] [Dissertação]. Instituto Nacional de Câncer - INCA; 2011. Available from: https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estudo_epidemiologico_de_biomarcadores_em_cancer_de_pulmao_nao_pequenas_celulas_Melo_Andreia_Cristina_de.pdf
6. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2018 Feb;44(1):55–64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000100055&lng=en&tlng=en
7. 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.
8. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul;16(7):807–21.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. 2014.
10. Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda. Bula de medicamento KEYTRUDA – pembrolizumabe. 2022.
11. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497–508.
12. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019 Jan;14(1):124–9.
13. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Chih-Hsin Yang J, Powell SF, et al. OP01.02 KEYNOTE-021 Cohort G Long-Term Follow-up: First-Line (1L) Pemetrexed and Carboplatin (PC) with or without Pembrolizumab for Advanced Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2021;16(1):S8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010627895&from=export>
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50%. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016;27:vi578. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004423717&from=export>

15. Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of keynote-024: Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2017;12(11):S1793–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620148073&from=export>
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi 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. J Clin Oncol. 2019 Mar;37(7):537–46.
17. 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 ≥ 50 . J Clin Oncol. 2021 Jul;39(21):2339–49.
18. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, de Angelis F, et al. KEYNOTE-189: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab (pembro) or placebo plus pemetrexed (pem) and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC. Cancer Res [Internet]. 2018;78(13). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623505938&from=export>
19. Gadgeel SM, Rodríguez-Abreu D, Felip E, Esteban E, Speranza G, Reck M, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum vs placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy for metastatic nonsquamous NSCLC: Analysis of KEYNOTE-189 by STK11 and KEAP1 status. Cancer Res [Internet]. 2020;80(16 SUPPL). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633634755&from=export>
20. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):387–97.
21. Horinouchi H, Nogami N, Saka H, Nishio M, Tokito T, Takahashi T, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. Cancer Sci. 2021 Aug;112(8):3255–65.
22. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):881–95.
23. 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. Lancet. 2019 May;393(10183):1819–30.

24. Wu YL, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *Int J Cancer*. 2021 May;148(9):2313–20.
25. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nabpaclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018;36(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625969215&from=export>
26. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020 Oct;15(10):1657–69.
27. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csősz T, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 May;38(21):2369–79.
28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1823–33.
29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2019;14(10):S243. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003407549&from=export>
30. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30:ii38. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628120032&from=export>
31. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JCH, Powell SF, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Jan;16(1):162–8.
32. 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. *N Engl J Med*. 2018 May;378(22):2078–92.
33. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum

- for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May;38(14):1505–17.
34. Paz-Ares L, Rubin S, Zhao Y, Xu L, Samkari A, Awad M. A phase 3, randomized, double-blind study of epacadostat plus pembrolizumab vs pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) expressing high PD-L1 levels (ECHO-305/KEYNOTE-654). *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2018;13(4):S116–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621998692&from=export>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicos, Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd editio. 2a edição. Brasília. Brasília; 2014.
36. Qiao N, Insinga R, de Lima Lopes Junior G, Cook J, Sénécal M. A Review of Cost-Effectiveness Studies of Pembrolizumab Regimens for the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoecon Open*. 2021 Sep;5(3):365–83.
37. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATEGICOS EM SAUDE, DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. BRASILIA; 2022.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
39. Saito Z, Fujita K, Okamura M, Ito T, Yamamoto Y, Kanai O, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer aged 80 years or older. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021 Dec;4(6):e1405.
40. van Vugt MJH, Stone JA, de Greef RHJMM, Snyder ES, Lipka L, Turner DC, et al. Immunogenicity of pembrolizumab in patients with advanced tumors. *J Immunother Cancer*. 2019 Aug;7(1):212.
41. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus.gov. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
42. Tsai EB, Pomykala K, Ruchalski K, Genshaft S, Abtin F, Gutierrez A, et al. Feasibility and Safety of Intrathoracic Biopsy and Repeat Biopsy for Evaluation of Programmed Cell Death Ligand-1 Expression for Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):326–32.
43. Cree IA, Booton R, Cane P, Gosney J, Ibrahim M, Kerr K, et al. PD-L1 testing for lung cancer in the UK: recognizing the challenges for implementation. *Histopathology*. 2016 Aug;69(2):177–86.
44. Anvisa. Página Inicial - Anvisa [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
45. European Medicines Agency (EMA). Medicines - EMA [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

46. U.S.FDA. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: www.fda.gov
47. NICE. NICE - The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
48. Brasil., Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. [Internet]. 2014 [cited 2023 May 15]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_capulmao_26092014.pdf
49. Clinical Trials. Trial NCT05042375 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05042375>
50. Clinical Trials. Trial NCT04294810 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: Trial NCT04294810
51. NICE. Tiragolumab with atezolizumab for untreated PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer TS ID 10759 [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11021>
52. CADTH. Atezolizumab [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.cadth.ca/atezolizumab>
53. Clinical Trials. Trial NCT04736173 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04736173>
54. Clinical Trials. Trial NCT03631706 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631706>
55. Clinical Trials. Trial NCT05499390 [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05499390>
56. Clinical Trials. Trial NCT05791097. 2023.
57. Clinical Trials. Trial NCT04746924 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746924>
58. NICE. Tislelizumab in combination for untreated advanced non-small-cell lung cancer [ID6162]. [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11101>
59. Clinical Trials. Trial NCT04033354 [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04033354>
60. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW (pCODR). Pembrolizumab (Keytruda) squamous NSCLC - pERC Final Recommendation [Internet]. 2019. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10176PembrolizumabSQ-NSCLC_fnRec_NOREDACT_ApprovedbyChair_Post_03Jan2020_final.pdf
61. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW (pCODR). Final recommendation for pembrolizumab (Keytruda) non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) pERC meeting: March 21, 2019; pERC reconsideration meeting: May 16, 2019. 2019.

62. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer [TA770] [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta770>
63. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer [TA683] [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683>
64. SMC SMC. SMC no 1239/2017 - pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/ml concentrate for solution for infusion (Keytruda) [Internet]. 2017. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf
65. SMC SMC. SMC 2187/ 2019 - pembrolizumab 25mg/ml concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion [Internet]. 2019. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4717/pembrolizumab-keytruda-nsclc-final-august-2019-for-website.pdf>

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

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 – DF

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do pembrolizumabe para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (com mutação do gene PD-L1) em primeira linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS. Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração do presente PTC.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: Para pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão em estádios avançados ou metastáticos (estádio III = avançado; estágio IV = metastático) de células não pequenas em primeira linha de tratamento cujos tumores expressam a mutação de PD-L1, o tratamento com pembrolizumabe associado ou não à quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia a base de platina?

População-alvo: câncer de pulmão de células não pequenas pulmão em estádios avançados ou metastáticos (estádio III = avançado; estágio IV = metastático), em primeira linha de tratamento, cujos tumores expressam a mutação de PD-L1

Tecnologia: Pembrolizumabe e pembrolizumabe+quimioterapia

Comparador: Quimioterapia à base de platina

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Central no dia 23 de fevereiro de 2022 e atualizadas no dia 11 de outubro de 2022. Foram utilizadas as palavras-chave de vocabulário controlado para “câncer de pulmão de células não pequenas”, “ligante de morte programada 1”, “pembrolizumabe” e “keytruda”. A comparação foi entre três opções terapêuticas: pembrolizumabe, pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia. Foi realizada comparação indireta por meio de meta-análise em rede quando possível, caso contrário os resultados foram descritos de forma narrativa.

Síntese das evidências: Os resultados foram analisados de forma descritiva, considerando as diferenças entre as populações dos estudos incluídos, e também em forma de comparação indireta (metanálise em rede), pormenorizada no Material Suplementar. No que se refere à sobrevida global, ambos o pembrolizumabe em monoterapia e pembrolizumabe+quimioterapia foram mais eficazes em relação à quimioterapia, com evidência associada a uma certeza baixa. Esse resultado é válido para ambos os sexos com câncer de pulmão não-pequenas células, metastático, não extensivo e com escore de proporção tumoral (EPT) $\geq 50\%$. Demonstrou-se também, já com inclusão de participantes com a doença em estágio III, maior eficácia de tratamentos com pembrolizumabe isolado em população com essas mesmas características. No desfecho de sobrevida livre de progressão, o pembrolizumabe associado à quimioterapia foi mais eficaz do que quimioterapia tanto em 12 meses de seguimento, quanto em 24 meses, com baixa certeza da evidência. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos na taxa de resposta objetiva, com moderada certeza da evidência, no caso de pacientes com EPT $> 1\%$, ou seja, todos os positivos para PD-L1. Ao considerar somente a população com EPT $\geq 50\%$, existe diferença de ORR a favor de tratamentos com pembrolizumabe (monoterapia ou associação). A qualidade de vida parece ser superior no grupo pembrolizumabe ou pembrolizumabe+quimioterapia, em comparação com a quimioterapia isolada, com moderada certeza da evidência. Sobre a incidência de eventos adversos, o pembrolizumabe em monoterapia foi ligeiramente mais seguro que quimioterapia e ao pembrolizumabe+quimioterapia, o que foi confirmado na análise de eventos adversos graves, ambos com moderada certeza. Tratamentos com pembrolizumabe isolado demonstraram-se mais seguros que quimioterapia, e relacionados a uma menor frequência de eventos adversos

graves e ausência de toxicidade hematológica. Para essa mesma população a associação entre pembrolizumabe e quimioterapia não foi diferente de quimioterapia em relação à incidência de eventos adversos graves e, para a forma escamosa do câncer, não foi diferente de quimioterapia quando se avaliou a sobrevida global, guardadas as considerações sobre o tamanho da amostra para esse subgrupo (com EPT $\geq 50\%$).

Qualidade da evidência: Os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, incidência geral de eventos adversos e incidência de eventos adversos graves foram avaliados pela ferramenta *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA), sendo que todos os desfechos foram associados à evidência de qualidade muito baixa. Já o desfecho de qualidade de vida foi avaliado pela abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), também associado à certeza moderada.

Limitações do PTC: Cabe destacar que o presente parecer técnico-científico tem limitações. Uma delas foi a possibilidade de não ter recuperado toda a literatura disponível no tópico, sendo que, para saná-la, foi realizada busca manual nas revisões sistemáticas encontradas. Ademais, as redes construídas não formaram redes fechadas, o que pode reduzir a consistência dos resultados. A diversidade no braço comparador pode comprometer a transitividade da análise. Aconselha-se cautela para interpretação dos resultados.

Conclusões do PTC: Foi possível verificar que o tratamento com pembrolizumabe, tanto em monoterapia quanto associado à quimioterapia, foi mais eficaz nos desfechos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, além de promover melhor qualidade de vida, em relação à quimioterapia à base de platina, que é o tratamento atualmente disponível no SUS. No que se refere à taxa de resposta objetiva, não houve diferença entre os tratamentos. Ademais, o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia foi mais seguro do que a associação de pembrolizumabe com quimioterapia e a quimioterapia isolada. Essas conclusões são embasadas em 6 ensaios clínicos divulgados em 17 publicações, sendo que os resultados provenientes da metanálise em rede foram associados a baixa certeza da evidência, e todos os estudos foram financiados pela indústria produtora do medicamento.

4. CONTEXTO

Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo do presente relatório é verificar se o tratamento com pembrolizumabe é eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia a base de platina para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) pulmão em estádios avançados ou metastáticos (estádio III = avançado; estágio IV = metastático) em primeira linha de tratamento cujos tumores expressam ligante de morte programada 1 (PD-L1).

5. MÉTODO

a. Pergunta de pesquisa

A busca por evidências seguiu o método de revisão sistemática, e tanto a triagem de registros, quanto a seleção de textos completos e a extração de dados foi realizada por um único revisor. A pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO está detalhada no Quadro 1.

Quadro 1: Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*) estruturada.

População	Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas pulmão em estádios avançados ou metastáticos (estádio III = avançado; estágio IV = metastático) cujos tumores expressam a mutação do gene PD-L1, em primeira linha de tratamento
Intervenção (tecnologia)	Pembrolizumabe em monoterapia Pembrolizumabe associado à quimioterapia
Comparação ^a	Quimioterapia a base de platina
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<i>Primários (críticos)</i> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Segurança (eventos adversos graves) <i>Secundários (importantes)</i> Qualidade de vida Taxa de Resposta objetiva (RECIST ou outros) Segurança (eventos adversos não graves)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas

a - Neste caso, não são esperadas diferenças em eficácia e segurança para as diferentes associações de quimioterapia à base de platina, assim, foi considerado como se fosse um único comparador.

b. Critérios de elegibilidade

População

A população de interesse do presente Parecer Técnico Científico é composta por pacientes com CPNCP, cujos tumores expressam a proteína PD-L1, e que receberão primeira linha de tratamento. Não foi feita exclusão de pacientes por histologia (adenocarcinomas, carcinoma de células escamosas ou não) ou estadiamento (avançado ou metastático). Foram considerados estádios avançados ou metastáticos (estádio III = avançado; estágio IV = metastático).

Intervenção

A intervenção estudada é o pembrolizumabe, (1). Trata-se de uma imunoterapia, classificada como inibidor de *checkpoint* imune (ICI). Segundo a bula, pode ser utilizado em conjunto com quimioterapia ou em monoterapia. Por causa do custo elevado de medicamentos dessa classe, justifica-se a necessidade de selecionar os pacientes que possam melhor se beneficiar da terapia (2). Dessa forma, no caso de CPCNP, justifica-se a detecção da expressão das proteínas PD-L1 nas células tumorais, de forma que os pacientes que apresentam essa característica respondem melhor a esse tratamento (2). Portanto, a intervenção é o pembrolizumabe, associado a quimioterapia ou não, a partir da premissa de que o teste para identificação de PD-L1 está contido no processo.

Considerando-se que há indicação em bula para câncer de pulmão de células não pequenas tanto para o uso de pembrolizumabe em monoterapia, quanto em associação com quimioterapia (3), a comparação foi entre essas três opções terapêuticas: pembrolizumabe, pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia.

Comparador

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para tratamento de câncer de pulmão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) trazem como possibilidades de tratamento para CPCNP: cirurgia, radioterapia e quimioterapia (4). O esquema quimioterápico padrão inclui medicamento à base de platina, isto é, cisplatina ou carboplatina, e o etoposídeo (4). Dessa forma, foi estabelecido que o comparador do PTC é a quimioterapia à base de platina.

Desfechos

Foram definidos como desfechos primários (críticos), de acordo com os ensaios clínicos publicados, os itens abaixo:

- Sobrevida global: tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa (5).
- Sobrevida livre de progressão: tempo desde a randomização até a progressão da doença, avaliado de acordo com a revisão dos critérios radiológicos realizada por uma central independente e com cegamento, ou morte por qualquer causa, seja qual evento ocorresse primeiro (5).

Foram definidos como desfechos secundários (importantes) os itens abaixo, definidos de acordo com os ensaios clínicos publicados:

- Qualidade de vida (6,7):
 - Mudança do escore da escala “*The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)*” GHS/QOL desde a linha de base até a semana 15;
 - Diferença no escore da escala visual analógica para pembrolizumabe em comparação com a quimioterapia de acordo com a ferramenta EuroQoL 5D (EQ-5D).
- Taxa de Resposta objetiva: porcentagem de pacientes com resposta completa ou parcial confirmada (5).
- Segurança: incidência geral de eventos adversos.
- Incidência de eventos adversos graves: inclui a incidência de eventos adversos dos graus 3, 4 ou 5, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.

Tipos de estudo

Na presença de revisões sistemáticas que contemplassem a pergunta de pesquisa de forma plena, e que fossem atualizadas (dentro do último ano), este tipo de estudo seria considerado. Caso negativo, seriam incluídos somente ensaios clínicos randomizados.

Foram incluídos estudos escritos em inglês, português ou espanhol.

Ademais, avaliações econômicas, comentários, coortes e outros estudos observacionais, ECR de braço único (*single arm*), protocolos de estudo e resumos de congresso serão excluídos. Estudos do tipo *pooled analysis* e revisões sistemáticas não elegíveis ou desatualizadas serão alvo de busca manual, e então, excluídos.

c. Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Central no dia 23 de fevereiro de 2022, e atualizadas no dia 11 de outubro do mesmo ano. Foram utilizadas as palavras-chave de vocabulário controlado e termos livres para “câncer de pulmão de células não pequenas”, “ligante de morte programada 1”, “pembrolizumabe” e “keytruda”. As estratégias de busca podem ser consultadas no Quadro 2.

Quadro 2: Estratégia de busca nas plataformas consultadas no dia 23 de fevereiro de 2022, novas buscas foram realizadas para atualização da busca com filtro de data entre 23/02/2022 a 11/10/2022.

Base de dados e número de resultados	Estratégia de busca
PubMed n=843	("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma non small cell lung"[All Fields] OR "carcinomas non small cell lung"[All Fields] OR "lung carcinoma non small cell"[All Fields] OR "lung carcinomas non small cell"[All Fields] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas"[All Fields] OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR "non small cell lung carcinoma"[All Fields] OR "carcinoma non small cell lung"[All Fields] OR "non small cell lung carcinoma"[All Fields] OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[All Fields] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[All Fields]) AND ("programmed death ligand 1"[All Fields] OR "pd l1"[All Fields] OR "pd l1"[All Fields]) AND ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields] OR "keytruda"[All Fields])
Nova busca N=111	
EMBASE n=2.229	#2. #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #1. ('non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer') AND ('programmed death 1 ligand 1'/exp OR 'programmed death 1 ligand 1' OR 'pd-l1' OR 'pd l1') AND ('pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab' OR 'keytruda'/exp OR keytruda)
Nova busca N=358	
Cochrane Library n=75	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2 MeSH descriptor: [B7-H1 Antigen] explode all trees #3 "programmed death ligand 1" OR "PD-L1" OR "PD L1" #4 #2 OR #3 #5 #1 AND #4 #6 pembrolizumab OR keytruda #7 #5 AND #6
Nova busca N=82	

d. Seleção de estudos

Os registros foram extraídos das bases de dados e importados para o aplicativo *web Rayyan*® (8). Uma revisora procedeu com a retirada de duplicatas e triagem de títulos e resumos. Da mesma forma, uma única revisora realizou a leitura e seleção de textos completos de acordo com os critérios de elegibilidade. Nessa fase, foi realizada reunião de alinhamento com a Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para validação dos estudos incluídos.

e. Extração de dados

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do *software* Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração; cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação ajuste para variáveis de confusão e seleção dos participantes (equilíbrio das características de linha de base; cegamento de participantes; análise por *Intention-to-treat analysis* (ITT); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos incompletos; cegamento de avaliador; e relato seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho;

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, segundo sexo; idade média por alternativa.

iii) Desfechos e resultados: definição e momento de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) e valor de p. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções (por exemplo, conversão de IC ou erro-padrão em DP, cálculo do DP da diferença a partir dos DP de início e final de tratamento ou ainda obtenção de dados gráficos pelo WebPlotDigitizer® (9)).

f. Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado pela ferramenta do risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, versão 2.0 (10). A avaliação foi feita a nível de estudo, desfecho e resultado, como recomendado pela ferramenta, sendo considerado os desfechos críticos e os resultados do maior tempo de seguimento (10).

g. Síntese e análise de dados

Foi realizada comparação indireta por meio de meta-análise em rede usando o software R® para hazard ratio e a ferramenta online Metainsight® para as demais medidas de associação (11). A análise de dados foi realizada por desfecho, de acordo com a priorização da reunião de escopo da atualização das DDT.

h. Avaliação da qualidade da evidência

Em caso de desfechos com comparações diretas entre as intervenções, a ferramenta *Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) foi utilizada para avaliar a

certeza no corpo de evidências recuperado (12). No caso de desfechos cuja evidência recuperada permitiu avaliação por meio de metanálise em rede, a qualidade do conjunto da evidência foi analisada pela abordagem *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) (13). A avaliação do corpo da evidência será feita apenas para os desfechos críticos.

6. RESULTADOS

a. Estudos selecionados

Em fevereiro, foram recuperados 3.147 registros nas bases de dados consultadas, restando 2.890 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 2.678 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 143 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra. Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados ao final do PTC. Assim, 18 registros com resultados de 6 ensaios clínicos randomizados foram incluídos, sendo que um deles foi retratado e, portanto, seus resultados não foram considerados na síntese de evidências (32) (Figura 1). Em outubro, a busca foi renovada com filtro de data e 551 registros foram recuperados, dos quais somente 2 revisões sistemáticas foram avaliadas na íntegra e subsequentemente excluídas, com motivos descritos na tabela de exclusão.

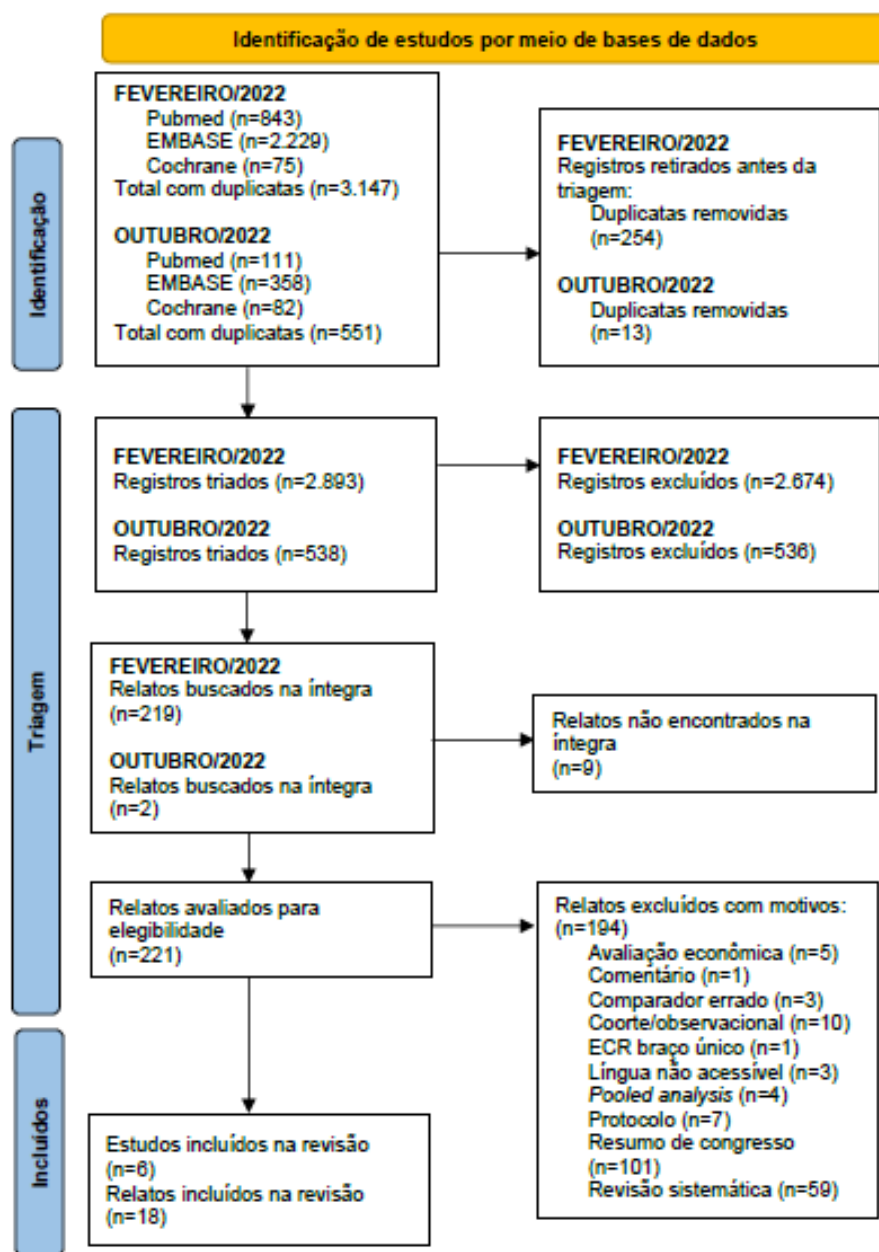


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

b. Caracterização dos estudos selecionados

Foram selecionados 18 relatos, que trouxeram os resultados de 6 ensaios clínicos randomizados, a saber, KEYNOTE-021 (14–16), KEYNOTE-024 (17–20), KEYNOTE-189 (5,6,21–23), KEYNOTE-042 (24,25), KEYNOTE-407 (26,27) e KEYNOTE-604 (28). Destaca-se que um dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade foi retratado, e por isso, somente 17 estudos contribuíram com a presente síntese de evidências. Na maioria dos estudos, era requerido que

os pacientes provessem uma amostra de biópsia para teste de PD-L1, porém, a sua positividade não era um critério de inclusão. Uma vez incluídos, o *tumor proportion score* (TPS) do paciente era um fator considerado para a randomização estratificada, de modo que não influenciasse no efeito da terapia. No que se refere à intervenção, os KEYNOTE-024 e -042 utilizaram o pembrolizumabe em monoterapia e os estudos KEYNOTE-21, -189, -407, -604 empregaram o pembrolizumabe associado à quimioterapia. No que se refere ao comparador, os estudos KEYNOTE-189, -407 e -604 utilizaram mascaramento com placebo, e os demais estudos foram abertos. Todos os estudos receberam financiamento da indústria Merck®. Características dos estudos podem ser encontrados no Quadro 3.

Quadro 3: Características dos estudos incluídos.

ID	ESTUDO/ N° protocolo	Local do estudo	Características gerais da população	Tamanho da amostra	Intervenção	N intervenção	Comparador	N comparador	Desfecho primário	Desfechos secundários	Tempo de Seguimento Médio – DP	Financiamento
Langer, 2016(14)	KEYNOTE-021 NCT02039674	26 centros médicos nos EUA e Taiwan	Pacientes sem tratamento prévio sistêmico para CPCNP não escamoso , estádios IIIB ou IV e ausência de	123	Pembrolizumabe + carboplatina e pemetrexede	60	Pemetrexede e carboplatina	63	ORR	Sobrevida livre de progressão; duração de resposta; sobrevida global; segurança e correlação entre níveis de expressão PD-L1 e atividade antitumoral	10,6 meses (IQR 8,2 – 13,3)	Merck Sharp & Dohme
Borghaei, 2019(15)			mutações EGFR e ALK; ECOG 0 ou 1, pelo menos 1 lesão pelo RECIST 1.1; expectativa de vida de pelo menos 3 meses, prover amostra de biópsia para avaliar expressão de PD-L1								23,9 meses (0,8 – 35,1 meses)	
Awad, 2021(16)											49,4 (range 43,5 – 55,4)	
Reck, 2016(17)	KEYNOTE-024 NCT02142738	142 locais em 16 países	Pacientes com 18 anos ou mais eram elegíveis se tiverem CPCNP estádio IV confirmado	305	Pembrolizumabe	154	Regimes de quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador	151	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global; Taxa de resposta objetiva; Segurança	11,2 meses (variação 6,3 a 19,7)	Merck Sharp & Dohme
Brahmer, 2017(18)			histologicamente ou citologicamente em mutações em EGFR ou translocações em ALK, sem terapia sistêmica prévia, ECOG 0 ou 1, pelo menos uma medida do Recist 1.1, expectativa de vida de pelo menos 3							QLQ-C30 GHS/QOL	semana 15	
Reck, 2019(19)										Sobrevida global; Taxa de resposta objetiva; Segurança	Mediana de 25,2 meses (variação de 20,4 a 33,7)	

Reck, 2021(20)			meses, tumor proportion score de 50% ou maior						59,9 meses (variação 55,1 – 68,4)	
Gandhi, 2018(5)									Taxa de resposta; duração de resposta, segurança	10,5 meses (variação 0,2 – 20,4)
Gadgeel, 2020(21)		126 locais em 16 países	pacientes com pelo menos 18 anos de idade com CPCNP não escamoso, metastático, sem mutações de EGFR ou de ALK, sem terapia prévia sistêmica para doença metastática, tinham ECOG 0 ou 1, pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST 1.1, e providenciaram uma biópsia para estudo de PD-L1	616	410		206		ORR, duração de resposta, segurança PFS-2	23,1 (variação 18,6 – 30,9)
Garassino, 2020(6)	KEYNOTE-189 NCT02578680				pembrolizumabe + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina		Placebo + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina	OS e PFS	QLQ-C30, QLQ-LC13, EQ-5D	10,5 (variação 0,2 – 20,4)
Horinouchi, 2021(22)		Japan subset		40		25		15		
Rodríguez-Abreu, 2021(23)		126 locais em 16 países		616		410		206	ORR, duração de resposta e segurança	31,0 (variação 26,5-38,8)
Mok, 2019(24)	KEYNOTE-042	213 locais em diversos países	18 anos ou mais, câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático sem mutação	1275		637		637	sobrevida global e sobrevida livre de progressão	12,8 meses (IQR 6,0 – 20,0)
Wu, 2021(25)	NCT02220894	27 locais na China (NCT03850444 extensão do KEYNOTE-042)	sensibilizante do EGFR ou translocação ALK, tinham pelo menos uma lesão mensurável de acordo com RECIST 1.1, não haviam recebido terapia prévia para doença	262 (estudo global n=92; estudo de	Pembrolizumabe		Quimioterapia		sobrevida global em pacientes com TPS PD-L1 de 50% ou mais e de 1% ou mais	PFS, ORR, duração da resposta e PFS-2, ou morte por qualquer causa
						128		134		33,0 (variação 25,6 – 41,9) meses

até a progressão objetiva do tumor no tratamento de próxima linha ou morte por qualquer causa; QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: suplemento modular ao EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) para uso em ensaios clínicos de câncer de pulmão; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*;

c. Avaliação do risco de viés

No que se refere ao risco de viés, quatro dos seis ensaios clínicos incluídos foram categorizados em “algumas preocupações” na avaliação geral para o desfecho primário de cada estudo (ORR para KEYNOTE-021, SLP para KEYNOTE-024, OS para KEYNOTE-042 e ambos OS e PFS para os KEYNOTE-189, -407 e -604). No caso do estudo KEYNOTE-24, essa avaliação se deu pela possível falha na randomização, devido ao desbalanço na proporção de fumantes e de pacientes com metástases cerebrais entre os grupos de comparação. Os estudos KEYNOTE-21, -189, -407 e -604 foram penalizados no segundo domínio da ferramenta, que avalia desvios das intervenções pretendidas. Apesar de serem estudos abertos, isto é, sem mascaramento, é improvável que tenha havido desvio das intervenções pelo contexto dos ensaios KEYNOTE-024 e -042. Os KEYNOTE-189, -407 e -604. Apesar de serem reportados como duplos-cegos, não proveram informações suficientes para julgar sobre a adequação do processo de cegamento. Os julgamentos estão disponíveis nas figuras 2 e 3.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
KEYNOTE-021	+	-	+	+	+	-
KEYNOTE-024	-	+	+	+	+	-
KEYNOTE-189	+	-	+	+	+	-
KEYNOTE-042	+	+	+	+	+	+
KEYNOTE-407	+	-	+	+	+	+
KEYNOTE-604	+	-	+	+	+	-

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figura 2: Julgamento sobre a qualidade metodológica dos estudos incluídos, gráfico de sinal.

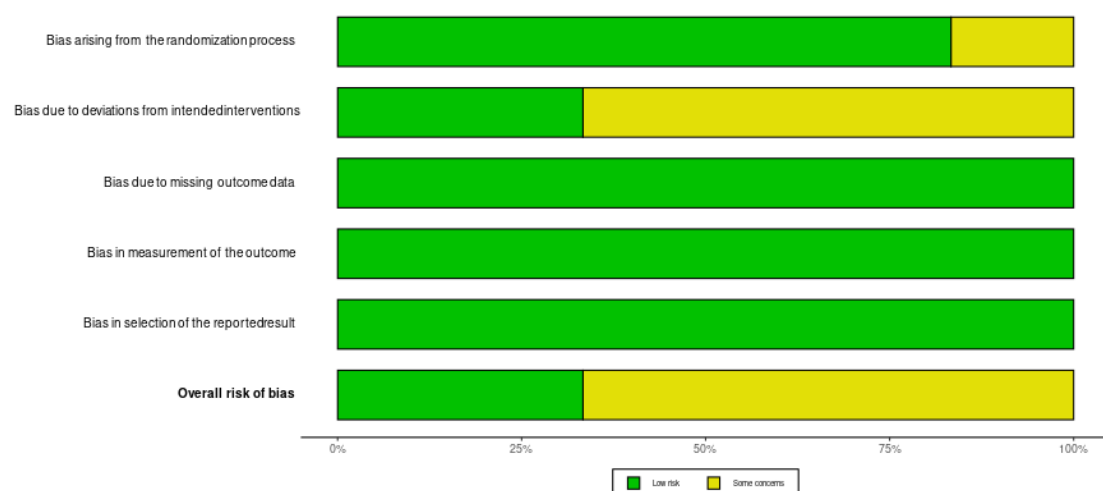


Figura 3: Julgamento sobre a qualidade metodológica dos estudos incluídos, gráfico de barras.

d. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Para analisar de forma conjunta as três intervenções propostas na pergunta de pesquisa, isto é, pembrolizumabe em monoterapia, pembrolizumabe associado à quimioterapia e a comparação existente no SUS (quimioterapia à base de platina), utilizou-se comparação indireta por meio de metanálise em rede. No caso deste relatório, a rede formada foi uma rede aberta (sem loop), também chamada de comparação indireta ajustada de tratamentos, na qual os efeitos diretos de cada intervenção contra o comparador comum (quimioterapia) são usados para estimar a evidência indireta entre as duas intervenções (33).

É possível lançar mão de diferentes técnicas estatísticas para analisar metanálises em rede, como estatística Bayesiana, métodos de metanálise multivariada, ou mesmo o pacote estatístico R ('netmeta'), que utiliza estatística frequentista (34,35). Destaca-se que a estatística Bayesiana permite o uso de intervalos de credibilidade e o ranqueamento de tratamentos por meio da estatística 'superfície sob a curva de classificação cumulativa' (SUCRA), já o uso da estatística frequentista em metanálises em rede utilizam o parâmetro P-escore para ranquear os tratamentos (36). Contudo, esses métodos não são melhores do que observar os intervalos de confiança e credibilidade (36). Ademais, uma vez que as redes formadas foram abertas, a possível inconsistência das estimativas não permite conclusão definitiva acerca do ranqueamento dos tratamentos.

A premissa de transitividade entre os estudos (comparabilidade dos estudos em relação à distribuição de modificadores de efeito), necessária para condução de metanálise em rede, foi atendida (37). O parâmetro estatístico para avaliação de transitividade se chama coerência ou

consistência, e traz como implicação que as evidências direta e indireta concordem entre si (34). Destaca-se que, como as redes formadas no presente relatório não tiveram loop fechado e poucos estudos contribuíram para a formação de cada comparação, o teste estatístico de inconsistência foi pouco informativo, e somente uma avaliação qualitativa foi realizada (37).

Sobrevida global

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE 024(17,28,29) e 042(23,24), que guardam semelhanças e algumas diferenças entre si. No estudo KEYNOTE 042, foi incluída uma população mais ampla constituída por adultos de ambos os sexos provenientes da Europa, Ásia e América Latina, com doença localmente avançada (estádio III - 9 a 13%) ou metastática (estádio IV - 87 a 91%), com histologia escamosa ou não escamosa e escore de proporção tumoral $\geq 1\%$. Nesse estudo a sobrevida global foi desfecho primário e não foi permitido o *crossover* entre os grupos(23,24). No estudo KEYNOTE 024, incluíram-se adultos de ambos os sexos majoritariamente caucasianos com doença metastática (estádio IV) e escore de proporção tumoral $\geq 50\%$. Nesse estudo a sobrevida global foi desfecho secundário e foi permitido o *crossover* entre os grupos. A população avaliada não apresentava mutações EGFR ou translocações ALK e não receberam tratamento prévio(28).

Em adultos de ambos os sexos ($n=1.275$), ECOG 0 ou 1, tratamentos com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) foram superiores à quimioterapia com carboplatina associada a paclitaxel ou pemetrexede, diminuindo o risco de morte de forma mais expressiva na população com escore de proporção tumoral (EPT) $\geq 50\%$ (redução de 31% para EPT $\geq 50\%$ HR 0,69 (IC 95% 0,56 a 0,85), $p=0,0003$; redução de 23% para EPT $\geq 20\%$ HR 0,77 (IC 95% 0,64 a 0,92), $p=0,0020$ e redução de 19% para EPT $\geq 1\%$ HR 0,81 (IC 95% 0,71 a 0,93), $p=0,0018$). Em termos absolutos, os tratamentos com pembrolizumabe em relação à referida quimioterapia aumentaram a sobrevida global em 7,8 meses para EPT $\geq 50\%$; 4,7 meses para EPT $\geq 20\%$ e em 4,6 meses para EPT $\geq 1\%$ em mediana de acompanhamento de 12,8 meses (IIQ 6,0 a 20,0) (KEYNOTE 042)(23).

No segundo estudo (KEYNOTE 024), com população em estágio IV e EPT $\geq 50\%$ ($n=305$) tratamento com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) foi mais eficaz que tratamentos à base de platina, marcadamente carboplatina e pemetrexede, diminuindo o risco de morte em média em 40% (HR 0,60 (IC 95% 0,41 a 0,89; $p=0,005$) em tempo de seguimento mediano de 11,2 meses(14). Nesse tempo de acompanhamento a mediana da sobrevida global não foi atingida em ambos os braços. O estudo foi interrompido precocemente (atingido o critério estatístico de superioridade) para que os participantes no braço quimioterapia pudessem utilizar pembrolizumabe (*crossover*)(14). Um quantitativo expressivo de participantes elegíveis (66 pacientes, 43,7% cruzaram para receber pembrolizumabe após a progressão da doença) cruzou para o braço pembrolizumabe. Após ajuste estatístico as magnitudes de efeito relativo médias de SG variaram entre HR 0,49 a HR 0,52, a depender do método estatístico de ajuste empregado.

Em estudos de acompanhamento do KEYNOTE 024(17,29) o efeito relativo de tratamentos com pembrolizumabe manteve-se estatisticamente significativo. Em tempo mediano de acompanhamento de 25,2 meses (amplitude de 20,4 a 33,7 meses) o efeito relativo foi de HR 0,63 (IC 95% 0,47 a 0,86; p=0,002) (n=169) (a mediana da SG do grupo pembrolizumabe foi de 30 meses (IC 95% 18,3 a NA) e grupo quimioterapia de 14,2 meses (IC 95% 9,8 a 19,0)(29). No tempo mediano de 59,9 meses (amplitude 55,1 a 68,4 meses) o efeito relativo foi de HR 0,62 (IC 95% 0,48 a 0,81) (a mediana da SG do grupo pembrolizumabe foi de 26,3 meses e grupo quimioterapia de 13,4 meses)(17). Os detalhes das estimativas estão presentes no quadro 4.

Quadro 4: Sobrevida global no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ N* protocolo	Local do estudo	Características gerais da população	Intervenção	Comparador	Sobrevida global (Redução absoluta e HR)	Tempo de seguimento
Reck, 2016 (28)	KEYNOTE-024 NCT 02142738	142 locais em 16 países	Pacientes com 18 anos ou mais eram elegíveis se tiveram CPCNP estádio IV confirmado histologicamente ou citologicamente em mutações em EGFR ou translocações em ALK, sem terapia sistêmica prévia, ECOG 0 ou 1, pelo menos uma medida do Recist 1.1, expectativa de vida de pelo menos 3 meses, tumor proportion score de 50% ou maior	Pembrolizumabe n=154	Regimes de quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador	HR=0,60 (IC 95%: 0,41 - 0,89), P=0,005	12 meses
Reck, 2019 (29)					N=151	15,8 meses HR=0,63 (IC 95%: 0,47 a 0,86), p=0,002	25 meses
Reck, 2021 (17)						12,9 meses HR =0,62 (IC 95%: 0,48 - 0,81)	60 meses
Mok, 2019 (30)	KEYNOTE-042 NCT 02220894	213 locais em diversos países	18 anos ou mais, câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático sem mutação sensibilizante do EGFR ou translocação ALK, tinham pelo menos uma lesão mensurável de acordo com RECIST 1.1, não haviam recebido terapia prévia para doença localmente avançada ou metastática, tinha ECOG 0 a 1, tinha expectativa de vida de 3 meses ou mais, tinha um PD-L1 TPS de 1% ou mais	Pembrolizumabe N=637	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=637	TPS ≥ 50%: 7,8 meses; HR = 0,69 (IC 95%: 0,56 – 0,85), P=0,0003 TPS ≥ 20%: 4,7 meses; HR=0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,92), p=0,0020 TPS ≥ 1%: 3,6 meses; HR=0,81 (IC 95%: 0,71 - 0,93), p=0,0018	12 meses
Wu, 2021 (24)		27 locais na China (NCT03850444 extensão do KEYNOTE-042)		Pembrolizumabe N=128	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=134	HR=0,67 (IC 95%: 0,50 - 0,89)	24 meses

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE-021, KEYNOTE 189; KEYNOTE 407 e KEYNOTE 604, nos quais foram incluídos adultos (ECOG 0 ou 1) de ambos os sexos com as formas escamosa e não-escamosa da doença, em estágio IV (metastático) com EPT <1% ou ≥1%. No estudo KEYNOTE 604 foram incluídos participantes com doença extensiva, com porcentagem, entre os grupos, de 56% com lactato desidrogenase acima do limite superior da normalidade, sugerindo altos crescimento e volume da doença. Cerca de 65% foram diagnosticados com três ou mais metástases. A mediana da soma dos maiores diâmetros das lesões-alvo foi de 134,8 mm (amplitude de 24,4 a 431,7) no grupo pembrolizumabe e 126,6 mm (amplitude (20,8 a 408,8) no grupo placebo.

Nos estudos KEYNOTE 189 e 407 foram incluídos, respectivamente, participantes com as formas não-escamosa e escamosa de câncer de pulmão não-pequenas células. Em ambos os estudos os regimes terapêuticos foram idênticos e constituídos, em ambos os braços, por carboplatina em associação a paclitaxel ou nab-paclitaxel. No braço intervenção os participantes receberam também pembrolizumabe em solução IV na dose de 200 mg a cada 3 semanas por 35 ciclos. Em mediana de tempo de seguimento de 10,5 meses (amplitude 0,2 a 20,4), nos indivíduos com a forma não-escamosa do câncer (KEYNOTE 189), a mediana da sobrevida global não foi atingida no grupo pembrolizumabe e foi de 11,3 meses (IC 95% 8,7 a 15,1) no grupo placebo (HR 0,49 IC 95% 0,38 a 0,64; $p < 0,001$). Em indivíduos com EPT entre 1 e 49% esse resultado foi uma redução do risco de morte em média de 45% (HR 0,55 IC 95% 0,34 a 0,90). Naqueles com EPT >50% a redução de risco média foi de 58% (HR 0,42 IC 95% 0,26 a 0,68). Em mediana de seguimento de 23,1 meses a mediana da sobrevida global no grupo que recebeu tratamento com pembrolizumabe foi de 22,0 meses (IC 95% 19,5 a 25,2) e a mediana no grupo placebo foi de 10,7 (IC 95% 8,7 a 13,6) (HR 0,56 (IC 95% 0,45 a 0,70)) (27). Já em mediana de seguimento de 31,0 meses (amplitude de 26,5 a 38,8), 62,9% no grupo pembrolizumabe mais quimioterapia e 79,1% no grupo placebo mais quimioterapia haviam morrido (HR 0,56 (IC 95% 0,46 – 0,69).

Naqueles com a forma escamosa (KEYNOTE 407), em mediana de tempo de seguimento de 7,8 meses (amplitude 0,1 a 19,1), a mediana da sobrevida global foi de 15,9 meses (IC 95% 13,2 a NA) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 11,3 meses (IC 95% 9,5 a 14,8) no grupo que recebeu placebo (HR 0,64 IC 95% 0,49 a 0,85; $p < 0,001$). Em indivíduos com EPT entre 1 e 49% esse resultado foi uma redução do risco de morte em média de 43% (HR 0,57 IC 95% 0,36 a 0,90). Naqueles com EPT >50% a redução de risco não foi estatisticamente significativa (HR 0,64 IC 95% 0,37 a 1,10). Em mediana de seguimento de 14,3 meses (amplitude, 0,1 – 31,3) as taxas de sobrevida foram de 18,4% no grupo que recebeu pembrolizumabe em relação a 9,7% no grupo que recebeu placebo (HR 0,71 (IC 95% 0,59 a 0,85] (29).

No KEYNOTE 604 variou-se o esquema terapêutico associado ao pembrolizumabe para incluir etoposídeo por 4 ciclos. A mediana do tempo de seguimento foi de 21,6 meses (amplitude de 16,1 a 30,6). Os participantes foram diagnosticados com as formas escamosa e não escamosa de CPNPC em estágio IV. A mediana da sobrevida global foi de 10,8 meses (IC 95% 9,2 a 12,9) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 9,7 meses (IC 95% 8,6 a 10,7) no grupo que recebeu placebo (HR 0,80 IC 95% 0,64 a 0,98; $p = 0,0164$).

Estudo KEYNOTE-021, a população tinha CPCNP não escamoso, estádios IIIB ou IV e ausência de mutações EGFR e ALK, avaliados como ECOG 0 ou 1. Reportou 3 pontos no tempo de seguimento: com 10 meses, HR=0,90 (IC 95%: 0,42 – 1,91), p=0,39; com 24 meses, HR=0,56 (IC 95%: 0,32 – 0,95), p=0,0151; e com 50 meses, HR=0,71 (IC 95%: 0,45 – 1,12). Portanto, as estimativas não foram estatisticamente significativas em nenhum ponto no tempo. Os detalhes das estimativas estão presentes no quadro 5.

Quadro 5: Sobrevida global no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO / N° protocolo	Local do estudo	Características gerais da população	Intervenção	Comparador	Sobrevida global (HR)	Tempo de seguimento
Langer, 2016(11)	KEYNOTE-021 NCT02039674	26 centros médicos nos EUA e Taiwan	Pacientes sem tratamento prévio sistêmico para CPCNP não escamoso, estádios IIIB ou IV e ausência de mutações EGFR e ALK; ECOG 0 ou 1, pelo menos 1 lesão pelo RECIST 1.1; expectativa de vida de pelo menos 3 meses, prover amostra de biópsia para avaliar expressão de PD-L1	Pembrolizumabe + carboplatina e pemetrexed N=60	Pemetrexed e carboplatina N=63	HR=0,90 (IC 95%: 0,42 – 1,91), p=0,39	10 meses
Borghaei, 2019(12)						HR=0,56 (IC 95%: 0,32 – 0,95), p=0,0151	24 meses
Awad, 2021(31)						HR=0,71 (IC 95%: 0,45 – 1,12)	50 meses
Gandhi, 2018(32)	KEYNOTE-189 NCT02578680	126 locais em 16 países	pacientes com pelo menos 18 anos de idade com CPCNP não escamoso, sem mutações de EGFR ou de ALK, sem terapia prévia sistêmica para doença metastática, tinham ECOG 0 ou 1, pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST 1.1, e providenciaram uma biópsia para estudo de PD-L1	pembrolizumabe + pemetrexed e / cisplatina ou carboplatina n=410	Placebo + pemetrexed / cisplatina ou carboplatina N=206	TPS≥50%: HR=0,42 (IC 95%: 0,26 – 0,68) TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,34 – 0,90) Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,64), p<0,001	10 meses
Gadgeel, 2020(33)						TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,39 – 0,88) TPS 1 – 49%: HR=0,62 (IC 95%: 0,42 – 0,92) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70)	24 meses
Rodriguez-Abreu, 2021(22)						TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,40 – 0,86) TPS 1 – 49%:	30 meses

						HR=0,66 (IC 95%: 0,46 – 0,96) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,46 – 0,69)	
Paz-Ares, 2018(34)	KEYNOTE E-407 NCT027 75435	137 locais em 17 países	Pacientes com 18 anos ou mais, com CPCNP escamoso estágio IV confirmado patologicamente, não receberam terapia sistêmica prévia para doença metastática, tinham ECOG 0 ou 1, pelo menos uma lesão mensurada pelo RECIST e providenciaram uma amostra de tumor para determinar status de PD-L1	pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel/nab-paclitaxel n=278	placebo + carboplatina + paclitaxel/nab-paclitaxel n=281	TPS≥50%: HR=0,64 (IC 95%: 0,37 – 1,10) TPS 1 – 49%: HR=0,57 (IC95%: 0,36 – 0,90) Overall: HR=0,64 (IC 95%: 0,49 – 0,85), p<0,001	8 meses
Paz-Ares, 2020(26)						TPS≥50%: HR=0,79 (IC 95%: 0,52 – 1,21) TPS 1 – 49%: HR=0,59 (IC 95%: 0,42 – 0,84) TPS ≥1%: HR=0,67 (IC 95%: 0,51 – 0,87) Overall: HR=0,71 (IC 95%: 0,58 – 0,88)	14 meses
Rudin, 2020(27)	KEYNOTE E-604 NCT030 66778	140 locais em 18 países	Pacientes com 18 anos ou mais, com CPCNP, não previamente tratados com terapia sistêmica, estágio IV, RECIST 1.1, ECOG 0 ou 1; provisão de amostra de tumor para avaliação de biomarcador, expectativa de vida de pelo menos 3 meses	Pembrolizumabe + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=228	Placebo + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=225	HR=0,80 (IC 95%: 0,64 – 0,98), p=0,0164	21 meses

Comparação indireta

Cinco estudos proveram dados de 24 meses para o desfecho de sobrevida global, são eles, Borghaei, 2019(15) para o KEYNOTE-021, Reck, 2019(19) para o KEYNOTE-024, Gadgeel, 2020(29) para o KEYNOTE-189, Wu, 2021(25) para o KEYNOTE-042 e Rudin, 2020(28), pelo KEYNOTE-604. Dessa forma, ambos o pembrolizumabe em monoterapia (HR=0,65 [IC 95%: 0,49; 0,86])) e o

pembrolizumabe + quimioterapia (HR=0,66 [IC 95%: 0,52; 0,82]) mais eficazes em relação à quimioterapia isolada (Figuras 4 e 5), com significância estatística. Assim, tratamentos com pembrolizumabe aumentaram o tempo até a morte em média em 35% em relação à quimioterapia isolada. Se aplicados à população com câncer de pulmão é possível que se observe um aumento da sobrevida global em no mínimo 20% e no máximo em 45% em relação à quimioterapia isolada. Entretanto, cabe destacar que não houve diferença entre a monoterapia e a combinação com pembrolizumabe neste desfecho (Quadro 2). Para essa estimativa, a heterogeneidade foi alvo de algumas preocupações, como indicado a seguir na avaliação pelo Cinema. Isso significa que os intervalos de confiança e os intervalos de predição podem levar a conclusões distintas, mas sem grande impacto na tomada de decisão. Ademais, como são apenas cinco estudos na rede, a heterogeneidade pode não ser corretamente estimada e os intervalos de predição podem ser pouco confiáveis.

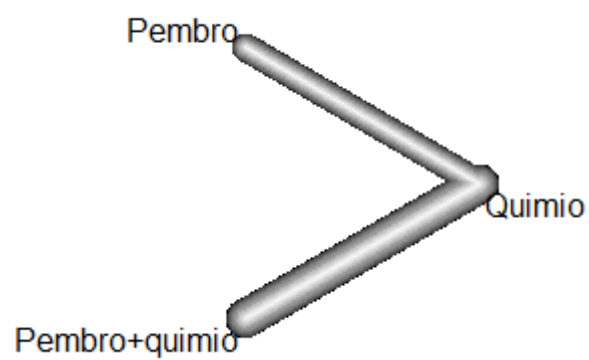


Figura 4: Rede sobrevida global 24 meses.

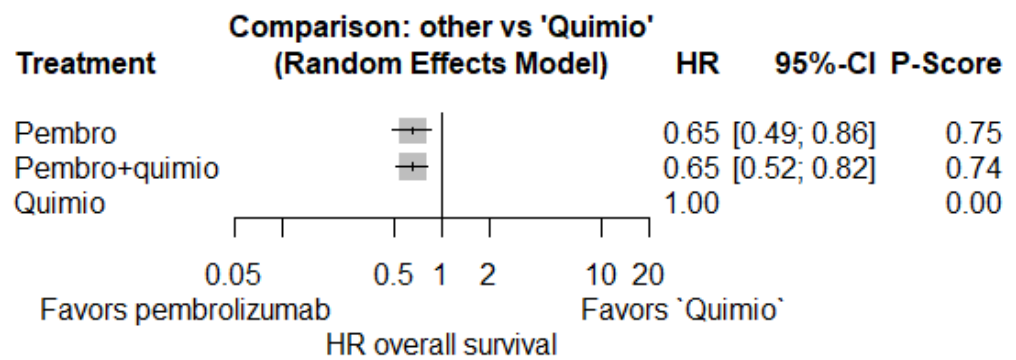


Figura 5: Comparação indireta sobrevida global 24 meses.

Tabela 1: *League table* da comparação indireta em 24 meses, dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como Hazard ratio (Intervalo de confiança de 95%). Células preenchidas destacam os resultados estatisticamente significativos.

Pembrolizumabe		0,65 [0,49; 0,86]
1,00 [0,70; 1,42]	Pembrolizumabe + quimioterapia	0,65 [0,52; 0,82]
0,65 [0,49; 0,86]	0,65 [0,52; 0,82]	Quimioterapia

Heterogeneidade e inconsistência: $\tau^2 = 0,0173$; $\tau = 0,1317$; $I^2 = 44,8\%$ [0,0%; 81,6%].

Sobrevida livre de progressão

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Para este desfecho também foram incluídos os estudos KEYNOTE 024 e 042. Vale mencionar que em ambos os estudos as avaliações radiográficas dos tumores foram realizadas na linha de base e a cada 9 semanas pelas primeiras 45 semanas e depois a cada 12 semanas. A resposta radiográfica foi avaliada segundo os critérios RECIST 1.1, de forma cega, por avaliadores independentes em central.

No estudo KEYNOTE 042, os tratamentos com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) não foram mais eficazes que quimioterapia com carboplatina associada a paclitaxel ou pemetrexede, quando se avaliou a SLP em tempo de seguimento com mediana de 12,8 meses (amplitude 6,0 a 20,0)(23). Os efeitos absolutos e relativos dos tratamentos foram relatados em função do escore de proporção tumoral (EPT), como segue: para EPT $\geq 50\%$, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 7,1 meses (IC 95% 5,9 a 9,0) no grupo pembrolizumabe e de 6,4 meses (IC 95% 6,1 a 6,9) no grupo quimioterapia (HR 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,99), $p=0,0170$); não-superior; para EPT $\geq 20\%$, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,2 meses (IC 95% 5,1 a 7,8) no grupo pembrolizumabe e de 6,6 meses (IC 95% 6,2 a 7,3) no grupo quimioterapia (HR 0,94 (IC 95% 0,80 a 1,11)); e para EPT $\geq 1\%$, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5,4 meses (IC 95% 4,3 a 6,2) no grupo pembrolizumabe e de 6,5 meses (IC 95% 6,3 a 7,0) no grupo quimioterapia ((HR 1,07 (IC 95% 0,94 a 1,21)) (KEYNOTE 042)(23).

No estudo KEYNOTE 024, com população em estágio IV e EPT $\geq 50\%$, tratamento com pembrolizumabe (200 mg IV, a cada 3 semanas por 35 ciclos) foi mais eficaz que tratamentos à base de platina, diminuindo o risco de progressão ou morte em média em 50% (HR 0,50 (IC 95% 0,37 a 0,68; $p<0,001$) em tempo de seguimento mediano de 11,2 meses(28). Os detalhes das estimativas estão presentes no quadro 6.

Quadro 6: Sobrevida livre de progressão no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ N° protocolo	Intervenção	Comparador	Sobrevida livre de progressão	Tempo de seguimento
Reck, 2016 (28)	KEYNOTE-024 NCT 02142738	Pembrolizumabe n=154	Regimes de quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador N=151	HR = 0,50 (IC 95%: 0,37 – 0,68; p<0,001)	12 meses
Reck, 2019 (29)				NR	25 meses
Reck, 2021 (17)				HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,65)	60 meses
Mok, 2019 (30)	KEYNOTE-042 NCT 02220894	Pembrolizumabe N=637	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=637	TPS ≥ 50%: HR=0,81 (IC 95%: 0,67 – 0,99), p=0,170 TPS ≥ 20%: HR=0,94 (IC 95%: 0,80 – 1,11) TPS ≥ 1%: HR=1,07 (IC 95%: 0,94 – 1,21)	12 meses
Wu, 2021 (24)		Pembrolizumabe N=128	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=134	TPS ≥ 50%: HR=0,84 (IC 95%: 0,58 – 1,21), p=0,170 TPS ≥ 20%: HR=0,95 (IC 95%: 0,69 – 1,29) TPS ≥ 1%: HR=1,00 (IC 95%: 0,76 – 1,31)	24 meses

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE-021, KEYNOTE 189; KEYNOTE 407 e KEYNOTE 604. Os procedimentos radiográficos foram conduzidos da mesma forma apresentada para os estudos KEYNOTE 024 e 042. As escalas de avaliação foram nas semanas 6 e 12 (e 18 para KEYNOTE 407) e depois a cada 9 semanas por 48 semanas e depois a cada 12 semanas.

Nos estudos KEYNOTE 189 e 407, em mediana de tempo de seguimento de 10,5 meses (amplitude 0,2 a 20,4), nos indivíduos com a forma não-escamosa do câncer (KEYNOTE 189), a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 8,8 meses (IC 95% 7,6 a 9,2) no grupo pembrolizumabe e de 4,9 meses (IC 95% 4,7 a 5,5) no grupo placebo (HR 0,52 IC 95% 0,43 a 0,64, p<0,001. Naqueles com a forma escamosa (KEYNOTE 407), em mediana de tempo de seguimento de 7,8 meses (amplitude 0,1 a 19,1), a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,4 meses (IC 95% 6,2 a 8,3) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 4,8 meses (IC 95% 4,3 a 5,7) no grupo que recebeu placebo (HR 0,56 IC 95% 0,45 a 0,70; p<0,001).

No KEYNOTE 604 a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 4,5 meses (IC 95% 4,3 a 5,4) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 4,3 meses (IC 95% 4,2 a 4,4) no grupo que recebeu placebo (HR 0,75 IC 95% 0,61 a 0,91; p=0,0023). Os detalhes das estimativas estão no Quadro 7.

Quadro 7: Sobrevida livre de progressão no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO/ protocolo	N°	Intervenção	Comparador	Sobrevida livre de progressão	Tempo de seguimento
Langer, 2016(11)	KEYNOTE-021 NCT02039674		Pembrolizumabe + carboplatina e pemetrexede N=60	Pemetrexede e carboplatina N=63	HR=0,53 (IC 95%: 0,31 – 0,91), p=0,010	10 meses
Borghaei, 2019(12)					HR=0,53 (IC 95%: 0,33 – 0,86), P=0,0049	24 meses
Awad, 2021(31)					HR=0,54 (IC 95%: 0,35 – 0,83)	50 meses
Gandhi, 2018(32)	KEYNOTE-189 NCT02578680		pembrolizumabe + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina n=410	Placebo + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina N=206	TPS≥50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,25 – 0,52) TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,37 – 0,81) TPS≥1%: HR=0,44 (IC 95%: 0,34 – 0,57) Overall: HR=0,52 (IC 95%:0,43 – 0,64), p<0,001	10 meses
Gadrel, 2020(33)					TPS≥50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,26 – 0,51) TPS 1 – 49%: HR=0,51 (IC 95%: 0,36 – 0,73) Overall:HR=0,48 (IC 95%: 0,40 – 0,58)	24 meses
Rodriguez- Abreu, 2021(22)					TPS≥50%: HR=0,35 (IC 95%: 0,25 – 0,49) TPS 1 – 49%: HR=0,53 (IC 95%: 0,38 – 0,74) Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,41 – 0,59)	30 meses
Paz-Ares, 2018(34)	KEYNOTE-407 NCT02775435		pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel/ nab- paclitaxel n=278	placebo + carboplatina + paclitaxel/ nab- paclitaxel n=281	TPS≥50%: HR=0,37 (IC 95%: 0,24 – 0,58) TPS 1 – 49%: HR=0,56 (IC 95%: 0,39 – 0,80) TPS≥1%: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,65) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70)	8 meses
Paz-Ares, 2020(26)					TPS ≥1%: HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,63) Overall: HR=0,57 (IC 95%: 0,47 – 0,69)	14 meses
Rudin, 2020(27)	KEYNOTE-604 NCT03066778		Pembrolizumabe + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=228	Placebo + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=225	TPS ≥1%: 0,68 (IC 95%: 0,49 – 0,94) Overall: HR=0,75 (IC 95%: 0,61 – 0,91), p=0,0023	21 meses

Quatro estudos forneceram dados de 12 meses de seguimento para o desfecho de sobrevida livre de progressão, a saber, Langer, 2016(14) pelo KEYNOTE-021, Gandhi, 2018(5) pelo KEYNOTE-189, Mok, 2019(24) pelo KEYNOTE-042 e o Paz-Ares, 2020(27) pelo KEYNOTE-407. Aos 12 meses de acompanhamento, o pembrolizumabe + quimioterapia foi mais eficaz em relação ao pembrolizumabe e à quimioterapia sozinhos (HR=0,51 [IC 95%: 0,44; 0,59]) (Figura 6). Dessa forma, o tempo até a progressão tumoral ou morte foi em média 49% menor nos grupos tratados com a combinação no período de 12 meses. É possível que se aplicada à população com câncer de pulmão, a associação aumente o tempo até a progressão ou morte em no mínimo 41% e no máximo 56% em relação ao pembrolizumabe em monoterapia e à quimioterapia (padrão do SUS). De fato, como mostra a *league table* na Tabela 3, o pembrolizumabe em monoterapia foi menos

eficazem sobrevida livre de progressão do que a combinação de pembrolizumabe + quimioterapia, que por sua vez foi mais eficaz do que a quimioterapia sozinha. A estimativa de heterogeneidade gerada para a rede (Figura 6) revelou pouca heterogeneidade e amplo intervalo de confiança. Esse resultado pode ser devido a pouca quantidade de estudos e comparações, o que pode comprometer a validade da estimativa e impedir uma avaliação mais acurada.

Da mesma forma, quatro estudos forneceram dados de 24 meses de seguimento para o desfecho de sobrevida livre de progressão, são eles, Borghaei, 2019(15) para o KEYNOTE-021, Gadgeel, 2020(29) para o KEYNOTE-189, Wu, 2021(25) para o KEYNOTE-042 e Rudin, 2020(28), pelo KEYNOTE-604. Reiterando o resultado de 12 meses, o pembrolizumabe + quimioterapia foi mais eficaz do que o pembrolizumabe em monoterapia e melhor do que a quimioterapia sozinha, como mostra a Figura 7 e a Tabela 3 (HR = 0,58 [IC 95%: 0,42; 0,81]). Como apenas quatro estudos contribuíram para cada rede, sendo três nodos e rede aberta, o modelo de efeitos randômicos é mais apropriado para análise por ser mais conservador. Ademais, a estimativa de heterogeneidade indica alta heterogeneidade, o que pode significar que os intervalos de confiança e os intervalos de predição podem levar a conclusões distintas, porém, dada a escassez de estudos (quatro) e intervenções (três), é possível que a estimativa gerada não seja plenamente confiável.

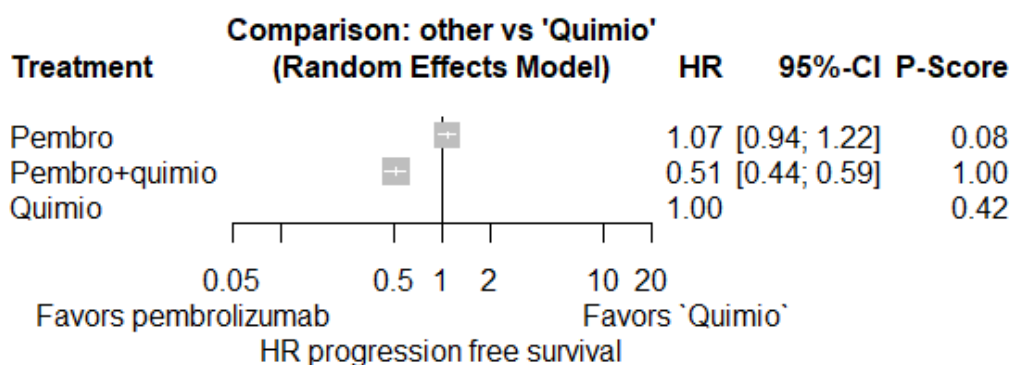


Figura 6: Comparação indireta sobrevida livre de progressão 12 meses.

Tabela 2: *League table* da comparação indireta em 12 meses, dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como Hazard ratio (Intervalo de confiança de 95%). Células preenchidas destacam os resultados estatisticamente significativos.

Pembrolizumabe		1,07 [0,94; 1,22]
2,08 [1,71; 2,53]	Pembrolizumabe+quimioterapia	0,51 [0,44; 0,59]
1,07 [0,94; 1,22]	0,51 [0,44; 0,59]	Quimioterapia

Heterogeneidade/ inconsistência: $\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0\%$ [0.0%; 89.6%]

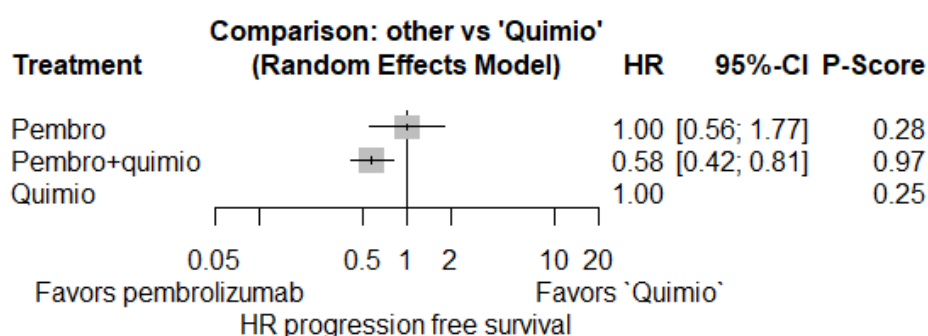


Figura 7: Comparação indireta sobrevida livre de progressão 24 meses.

Tabela 3: *League table* da comparação indireta em 24 meses, dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como Hazard ratio (Intervalo de confiança 95%). Células preenchidas destacam os resultados estatisticamente significativos.

Pembrolizumabe		1,00 [0,56; 1,77]
1,72 [0,89; 3,34]	Pembrolizumabe+quimioterapia	0,58 [0,42; 0,81]
1,00 [0,56; 1,77]	0,58 [0,42; 0,81]	Quimioterapia

Heterogeneidade/ inconsistência: $\tau^2 = 0,0658$; $\tau = 0,2565$; $I^2 = 80,4\%$ [38,5%; 93,8%]

Taxa de resposta objetiva

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Para este desfecho foram incluídos os estudos KEYNOTE 024 e 042. Nesses estudos a taxa de resposta objetiva (ORR) foi definida como a porcentagem de participantes que apresentaram resposta tumoral completa (total resolução de todas as lesões-alvo) ou resposta parcial (um decréscimo de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo). Esse desfecho foi avaliado segundo os critérios RECIST 1.1 de forma cega por avaliadores independentes em uma central.

No estudo KEYNOTE 024 com população com escore de proporção tumoral (EPT) $\geq 50\%$, a ORR foi de 44,8% (IC 95% 36,8 a 53,0) no grupo pembrolizumabe e 27,8% (IC 95% 20,8 a 35,7) no grupo quimioterapia. A diferença de porcentagens foi de 16,6% (IC 95% 6,0 a 27,0; $p=0,0011$)(28).

Para essa mesma população no estudo KEYNOTE 042, a taxa de resposta objetiva foi de 39% (IC 95% 34 - 45) no grupo pembrolizumabe e de 32% (IC 95% 27 - 38), no grupo quimioterapia (Diferença em porcentagem de 7,4% (IC 95% -0,2 a 15,0); $p=0,0289$).

Para grupos com EPT mais baixo ($\geq 20\%$ ou $\geq 1\%$) as diferenças entre as taxas de resposta objetivas não foram estatisticamente significativas entre os grupos. Para o grupo com $\geq 20\%$, a diferença de porcentagens foi de 4,9% (IC 95% -1,4 a 11,1); $p=0,0638$ e para o grupo com $\geq 1\%$, a diferença foi de 0,7% (IC 95% -4,0 a 5,5); $p=0,3798$. Os detalhes das estimativas estão presentes no Quadro 8.

Quadro 8: Taxa de resposta objetiva no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ protocolo	N°	Intervenção	Comparador	Taxa de resposta objetiva (ORR)	Tempo de seguimento
Reck, 2016 (28)	KEYNOTE-024		Pembrolizumabe n=154	Regimes quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador N=151	P: 44,8% (IC 95% 36,8 a 53,0) Q: 27,8% (IC 95% 20,8 a 35,7)	12 meses
Reck, 2019 (29)	NCT 02142738				NR	25 meses
Reck, 2021 (17)					P: 46,1% (IC 95%: 38,1 – 54,3) Q: 31,1% (IC 95%: 23,8 – 39,2)	60 meses
Mok, 2019 (30)	KEYNOTE-042 NCT 02220894		Pembrolizumabe N=637	Carboplatina paclitaxel/ pemetrexed N=637	TPS $\geq 50\%$: P - 39%, IC 95% CI 34–45 Q - 32%, IC 95% 27–38 TPS $\geq 20\%$: P - 33%, IC 95%: 29–38 Q - 29%, IC 95%: 25–34 TPS $\geq 1\%$: P - 27%, IC 95%: 24–31 Q - 27%, IC 95%: 23–30	12 meses
Wu, 2021 (24)			Pembrolizumabe N=128	Carboplatina paclitaxel/ pemetrexed N=134	TPS $\geq 50\%$: P - 40,3%, IC 95%: 28,9 – 52,5 Q - 24,3%, IC 95%: 15,1 – 35,7 TPS $\geq 20\%$: P - 33,7%, IC 95%: 24,6 – 43,8 Q - 24,3%, IC 95%: 16,4 – 33,7 TPS $\geq 1\%$: P - 31,3%, IC 95%: 23,4 – 40,0 Q - 24,6%, IC 95%: 17,6 – 32,8	24 meses

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Nos estudos KEYNOTE 021, 189, 407 e 604 as taxas de resposta objetivas foram significativamente maiores nos grupos tratados com pembrolizumabe.

No estudo KEYNOTE-021, o grupo que recebeu pembrolizumabe teve ORR de 55% (IC 95%: 42 – 68), e o grupo que recebeu apenas quimioterapia, 29% (IC 95%: 18 – 41), sendo a diferença de porcentagens de 26% (IC 95%: 9-42), P=0,0016.

No estudo KEYNOTE 189, a ORR foi de 47,6% (42,6 a 52,6) no grupo que recebeu pembrolizumabe e 18,9% (13,8 a 25,0), no grupo que recebeu placebo (Diferença de porcentagens 28,5% (IC 95% 21,1 a 35,4); p<0,0001)(32).

Já no estudo KEYNOTE 604, a ORR foi de 70,6% (64,2 a 76,4) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 61,8% (55,1 a 68,2) no grupo que recebeu placebo (Dif. Por. 8,9% (IC 95% 0,2 a 17,4))(27).

No estudo KEYNOTE 407 a ORR foi de 57,9% (IC 95% 51,9 a 63,8) no grupo que recebeu pembrolizumabe e de 38,4% (IC 95% 32,7 a 44,4) no grupo que recebeu placebo(34). Os detalhes das estimativas estão no Quadro 9.

Quadro 9: Taxa de resposta objetiva no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO/ protocolo	N°	Intervenção	Comparador	Taxa de resposta objetiva (ORR)	Tempo de seguimento
Langer, 2016					P: 55% (IC 95%: 42 – 68) Q: 29% (IC 95%: 18 – 41) Diferença: 26% (IC 95%: 9-42), P=0,0016	10 meses
Borghaei, 2019	KEYNOTE-021 NCT02039674		Pembrolizumabe + carboplatina e pemetrexede N=60	Pemetrexede e carboplatina N=63	P: 56,7% Q: 30,2% Diferença: 26,4% (IC 95%: 8,9 – 42,4), P=0,0016	24 meses
Awad, 2021					P: 58% (IC 95%: 45 – 71) Q: 33% (IC 95%: 22-46) Diferença: 24,9% (IC 95%: 7,3 – 41,1)	50 meses
Gandhi, 2018					P: 47,6% (IC 95%: 42,6 – 52,5) Q: 18,9% (IC 95%: 13,8 – 25,0), p<0,001	10 meses
Gadreal, 2020	KEYNOTE-189 NCT02578680		pembrolizumabe + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina n=410	Placebo + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina N=206	Overall: P: 48,0% (IC 95%: 43,1 – 53,0) Q: 19,4% (IC 95%: 14,2 – 25,5) TPS≥50%:	24 meses

					P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4) Q: 24,3% (IC 95%: 14,8 – 36,0) TPS 1-49%: P: 49,2 (IC 95%: 40,3 – 58,2) Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4)
Rodriguez- Abreu, 2021					Overall: P: 48,3% (IC 95%: 43,4 – 53,2) Q: 19,9% (IC 95%: 14,7 – 26,0) TPS≥50%: P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4) 30 meses Q: 25,7% (IC 95%: 16,0 – 37,6) TPS 1-49%: P: 50,0 (IC 95%: 41,0 – 59,0) Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4)
Paz-Ares, 2018	KEYNOTE-407 NCT02775435	pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel/ nab- paclitaxel n=278	placebo + carboplatina + paclitaxel/ nab- paclitaxel n=281		Overall: P: 57,9% (IC 95%: 51,9 – 63,8) Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4) TPS≥50%: P: 60,3% (IC 95%: 48,1 – 71,5) 8 meses Q: 32,9% (IC 95%: 22,3 – 44,9) TPS 1-49%: P: 49,5% (IC 95%: 39,5 – 59,5) Q: 41,3% (IC 95%: 31,8 – 51,4)
Paz-Ares, 2020					Overall: P: 62,6% (IC 95%: 56,6 – 68,3) Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4) 14 meses TPS≥1%: P: 59,1% (IC 95%: 51,4 – 66,4)

Q: 37,3% (IC 95%: 30,1 – 44,9)				
Rudin, 2020	KEYNOTE-604 NCT03066778	Pembrolizumabe + etoposídeo + carboplatina/cisplatina	Placebo + etoposídeo + carboplatina/cisplatina	Overall: P: 70,6% (IC 95%: 64,2 – 76,4)
		N=228	N=225	Q: 61,8% (IC 95%: 55,1 – 68,2)
		21 meses		

Quatro estudos contribuíram com a análise do desfecho de taxa de resposta objetiva, com 1.454 pacientes na rede. Os estudos foram Borghaei, 2019(15) para o KEYNOTE-021, Gadgeel, 2020(29) para o KEYNOTE-189, Wu, 2021(25) para o KEYNOTE-042 e Rudin, 2020(28), pelo KEYNOTE-604. A rede formada está apresentada na Figura 8. As comparações indiretas estão dispostas como gráfico de floresta na Figura 9 e Tabela 5. Para a taxa de resposta objetiva, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Avaliando os dados brutos é possível observar que houve pouca diferença de ORR entre os grupos intervenção e comparador.

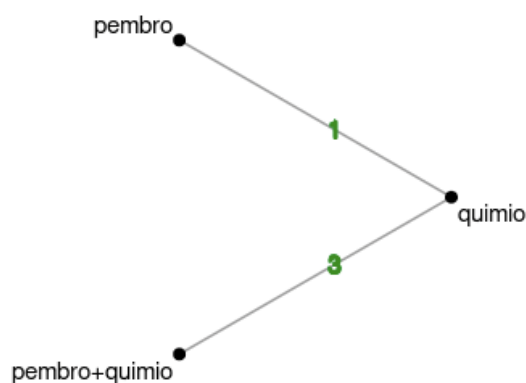


Figura 8: Rede de comparação indireta para taxa de resposta objetiva em 24 meses.

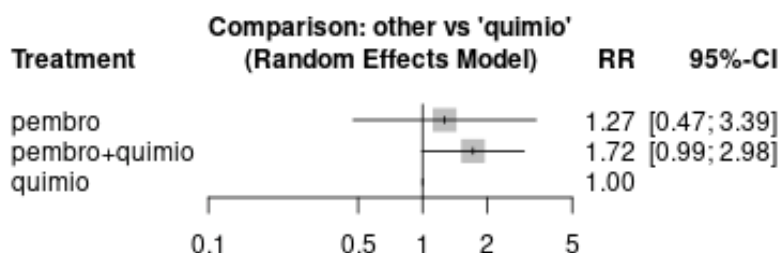


Figura 9: Comparação indireta para taxa de resposta objetiva em 24 meses.

Tabela 4: *League table* da comparação indireta para taxa de resposta objetiva em 24 meses, dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como risco relativo (Intervalo de confiança de 95%).

Quimioterapia	0,79 [0,29; 2,11]	0,58 [0,34; 1,01]
0,79 [0,29; 2,11]	Pembrolizumabe	0,74 [0,24; 2,28]
0,58 [0,34; 1,01]	0,74 [0,24; 2,28]	Pembrolizumabe+quimioterapia

$\tau^2=0,2120$; $\tau=0,4604$; $I^2=91,8\%$ [79,1%; 96,8%]

Qualidade de vida

Dois estudos contribuíram com dados para o desfecho de qualidade de vida, foram eles, KEYNOTE-024 (15) e KEYNOTE-189 (20).

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

No KEYNOTE-024 (15), em que se avaliou o pembrolizumabe de forma isolada, houve perda importante de seguimento por motivos de morte, eventos adversos ou progressão da doença de 28% no grupo pembrolizumabe e de 38% no grupo quimioterapia. Utilizaram-se para a avaliação da qualidade de vida três instrumentos, a saber, o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* de 30 itens (EORTC QLQ-C30); o Lung Cancer com 13 itens (LC13) e o EQ-5D. O EORTC QLQ-C30 é composto por cinco dimensões relacionadas à funcionalidade, 3 aos sintomas (fadiga, náusea ou vômitos e dor), seis itens únicos (dispneia, perturbação do sono, perda de apetite, constipação, diarreia e impacto financeiro) e um de saúde global (GHS/QoL). Na escala LC13 avaliam-se sintomas associados ao câncer de pulmão e ao tratamento. Na semana 15, identificou-se aumento médio de 6,9 pontos (IC 95%:

3,3; 10,6) no escore de GHS/QoL do grupo pembrolizumabe, enquanto para o grupo quimioterapia observou-se diminuição de em média 0,9 ponto (IC 95%: -4,8; 3,0). A diferença de mínimos quadrados entre os grupos foi em média de 7,8 pontos (IC 95%: 2,9;12,8).

Na semana 15 as variações nos escores relativos aos domínios de funcionalidade e sintomas do instrumento QLQ-C30 e do QLQ-L C13 foram mais favoráveis no grupo que recebeu pembrolizumabe. Em relação ao instrumento QLQ-LC13 houve melhora estatisticamente significativa no grupo que utilizou pembrolizumabe em relação ao grupo quimioterapia no domínio dos sintomas, mais especificamente em neuropatia periférica, alopecia e dor torácica. A deterioração do domínio composto de tosse, dor torácica e dispneia foi menos pronunciada no grupo tratado com pembrolizumabe em relação ao grupo que recebeu quimioterapia.

Depois de 33 semanas, apesar do pequeno número de participantes, observou-se que se manteve a tendência de melhora dos escores de qualidade de vida no grupo que recebeu pembrolizumabe.

Já na escala visual analógica do instrumento EQ-5D-3L na semana 15, ambos os grupos apresentaram melhora, sem diferença estatística significativa entre eles (diferença média entre os mínimos quadrados 3,9 pontos (IC95% -0,7 a 8,4).

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

O estudo KEYNOTE-189 (20) utilizou-se também EORTC QLQ-C30; o QLQ-LC13 e o EQ-5D. Os desfechos relatados pelos pacientes foram avaliados como exploratórios pré-especificados. Os desfechos principais foram: as variações médias nos escores da escala QLQ-C30 entre a linha de base e as semanas 12 e 21 e o tempo até a deterioração do desfecho composto por tosse, dor torácica ou dispneia.

Os escores médios do instrumento GHS/QoL na linha de base entre os grupos intervenção e controle foram similares.

Na semana 12 houve manutenção do escores observado na linha de base para ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (diferença média entre os mínimos quadrados 3,6 pontos (IC95% -0,1 a 7,2); $p=0,053$).

Na semana 21 a diferença no escore GHS/QoL foi em média de 1,3 pontos (IC 95%: -1,2; 3,6) no grupo pembrolizumabe+quimioterapia e piora de em média -4,0 pontos (IC 95%: -7,7; -0,3) no grupo placebo+quimioterapia, com diferença de mínimos quadrados de 5,3 pontos em média entre os grupos (IC 95%: 1,1; 9,5) ($p=0,014$, estatisticamente significativa).

A mediana do tempo até a deterioração do desfecho composto (tosse, dor torácica ou dispneia) não foi atingida (IC 95% 10,2 meses a NA) no grupo pembrolizumabe+quimioterapia e foi de 7,0 meses (IC 95% 4,8 a NA) no grupo placebo+quimioterapia (HR 0,81 (IC 95% 0,60 a 1,09); $p=0,16$).

Incidência geral de eventos adversos

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Efeito em curto prazo

Em mediana de acompanhamento de 12,8 meses (IIQ 6,0 a 20,0), permaneciam no estudo KEYNOTE 042 14% dos participantes do grupo pembrolizumabe e 5% do grupo quimioterapia. Já no estudo KEYNOTE 024 a mediana do tempo de acompanhamento foi de 11,2 meses (amplitude de 6,3 a 19,7) e nesse momento havia 48,1% dos participantes no grupo pembrolizumabe e 10,0% no grupo quimioterapia. Tanto no estudo KEYNOTE 042 quanto no KEYNOTE 024, os desfechos de segurança foram avaliados em todos os participantes do estudo que foram alocados aos grupos e receberam pelo menos uma dose dos tratamentos previstos.

Em conjunto, para os dois estudos foram randomizados e incluídos nas análises de segurança 1.580 indivíduos. De maneira geral os grupos que receberam tratamento com pembrolizumabe relataram menos eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer natureza (63 a 73% para pembrolizumabe e 90% para quimioterapia). Ocorreu o dobro de eventos adversos relacionados ao tratamento de graus 3, 4 ou 5 nos grupos que receberam quimioterapia em relação aos que receberam pembrolizumabe (18 a 26,6% no grupo pembrolizumabe e 41 a 53,3% no grupo quimioterapia).

Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns em ambos os grupos foram hipotireoidismo (11%), diarreia (14,3%), fadiga (10,4%) e pirexia (10,4%) no grupo tratado com pembrolizumabe e anemia (37%) no grupo que recebeu quimioterapia. Eventos adversos de grau 3 ou superior que ocorrem em mais de 20 participantes em cada grupo foram pneumonite nos tratados com pembrolizumabe e toxicidade hematológica nos que receberam quimioterapia.

Efeito em longo prazo

Em mediana de tempo de 25,2 meses (amplitude 20,4 a 33,7), 235 de 305 participantes descontinuaram o estudo KEYNOTE 024. Nesse período de seguimento as proporções de eventos adversos relacionados aos tratamentos mantiveram-se semelhantes às registradas no estudo originário. Para os eventos adversos de qualquer natureza relacionados aos tratamentos as proporções mantiveram-se em 76,6% para o grupo pembrolizumabe e 90,0% para o grupo quimioterapia. Para os eventos adversos de grau 3, 4 ou 5 as proporções registradas foram de 31,2% e 53,3%, respectivamente (16,17). Houve uma morte adicional no grupo tratado com pembrolizumabe em função de pneumonite. Os eventos adversos mais frequentes permaneceram similares aos registrados em curto prazo, diarreia (16,2%) e fadiga (14,3%) no grupo tratado com pembrolizumabe e anemia (44,0%) e náusea (43,3%) no grupo que recebeu quimioterapia.

Em tempo maior de seguimento com mediana de 59,9 meses (amplitude 55,1 a 68,4) não se identificou modificação nos perfis de segurança dos tratamentos comparados ou novos aspectos relevantes relacionados à segurança.

Da mesma forma, o estudo de longo termo de KEYNOTE-042(24) seguiu o padrão do estudo de 12 meses, sendo que os eventos adversos relacionados ao tratamento foram de 82,0% no grupo pembrolizumabe e 92,0% no grupo quimioterapia. Para os eventos adversos grau 3, 4 e 5, a

frequência foi de 19,5% no grupo pembrolizumabe e 68,8% no grupo quimioterapia. As estimativas detalhadas estão presentes no quadro 10.

Quadro 10: Eventos adversos no uso de pembrolizumabe em monoterapia.

ID	ESTUDO/ N° protocolo	Intervenção	Comparador	Eventos adversos	Tempo de seguimento
Reck, 2016 (28)				EA relacionados ao tratamento: P: 73,4% Q: 90,0% Graus 3, 4 e 5: P: 26,6% Q: 53,3%	12 meses
Reck, 2019 (29)	KEYNOTE-024 NCT 02142738	Pembrolizumabe n=154	Regimes de quimioterapia baseados em platina à escolha do pesquisador N=151	EA relacionados ao tratamento: P: 76,6% Q: 90,0% Graus 3, 4 e 5: P: 31,2% Q: 53,3 %	25 meses
Reck, 2021 (17)				EA relacionados ao tratamento: P: 76,6% Q: 90,0% Graus 3, 4 e 5: P: 31,2% Q: 53,3 %	60 meses
Mok, 2019 (30)		Pembrolizumabe N=637	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=637	EA relacionados ao tratamento: P: 63% Q: 90% Graus 3, 4 e 5: P: 18% Q: 41%	12 meses
Wu, 2021 (24)	NCT 02220894	Pembrolizumabe N=128	Carboplatina + paclitaxel/ pemetrexed N=134	EA relacionados ao tratamento: P: 82,0% Q: 92,0% Graus 3, 4 e 5: P: 19,5% Q: 68,8%	24 meses

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Efeito em curto prazo

Em indivíduos sem doença extensiva

As medianas dos tempos de seguimento dos estudos KEYNOTE 189 e KEYNOTE 407 foram respectivamente de 10,5 meses (amplitude 0,2 a 20,4) e 7,8 meses (amplitude 0,1 a 19,1). Os desfechos de segurança foram avaliados na população que foi alocada para um grupo de tratamento e recebeu pelo menos uma dose dos medicamentos previstos.

Em indivíduos com a histologia não-escamosa (KEYNOTE 189) a proporção de ventos adversos por qualquer causa foi numericamente similar entre os dois grupos (99,8% no grupo pembrolizumabe e 99% no grupo placebo). Da mesma forma, observaram-se proporções semelhantes de ventos adversos por qualquer causa de grau 3 ou superior (67,2% vs. 65,8%, respectivamente). Os eventos adversos foram associados à morte em 6,7% dos participantes do grupo pembrolizumabe e em 5,9% dos do grupo placebo.

Em ambos os grupos os eventos adversos mais comuns foram náusea, anemia e fadiga. No grupo tratado com pembrolizumabe os eventos adversos de maior frequência (pelo menos 10%) foram diarreia e *rash* cutâneo. Os eventos adversos graves mais comuns no grupo pembrolizumabe foram neutropenia febril e lesão renal aguda. Pneumonite imunomediada ocorreu com mais frequência no grupo que recebeu pembrolizumabe.

Essas proporções de ventos adversos se mantiveram também no grupo de pacientes com a histologia escamosa (KEYNOTE 407), com porcentagens observadas de cerca de 98% de eventos adversos por qualquer causa e de 70% de eventos adversos graves em ambos os braços. As taxas de mortalidade em função de eventos adversos também se mantiveram em torno de 7% para ambos os braços. Em relação ao tipo de evento adverso, não houve diferença em relação ao descrito anteriormente (KEYNOTE 189).

Em indivíduos com doença extensiva

A mediana de tempo de seguimento do estudo KEYNOTE 604 foi de 21,6 meses (amplitude 16,1 a 30,6), momento em que 8,9% dos participantes permaneciam no grupo pembrolizumabe e 1,4% no grupo placebo.

Nesta população com doença extensiva em estágio 4 observaram-se eventos adversos de qualquer natureza em todos os participantes. Os eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorrem em 75% dos participantes em ambos os braços. A proporção de mortes por eventos adversos foi numericamente similar entre os braços (cerca de 6%).

Os eventos adversos mais comuns em ambos os grupos foram neutropenia, anemia e alopecia. Os eventos adversos graves mais comuns ($\geq 10\%$) foram neutropenia, anemia, trombocitopenia e leucopenia.

Os eventos adversos imunomediados ocorreram com mais frequência no grupo tratado com pembrolizumabe. Os mais frequentes foram hipotireoidismo, hipertireoidismo e pneumonite (de grau 3, não houve eventos imunomediados de grau 4 ou 5).

Efeito em longo prazo

Em indivíduos sem doença extensiva

As medianas dos tempos de acompanhamento foram de 23,1 meses (amplitude de 18,6 a 30,9) e depois de 64,6 meses (amplitude 60,1 e 72,4) para os participantes do estudo KEYNOTE 189 e de 56,9 meses (amplitude de 49,9 a 66,2) para os participantes do estudo KEYNOTE 407.

Em indivíduos com a histologia não-escamosa (KEYNOTE 189) manteve-se, em longo prazo, o cenário descrito para o estudo originário, marcadamente em relação às proporções de eventos adversos por qualquer causa, eventos adversos graves e aos tipos de eventos adversos. Houve mais duas mortes em cada braço. A diferença foi a observação de maior frequência de lesão renal aguda em indivíduos tratados com pembrolizumabe. (6,2% vs. 0,5%). Os eventos imunomediados observados se mantiveram mais frequentes no grupo tratado com pembrolizumabe (26,4% vs. 12,9%).

Manteve-se também o cenário inicialmente descrito em pacientes com a histologia escamosa (KEYNOTE 407) após mediana de acompanhamento de 56,9 meses. Não se registraram novas mortes. As estimativas detalhas estão no quadro 11.

Quadro 11: Eventos adversos no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

ID	ESTUDO/ N° protocolo	Intervenção	Comparador	Eventos adversos	Tempo de seguimento
Langer, 2016	KEYNOTE-021 NCT02039674	Pembrolizumabe + carboplatina e pemetrexede N=60	Pemetrexede e carboplatina N=63	EA relacionados ao tratamento: P: 93% Q: 90% Graus 3, 4 e 5: P: 39% Q: 26%	10 meses
Borghaei, 2019				EA relacionados ao tratamento: P: 93% Q: 92% Graus 3, 4 e 5: P: 41% Q: 27%	24 meses

Awad, 2021				EA relacionados ao tratamento: P: 93% Q: 94% Graus 3, 4 e 5: P: 39% Q: 31%	50 meses
Gandhi, 2018				EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% Q: 99,0% Graus 3, 4 e 5: P: 67,2% Q: 65,8%	10 meses
Gadrel, 2020	KEYNOTE-189 NCT02578680	pembrolizumabe + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina n=410	Placebo + pemetrexede / cisplatina ou carboplatina N=206	EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% Q: 99,0% Graus 3, 4 e 5: P: 71,9% Q: 66,8%	24 meses
Rodriguez-Abreu, 2021				EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% Q: 99,0% Graus 3, 4 e 5: P: 71,2% Q: 66,8%	30 meses
Paz-Ares, 2018	KEYNOTE-407 NCT02775435	pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel/ nab-paclitaxel n=278	placebo + carboplatina + paclitaxel/ nab-paclitaxel n=281	EA relacionados ao tratamento: P: 98,2% Q: 97,9% Graus 3, 4 e 5: P: 69,8% Q: 68,2%	8 meses
Paz-Ares, 2020				EA relacionados ao tratamento:	14 meses

				P: 98,6%	
				Q: 98,2%	
				Graus 3, 4 e 5:	
				P: 74,1%	
				Q: 69,6%	
Rudin, 2020	KEYNOTE-604 NCT03066778	Pembrolizumabe + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=228	Placebo + etoposídeo + carboplatina/cisplatina N=225	EA relacionados ao tratamento:	
				P: 100%	
				Q: 99,6%	
				21 meses	
				Graus 3, 4 e 5:	
				P: 76,7%	
				Q: 74,9%	

Cinco estudos contribuíram para a rede de incidência geral de eventos adversos em 24 meses, com o total de 1.740 pacientes. São eles, Borghaei, 2019(15) para o KEYNOTE-021, Reck, 2019(19) para o KEYNOTE-024, Gadgeel, 2020(29) para o KEYNOTE-189, Wu, 2021(25) para o KEYNOTE-042 e Rudin, 2020(28), pelo KEYNOTE-604. A rede formada está representada na Figura 10, e as comparações indiretas estão representadas em gráfico de floresta na Figura 11 e em *league table* na Tabela 5. Para incidência geral de eventos adversos, o pembrolizumabe em monoterapia apresentou um perfil de segurança mais favorável do que a quimioterapia (RR=0,87 [IC 95%: 0,81; 0,94]), e do que o pembrolizumabe+quimioterapia (RR=0,87 [IC 95%: 0,81; 0,93]). Entretanto, cabe destacar que os resultados e seus respectivos intervalos de confiança são muito próximos à linha de nulidade, o que agrega incerteza ao resultado. Caso aplicado à população, em curto prazo, tratamento com pembrolizumabe em monoterapia reduzirão o risco de eventos adversos gerais em 13% em média, com a probabilidade de variarem entre um mínimo de redução de 19% e um máximo de 7%. Não houve diferença relativa estatisticamente significativa entre os tratamentos com a associação e a quimioterapia em relação ao risco de eventos adversos em dois anos. A heterogeneidade foi baixa, porém com grande intervalo de confiança [0,0%; 84,7%], o que pode ser devido ao pequeno número de estudos e à rede aberta (sem loop).

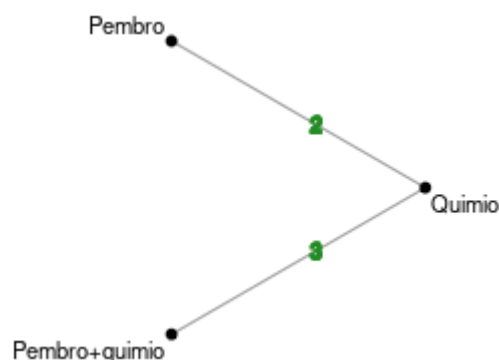


Figura 10: Rede de comparação indireta para incidência geral de eventos adversos em 24 meses.

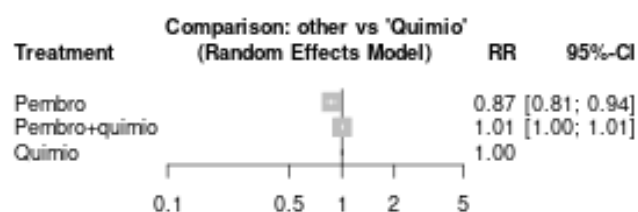


Figura 11: Comparação indireta para incidência geral de eventos adversos em 24 meses.

Tabela 5 *League table* da comparação indireta para incidência geral de eventos adversos em 24 meses, dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como risco relativo (Intervalo de confiança de 95%). Células preenchidas destacam os resultados estatisticamente significativos.

Pembrolizumabe		0,87 [0,81; 0,94]
0,87 [0,81; 0,93]	Pembrolizumabe+quimioterapia	1,01 [1,00; 1,01]
0,87 [0,81; 0,94]	1,01 [1,00; 1,01]	Quimioterapia

$\tau^2=0$; $\tau=0$; $I^2=0\%$ [0,0%; 84,7%]

Incidência de eventos adversos graves

Cinco estudos contribuíram para a rede de incidência de eventos adversos graves em 24 meses, com o total de 1.740 pacientes. São eles, Borghaei, 2019(15) para o KEYNOTE-021, Reck, 2019(19) para o KEYNOTE-024, Gadgeel, 2020(29) para o KEYNOTE-189, Wu, 2021(25) para o KEYNOTE-042 e Rudin, 2020(28), pelo KEYNOTE-604. A rede formada está representada na Figura 12, e as

comparações indiretas estão representadas em gráfico de floresta na Figura 13 e em *league table* na Tabela 7. Para incidência de eventos adversos graves, tratamentos com pembrolizumabe foram associados a um menor risco de incidência de eventos adversos graves do que a quimioterapia (RR=0,43 [IC 95%: 0,32; 0,59]), e do que o pembrolizumabe+quimioterapia (RR=0,39 [IC 95%: 0,27; 0,57]). A heterogeneidade observada foi importante e com grande intervalo de confiança (74% [27,3%; 90,7%]), provavelmente devido ao pequeno número de estudos, o que pode gerar inconsistência.

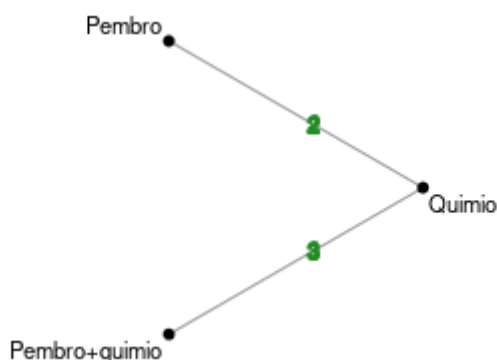


Figura 12: Rede de comparação indireta para incidência de eventos adversos graves em 24 meses.

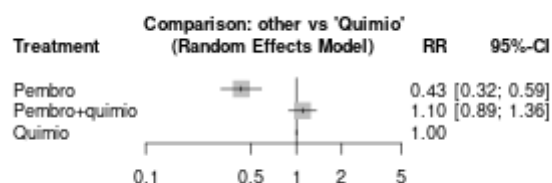


Figura 13: Comparação indireta para incidência de eventos adversos graves em 24 meses.

Tabela 6: *League table* da comparação indireta para incidência de eventos adversos graves em 24 meses, dada por efeitos randômicos. Os valores são descritos como risco relativo (Intervalo de confiança de 95%). Células preenchidas destacam os resultados estatisticamente significativos.

Pembrolizumabe		0,43 [0,32; 0,59]
0,39 [0,27; 0,57]	Pembrolizumabe+quimioterapia	1,10 [0,89; 1,36]
0,43 [0,32; 0,59]	1,10 [0,89; 1,36]	Quimioterapia

Tau²=0,0231; tau=0,1520; I²=74% [27,3%; 90,7%]

e. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral das evidências diretas para pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe+quimioterapia variou de BAIXA a ALTA, a depender do desfecho e da comparação e são representadas nos Quadros 9 a 10. A qualidade geral da evidência indireta é apresentada nos quadros 11 a 13.

Uso de pembrolizumabe em monoterapia

Quadro 12. Avaliação da Certeza da evidência do uso de pembrolizumabe em monoterapia.

Avaliação de certeza						Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			

Sobrevida global

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	<p>KEYNOTE-024 (somente TPS ≥ 50%)</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 meses: HR=0,60 (IC 95%: 0,41 - 0,89), P=0,005 25 meses: HR=0,63 (IC 95%: 0,47 a 0,86), p=0,002 60 meses: HR =0,62 (IC 95%: 0,48 - 0,81) 	<p>KEYNOTE-042:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 meses: TPS ≥ 50%: HR = 0,69 (IC 95%: 0,56 – 0,85), P=0,0003 TPS ≥ 20%: HR=0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,92), p=0,0020 TPS ≥ 1%: HR=0,81 (IC 95%: 0,71 - 0,93), p=0,0018 24 meses: HR=0,67 (IC 95%: 0,50 - 0,89) 	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--	---	---------------	---------

Sobrevida livre de progressão

Avaliação de certeza						Impacto		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	não grave	não grave	<p>KEYNOTE-024:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 meses: HR = 0,50 (IC 95%: 0,37 – 0,68; p<0,001) 60 meses: HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,65) 	<p>KEYNOTE-042:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 meses: <p>TPS ≥ 50%: HR=0,81 (IC 95%: 0,67 – 0,99), p=0,170</p> <p>TPS ≥ 20%: HR=0,94 (IC 95%: 0,80 – 1,11)</p> <p>TPS ≥ 1%: HR=1,07 (IC 95%: 0,94 – 1,21)</p> 24 meses: <p>TPS ≥ 50%: HR=0,84 (IC 95%: 0,58 – 1,21), p=0,170</p> <p>TPS ≥ 20%: HR=0,95 (IC 95%: 0,69 – 1,29)</p> <p>TPS ≥ 1%: HR=1,00 (IC 95%: 0,76 – 1,31)</p> 	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Taxa de resposta objetiva									
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	<p>KEYNOTE-024:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 meses: <p>Pembrolizumabe: 44,8% (IC 95% 36,8 a 53,0)</p> <p>Quimioterapia: 27,8% (IC 95% 20,8 a 35,7)</p> 60 meses: <p>Pembrolizumabe: 46,1% (IC 95%: 38,1 – 54,3)</p> <p>Quimioterapia: 31,1% (IC 95%: 23,8 – 39,2)</p> 	<p>KEYNOTE-042:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 meses: <p>TPS ≥ 50%: <p>P - 39%, IC 95% CI 34–45</p> <p>Q - 32%, IC 95% 27–38</p> </p> <p>TPS ≥ 20%: <p>P - 33%, IC 95%: 29–38</p> <p>Q - 29%, IC 95%: 25–34</p> </p> <p>TPS ≥ 1%: <p>P – 27%, IC 95%: 24–31</p> <p>Q - 27%, IC 95%: 23–30</p> </p> 24 meses: <p>TPS ≥ 50%: <p>P – 40,3%, IC 95%: 28,9 – 52,5</p> <p>Q – 24,3%, IC 95%: 15,1 – 35,7</p> </p> <p>TPS ≥ 20%: <p>P – 33,7%, IC 95%: 24,6 – 43,8</p> <p>Q – 24,3%, IC 95%: 16,4 – 33,7</p> </p> <p>TPS ≥ 1%: <p>P – 31,3%, IC 95%: 23,4 – 40,0</p> <p>Q – 24,6%, IC 95%: 17,6 – 32,8</p> </p> 	⊕⊕⊕○ Moderada	

Qualidade de vida

Avaliação de certeza						Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	<p>Aumento de 6,9 pontos (IC 95%: 3,3; 10,6) no escore de GHS/QoL do grupo pembrolizumabe</p> <p>Diminuição de 0,9 ponto (IC 95%: -4,8; 3,0) no grupo quimioterapia</p> <p>Diferença de mínimos quadrados entre os grupos foi de 7,8 pontos (IC 95%: 2,9;12,8)</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Eventos adversos

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	<p>KEYNOTE-024:</p> <ul style="list-style-type: none"> curto prazo: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 73,4% versus Q: 90,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 26,6% versus Q: 53,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> longo prazo: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 76,6% versus Q: 90,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 31,2% versus Q: 53,3 %</p>	<p>KEYNOTE-042:</p> <ul style="list-style-type: none"> curto prazo: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 63% versus Q: 90%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 18% versus Q: 41%</p> <ul style="list-style-type: none"> longo prazo: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 82,0% versus Q: 92,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 19,5% versus Q: 68,8%</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---	--	------------------	------------

Legenda: P = pembrolizumabe; Q: quimioterapia; IC: intervalo de confiança, TPS: escore de proporção tumoral.

a. No caso do estudo KEYNOTE-24, houve possível falha na randomização, devido ao desbalanço na proporção de fumantes e de pacientes com metástases cerebrais entre os grupos de comparação.

b. Na população com PD-L1>50%, a precisão das estimativas é adequada. Entretanto, ao estudar as subpopulações de PD-L1>20% e acima de 1%, as estimativas se tornam menos precisas, com os intervalos de confiança se aproximando da linha de nulidade: TPS ≥ 20%: HR=0,77 (IC 95%: 0,64 – 0,92); TPS ≥ 1%: HR=0,81 (IC 95%: 0,71 - 0,93).

c. KEYNOTE-024: efeito estatisticamente significativo a favor do pembrolizumabe. KEYNOTE-042: efeito não estatisticamente significativo, mesmo nos subgrupos.

d. Uma vez que o estudo foi open-label, o paciente e o médico podem influenciar na resposta autorreferida dos questionários de qualidade de vida, e de eventos adversos.

Uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia

Quadro 13. Avaliação da Certeza da evidência no uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia.

Avaliação de certeza						Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			

Sobrevida global

4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	<p>KEYNOTE-021</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 meses: HR=0,90 (IC 95%: 0,42 – 1,91), p=0,39 24 meses: HR=0,56 (IC 95%: 0,32 – 0,95), p=0,0151 50 meses: HR=0,71 (IC 95%: 0,45 – 1,12) <p>KEYNOTE-189:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 meses: TPS≥50%: HR=0,42 (IC 95%: 0,26 – 0,68) TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,34 – 0,90) Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,64), p<0,001 <ul style="list-style-type: none"> 24 meses: TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,39 – 0,88) TPS 1 – 49%: HR=0,62 (IC 95%: 0,42 – 0,92) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70) <ul style="list-style-type: none"> 30 meses: TPS≥50%: HR=0,59 (IC 95%: 0,40 – 0,86) TPS 1 – 49%: HR=0,66 (IC 95%: 0,46 – 0,96) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,46 – 0,69) 	<p>KEYNOTE-407:</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 meses: TPS≥50%: HR=0,64 (IC 95%: 0,37 – 1,10) TPS 1 – 49%: HR=0,57 (IC 95%: 0,36 – 0,90) Overall: HR=0,64 (IC 95%: 0,49 – 0,85), p<0,001 <ul style="list-style-type: none"> 14 meses: TPS≥50%:HR=0,79 (IC 95%: 0,52 – 1,21) TPS 1 – 49%:HR=0,59 (IC 95%: 0,42 – 0,84) TPS ≥1%:HR=0,67 (IC 95%: 0,51 – 0,87) Overall:HR=0,71 (IC 95%: 0,58 – 0,88) <p>KEYNOTE-604:</p> <p>HR=0,80 (IC 95%: 0,64 – 0,98), p=0,0164</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	---	---	--------------	---------

Sobrevida livre de progressão

Avaliação de certeza						Impacto		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>KEYNOTE-021:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 meses: HR=0,53 (IC 95%: 0,31 – 0,91), p=0,010 24 meses: HR=0,53 (IC 95%: 0,33 – 0,86), P=0,0049 50 meses: HR=0,54 (IC 95%: 0,35 – 0,83) <p>KEYNOTE-189:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 meses: TPS≥50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,25 – 0,52) TPS 1 – 49%: HR=0,55 (IC 95%: 0,37 – 0,81) TPS≥1%: HR=0,44 (IC 95%: 0,34 – 0,57) Overall: HR=0,52 (IC 95%: 0,43 – 0,64), p<0,001 24 meses: TPS≥50%: HR=0,36 (IC 95%: 0,26 – 0,51) TPS 1 – 49%: HR=0,51 (IC 95%: 0,36 – 0,73) Overall: HR=0,48 (IC 95%: 0,40 – 0,58) 30 meses: TPS≥50%: HR=0,35 (IC 95%: 0,25 – 0,49) TPS 1 – 49%: HR=0,53 (IC 95%: 0,38 – 0,74) Overall: HR=0,49 (IC 95%: 0,41 – 0,59) <p>KEYNOTE-407</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 meses: TPS≥50%: HR=0,37 (IC 95%: 0,24 – 0,58) TPS 1 – 49%: HR=0,56 (IC 95%: 0,39 – 0,80) TPS≥1%: HR=0,49 (IC 95%: 0,38 – 0,65) Overall: HR=0,56 (IC 95%: 0,45 – 0,70) 14 meses: TPS ≥1%: HR=0,50 (IC 95%: 0,39 – 0,63) Overall: HR=0,57 (IC 95%: 0,47 – 0,69) <p>KEYNOTE-604:</p> <p>TPS ≥1%: 0,68 (IC 95%: 0,49 – 0,94)</p> <p>Overall: HR=0,75 (IC 95%: 0,61 – 0,91), p=0,0023</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Taxa de resposta objetiva

Avaliação de certeza						Impacto			Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão					
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>KEYNOTE-189:</p> <ul style="list-style-type: none">10 meses: <p>P: 47,6% (IC 95%: 42,6 – 52,5)</p> <p>Q: 18,9% (IC 95%: 13,8 – 25,0), p<0,001</p> <ul style="list-style-type: none">24 meses: <p>Overall:</p> <p>P: 48,0% (IC 95%: 43,1 – 53,0)</p> <p>Q: 19,4% (IC 95%: 14,2 – 25,5)</p> <p>TPS≥50%:</p> <p>P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4)</p> <p>Q: 24,3% (IC 95%: 14,8 – 36,0)</p> <p>TPS 1-49%: P: 49,2 (IC 95%: 40,3 – 58,2)</p> <p>Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4)</p> <ul style="list-style-type: none">30 meses: <p>Overall:</p> <p>P: 48,3% (IC 95%: 43,4 – 53,2)</p> <p>Q: 19,9% (IC 95%: 14,7 – 26,0)</p> <p>TPS≥50%:</p> <p>P: 62,1 (IC 95%: 53,3 – 70,4)</p> <p>Q: 25,7% (IC 95%: 16,0 – 37,6)</p> <p>TPS 1-49%: P: 50,0 (IC 95%: 41,0 – 59,0)</p> <p>Q: 20,7 (IC 95%: 11,2 – 33,4)</p> <p>KEYNOTE-604</p> <ul style="list-style-type: none">21 meses: <p>P: 70,6% (IC 95%: 64,2 – 76,4)</p> <p>Q: 61,8% (IC 95%: 55,1 – 68,2)</p>	<p>KEYNOTE-021:</p> <ul style="list-style-type: none">10 meses: Diferença: 26% (IC 95%: 9-42), P=0,001624 meses: Diferença: 26,4% (IC 95%: 8,9 – 42,4), P=0,001650 meses: Diferença: 24,9% (IC 95%: 7,3 – 41,1) <p>KEYNOTE-407:</p> <ul style="list-style-type: none">8 meses: <p>Overall: P: 57,9% (IC 95%: 51,9 – 63,8) Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4) TPS≥50%: P: 60,3% (IC 95%: 48,1 – 71,5) Q: 32,9% (IC 95%: 22,3 – 44,9) TPS 1-49%: P: 49,5% (IC 95%: 39,5 – 59,5) Q: 41,3% (IC 95%: 31,8 – 51,4)</p> <ul style="list-style-type: none">14 meses: <p>Overall: P: 62,6% (IC 95%: 56,6 – 68,3) Q: 38,4% (IC 95%: 32,7 – 44,4) TPS≥1%: P: 59,1% (IC 95%: 51,4 – 66,4) Q: 37,3% (IC 95%: 30,1 – 44,9)</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Qualidade de vida

Avaliação de certeza						Impacto	Certeza	Importância	
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
1	ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none">Na semana 12, houve manutenção do escores da linha de base para ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles (diferença média entre os mínimos quadrados 3,6 pontos (IC95% -0,1 a 7,2); p=0,053).Na semana 21, a diferença no escore GHS/QoL foi de 1,3 pontos (IC 95%: -1,2; 3,6) no grupo pembrolizumabe+quimioterapia e piora de -4,0 pontos (IC 95%: -7,7; -0,3) no grupo placebo+quimioterapia, com diferença de mínimos quadrados de 5,3 pontos em média entre os grupos (IC 95%: 1,1; 9,5) (p=0,014, estatisticamente significativa).	⊕⊕⊕○ Moderada	

Eventos adversos

4	ensaios clínicos randomizados	Grave ^b	não grave	não grave	não grave	<p>KEYNOTE-021:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 93% versus Q: 90%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 39% versus Q: 26%</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 93% versus Q: 92%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 41% versus Q: 27%</p> <ul style="list-style-type: none"> 50 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 93% versus Q: 94%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 39% versus Q: 31%</p> <p>KEYNOTE-189:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% versus Q: 99,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 67,2% versus Q: 65,8%</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% versus Q: 99,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 71,9% versus Q: 66,8%</p> <ul style="list-style-type: none"> 30 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 99,8% versus Q: 99,0%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 71,2% versus Q: 66,8%</p>	<p>KEYNOTE-407:</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 98,2% versus Q: 97,9%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 69,8% versus Q: 68,2%</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 meses: <p>EA relacionados ao tratamento: P: 98,6% versus Q: 98,2%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 74,1% versus Q: 69,6%</p> <p>KEYNOTE-604:</p> <p>EA relacionados ao tratamento: P: 100% versus Q: 99,6%</p> <p>Graus 3, 4 e 5: P: 76,7% versus Q: 74,9%</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---	--	------------------	------------

Legenda: P: grupo que usou pembrolizumabe associado à quimioterapia; Q: quimioterapia; IC: intervalo de confiança.

- a. Apesar de o estudo KEYNOTE-189 ser relatado como sendo duplo-cego, não há no estudo informações suficientes para julgar sobre a adequação do mascaramento, o que pode afetar o desfecho autorreferido de qualidade de vida.
- b. KEYNOTE-021 não teve mascaramento das intervenções e os estudos KEYNOTE-189, K-407 e K-604, apesar do relato de serem duplo-cegos, não reportaram informações para julgar sobre a adequação do processo.

Sobrevida global

No que se refere ao desfecho de sobrevida global em 24 meses, a certeza na evidência foi muito baixa para todas as comparações. O risco de viés nos estudos gerou algumas preocupações, além da evidência indireta, uma vez que somente a comparação pembro:químio guarda relação direta com a pergunta inicial. O domínio de incoerência indicou intransitividade na rede, isto é, falta de concordância entre as comparações direta e indireta. Os julgamentos estão disponíveis no Quadro 14.

Quadro 14. Avaliação da certeza da evidência do desfecho sobrevida global em 24 meses de acordo com o Cinema.

Comparação	No de estudos	Viés nos estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança	Razões para rebaixar
Evidência mista									
Pembro vs Químio	2	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés nos estudos; evidência indireta; incoerência
Pembro+químio vs Químio	3	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés nos estudos; evidência indireta; incoerência
Evidência indireta									
Pembro vs Pembro+Químio		Algumas preocupações	Algumas preocupações	Preocupações importantes	Sem preocupações	Algumas preocupações	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés nos estudos; evidência indireta; incoerência

Sobrevida livre de progressão

No que se refere ao desfecho de sobrevida livre de progressão em 24 meses, a certeza na evidência foi muito baixa para todas as comparações. O número de estudos mais uma vez não permite avaliação de viés de publicação, e o risco de viés dos estudos individuais traz algumas preocupações. Sobre a evidência indireta, esta é frágil uma vez que a comparação de pembrolizumabe versus quimioterapia conta com apenas um estudo. Sobre a heterogeneidade, a pequena quantidade de estudos pode gerar valores de predição não confiáveis (Quadro 15).

Quadro 15. Avaliação da certeza da evidência de sobrevida livre de progressão em 24 meses de acordo com o Cinema.

Comparação	No de estudos	Viés nos estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança	Razões para rebaixar
Evidência mista									
Pembro vs Químio	1	Sem preocupações	Algumas preocupações	Preocupações importantes	Sem preocupações	Preocupações importantes	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés de relato; evidência indireta; heterogeneidade
Pembro+químio vs Químio	3	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Preocupações importantes	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés de relato; evidência indireta; heterogeneidade
Evidência indireta									
Pembro vs Pembro+Químio		Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés nos estudos; evidência indireta; incoerência

Incidência de eventos adversos graves

No que se refere ao desfecho de incidência de eventos adversos graves em 24 meses, a certeza na evidência foi muito baixa para todas as comparações. O número de estudos mais uma vez não permite avaliação de viés de publicação, e o risco de viés dos estudos individuais traz algumas preocupações. Uma vez que a rede não é fechada e são poucos estudos, a evidência indireta traz algumas preocupações, e, na avaliação de imprecisão, os valores encontrados podem levar a conclusões diferentes na comparação de pembro+quimioterapia versus quimioterapia. Ademais, como são poucos estudos, os intervalos preditivos podem não ser confiáveis, trazendo preocupações sobre a heterogeneidade (Quadro 13).

Quadro 16. Avaliação da certeza da evidência de incidência de eventos adversos graves em 24 meses de acordo com o Cinema.

Comparação	No de estudos	Viés nos estudos	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança	Razões para rebaixar
Evidência mista									
Pembro vs Químio	2	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Preocupações importantes	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés de relato; evidência indireta; incoerência
Pembro+químio vs Químio	3	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Preocupações importantes	Sem preocupações	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés nos estudos; imprecisão; incoerência
Evidência indireta									
Pembro vs Pembro+Químio		Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Preocupações importantes	Preocupações importantes	Muito baixa	Viés nos estudos; imprecisão; incoerência

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que se refere à **sobrevida global**, ambos o pembrolizumabe em monoterapia e pembrolizumabe+quimioterapia foram mais eficazes do que a quimioterapia, com certeza da evidência muito baixa. No desfecho de **sobrevida livre de progressão**, o pembrolizumabe associado à quimioterapia foi mais eficaz do que quimioterapia tanto em 12 meses de seguimento, quanto em 24 meses, com baixa certeza da evidência. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos na **taxa de resposta objetiva**, com baixa certeza da evidência. A **qualidade de vida** parece ser superior no grupo pembrolizumabe ou pembrolizumabe+quimioterapia, em comparação com a quimioterapia isolada, com baixa certeza da evidência. Sobre a **incidência de eventos adversos**, o pembrolizumabe em monoterapia foi mais seguro que quimioterapia e ao pembrolizumabe+quimioterapia, o que foi confirmado na análise de **eventos adversos graves**, ambos os efeitos associados a baixa certeza.

No contexto do tratamento de pacientes com CPCNP avançado ou metastático, PD-L1 positivos, o incremento em sobrevida global e sobrevida livre de progressão associados aos tratamentos

com pembrolizumabe são estatisticamente significativos. Pela pequena expectativa de vida associada à doença, é possível concluir que esse incremento seja clinicamente significativo, e com perfil de segurança mais favorável do que a quimioterapia isolada. Ademais, houve aumento da qualidade de vida dos pacientes.

O presente parecer técnico-científico tem limitações. Uma delas foi a possibilidade de não ter recuperado toda a literatura disponível no tópico, seja pelo limite de língua, ou pela triagem e seleção por uma única revisora. Houve a tentativa de contornar essas limitações ao realizar busca manual por estudos primários nas revisões sistemáticas encontradas. O estudo de Rudin, 2020 (28) foi encontrado nessa fase. Ademais, cabe destacar que as redes construídas nos estudos de comparação indireta não formaram “loop”, isto é, não formam redes fechadas, o que pode reduzir a consistência dos resultados. De acordo com a pergunta de pesquisa estabelecida, todas as quimioterapias foram consideradas como um mesmo comparador, isto é, quimioterapia à base de platina. Entretanto, essa premissa não anula o fato de que os estudos incluídos usaram diversas combinações de quimioterapia, incluindo carboplatina, cisplatina, paclitaxel, nab-paclitaxel e etoposídeo. Da mesma forma, tanto comparadores que realizaram mascaramento com placebo+quimioterapia, quanto aqueles estudos abertos cujo comparador foi a quimioterapia apenas, foram reunidos, para a análise, sob o nodo “quimioterapia”. Essa diversidade no braço comparador, apesar de atender à pergunta PICO, pode introduzir heterogeneidade à rede. Dessa forma, aconselha-se cautela para interpretação dos resultados.

Duas revisões sistemáticas cujas perguntas de pesquisa se assemelhavam com a do presente relatório foram recuperadas na segunda busca por evidências, mas subsequentemente descartadas. A revisão de Guo, 2022 (30) examinou ensaios clínicos que compararam pembrolizumabe+quimioterapia versus quimioterapia à base de platina, entretanto, incluiu ECR de braço único, estudos observacionais sem braço de comparação, além de ECRs de fase 1 e 2. Concluiu-se que houve maior eficácia associada a tratamentos com pembrolizumabe+quimioterapia nos desfechos de taxa de sobrevida em um ano e sobrevida global (30). Por outro lado, não houve diferença entre os tratamentos nos desfechos de taxa de resposta completa e sobrevida livre de progressão (30). Comenta-se que pembrolizumabe+quimioterapia aumenta o risco de incidência de leucopenia grau 3 e 4, *rash* e reações infusionais, sem aumento de mortalidade (30).

A revisão de Udayakumar, 2022 (31) incluiu praticamente os mesmos estudos que o presente relatório, sendo que este relatório foi mais abrangente e incluiu mais estudos. A referida revisão também utilizou metanálise em rede, porém restringiu a população para os pacientes com expressão de PD-L1 superior a 50% (TPS). Dessa forma, a revisão identificou maior benefício de sobrevida livre de progressão com o uso de pembrolizumabe+quimioterapia, porém não houve benefício de sobrevida global para a população com PD-L1 > 50%, somente para pessoas com PD-L1 de 1-49% (31). A revisão encontrou melhora na taxa de resposta objetiva com o uso de pembrolizumabe+ quimioterapia (o que não foi encontrado no presente relatório) e maior taxa de eventos adversos (31). O estudo sugere que a seleção de pacientes para uso de pembrolizumabe leve em consideração a expressão de PD-L1, além de carga mutacional do tumor (31).

É possível concluir que a terapia com pembrolizumabe ou desse em associação à quimioterapia é mais eficaz e segura quando comparada à quimioterapia a base de platina para pacientes com CPCNP avançado ou metastático em primeira linha de tratamento cujos tumores expressam PD-L1. As estimativas de efeito derivadas da metanálise em rede foram associadas a baixa certeza, e todos os estudos foram financiados pela indústria produtora do medicamento.

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 120ª reunião ordinária, realizada no dia 29 de junho de 2023, deliberaram por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático por considerar as razões de custo-efetividade e impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

8. REFERÊNCIAS

1. Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda. Bula de medicamento KEYTRUDA – pembrolizumabe. 2022.
2. 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.
3. MSD. Bula KEYTRUDA pembrolizumabe solução injetável 100mg/4mL [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?substancia=25930&situacaoRegistro=V>
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. 2014. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf
5. 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. N Engl J Med. 2018 May;378(22):2078–92.
6. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):387–97.
7. Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csozi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of keynote-024: Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%. J Thorac Oncol [Internet]. 2017;12(11):S1793–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620148073&from=export>

8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
9. Rohatgi A. WebPlotDigitizer version 4.5 [Internet]. 2021. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug;366(366):l4898.
11. Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Synth Methods* [Internet]. 2019 Dec 1;10(4):569–81. Available from: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1373>
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
13. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2020 Apr 3;17(4):e1003082. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003082>
14. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497–508.
15. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2019 Jan;14(1):124–9.
16. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC-H, Powell SF, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2021 Jan;16(1):162–8.
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1823–33.
18. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz 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.

19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Mar;37(7):537–46.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Jul;39(21):2339–49.
21. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 May;38(14):1505–17.
22. Horinouchi H, Nogami N, Saka H, Nishio M, Tokito T, Takahashi T, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer Sci*. 2021 Aug;112(8):3255–65.
23. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Jul;32(7):881–95.
24. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol [Internet]*. 2019;30:ii38. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628120032&from=export>
25. Wu Y-L, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *Int J cancer*. 2021 May;148(9):2313–20.
26. 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. *N Engl J Med*. 2018 Nov;379(21):2040–51.
27. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2020 Oct;15(10):1657–69.
28. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csősz T, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020

May;38(21):2369–79.

29. Gadgeel SM, Rodriguez-Abreu D, Felip E, Esteban E, Speranza G, Reck M, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum vs placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy for metastatic nonsquamous NSCLC: Analysis of KEYNOTE-189 by STK11 and KEAP1 status. *Cancer Res* [Internet]. 2020;80(16 SUPPL). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633634755&from=export>
30. Guo WW, Zhang TW, Wang BL, Mao LQ, Li XB. Clinical Efficacy and Safety Analysis of PD-1/PD-L1 Inhibitor vs. Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9500319. Published 2022 Jun 25. doi:10.1155/2022/9500319
31. Udayakumar S, Parmar A, Leighl NB, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;173:103660. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103660
32. Retraction [retraction of: *Cancer Sci*. 2020 Dec;111(12):4480-4489]. *Cancer Sci*. 2021;112(8):3403. doi:10.1111/cas.15066
33. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. 2017 Mar 31;15(1):943–943.
34. Chaimani A, Cadwell D, Li T, Higgins J, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 63 (Updated February 2022). Cochrane; 2022.
35. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods*. 2012 Dec;3(4):312–24.
36. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015 Dec 31;15(1):58.
37. Veroniki AA, Mavridis D, Higgins JP, Salanti G. Characteristics of a loop of evidence that affect detection and estimation of inconsistency: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Dec 19;14(1):106.
38. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Apr 3;17(4):e1003082.
39. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATEGICOS EM SAUDE, DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. BRASIL; 2022.



Quadro de excluídos com razões e referências

Nº	ID	Texto completo disponível?	Motivo de exclusão
1	Addeo, 2019 ¹	Sim	Resumo de congresso
2	Addeo, 2019b ²	Sim	Revisão sistemática
3	Aguiar Junior, 2016 ³	Sim	Avaliação econômica
4	Almutairi, 2018 ⁴	Não	Resumo de congresso
5	Almutairi, 2019 ⁵	Sim	Revisão sistemática
6	Almutairi, 2019 ⁶	Não	Resumo de congresso
7	Ang, 2018 ⁷	Sim	Resumo de congresso
8	Awad, 2021 ⁸	Sim	Resumo de congresso
9	Aziz, 2020 ⁹	Sim	Avaliação econômica
10	Baas, 2016 ¹⁰	Não	Resumo de congresso
11	Bitton, 2020 ¹¹	Não	Resumo de congresso
12	Bodor, 2021 ¹²	Sim	Resumo de congresso
13	Borghaei, 2017 ¹³	Sim	Resumo de congresso
14	Borghaei, 2017 ¹⁴	Sim	Resumo de congresso
15	Borghaei, 2020 ¹⁵	Sim	Pooled analysis
16	Brahmer, 2015 ¹⁶	Não	Resumo de congresso
17	Brahmer, 2017 ¹⁷	Sim	Resumo de congresso
18	Brahmer, 2020 ¹⁸	Sim	Resumo de congresso
19	Cao, 2019 ¹⁹	Sim	Revisão sistemática
20	Casado, 2020 ²⁰	Sim	Resumo de congresso
21	Chen, 2019 ²¹	Sim	Revisão sistemática
22	Chen, 2021 ²²	Sim	Coorte retrospectiva n=206
23	Cheng, 2019 ²³	Sim	Resumo de congresso
24	Cheng, 2021 ²⁴	Sim	Resumo de congresso
25	Cherubini, 2018 ²⁵	Sim	Resumo de congresso
26	Cho, 2021 ²⁶	Sim	Resumo de congresso
27	Cortellini, 2021 ²⁷	Sim	Observacional Fora do escopo
28	Das, 2021 ²⁸	Sim	Resumo de congresso
29	De Castro, 2021 ²⁹	Sim	Resumo de congresso
30	Descourt, 2021 ³⁰	Não	Protocolo de ECR
31	Descourt, 2021 ³¹	Sim	Resumo de congresso
32	Ding, 2020 ³²	Sim	Avaliação econômica
33	Doherty, 2018 ³³	Sim	Resumo de congresso
34	Dudnik, 2020 ³⁴	Sim	Resumo de congresso
35	Dudnik, 2021 ³⁵	Sim	Coorte retrospectiva (RWE) n=256
36	Ellis, 2017 ³⁶	Sim	Revisão sistemática
37	Facchinetti, 2021 ³⁷	Sim	Revisão sistemática

Nº	ID	Texto completo disponível?	Motivo de exclusão
38	Fernando, 2018 ³⁸	Não	Resumo de congresso
39	Frederickson, 2019 ³⁹	Sim	Revisão sistemática
40	Frost, 2021 ⁴⁰	Sim	Coorte retrospectiva Sem grupo comparador
41	Fu, 2019 ⁴¹	Não	Texto em língua não acessível
42	Fukuda, 2021 ⁴²	Sim	Revisão sistemática
43	Fukuda, 2021 ⁴³	Sim	Revisão sistemática
44	Fukushiro, 2021 ⁴⁴	Sim	Texto em língua não acessível
45	Gadgeel, 2016 ⁴⁵	Não	Resumo de congresso
46	Gadgeel, 2019 ⁴⁶	Não	Resumo de congresso
47	Gadgeel, 2019 ⁴⁷	Sim	Resumo de congresso
48	Gadgeel, 2021 ⁴⁸	Sim	Resumo de congresso
49	Gadgeel, 2021 ⁴⁹	Não	Resumo de congresso
50	Gadi, 2018 ⁵⁰	Sim	Resumo de congresso
51	Garassino, 2019 ⁵¹	Não	Resumo de congresso
52	Garassino, 2019 ⁵²	Sim	Resumo de congresso
53	García-González, 2020 ⁵³	Sim	Revisão sistemática
54	Garon, 2016 ⁵⁴	Não	Resumo de congresso
55	Gentzler, 2018 ⁵⁵	Não	Resumo de congresso
56	Goto, 2021 ⁵⁶	Sim	Resumo de congresso
57	Gray, 2021 ⁵⁷	Sim	Resumo de congresso
58	Gristina, 2021 ⁵⁸	Sim	Revisão sistemática
59	Hall, 2016 ⁵⁹	Não	Resumo de congresso
60	Halmos, 2018 ⁶⁰	Sim	Resumo de congresso
61	Herbst, 2014 ⁶¹	Não	Resumo de congresso
62	Herbst, 2016 ⁶²	Sim	Resumo de congresso
63	Herbst, 2017 ⁶³	Sim	Resumo de congresso
64	Herbst, 2018 ⁶⁴	Sim	Resumo de congresso
65	Herbst, 2018 ⁶⁵	Sim	Resumo de congresso
66	Herbst, 2021 ⁶⁶	Sim	Resumo de congresso
67	Herbst, 2021 ^{67b}	Sim	Revisão sistemática
68	Hoffner, 2020 ⁶⁸	Sim	Revisão sistemática
69	Holtzman, 2021 ⁶⁹	Não	Resumo de congresso
70	Horinouchi, 2019 ⁷⁰	Sim	Resumo de congresso
71	Hsu, 2019 ⁷¹	Não	Resumo de congresso
72	Huang, 2017 ⁷²	Sim	Somente resumo de congresso
73	Huang, 2018 ⁷³	Sim	Revisão sistemática
74	Huang, 2018 ⁷⁴	Sim	Revisão sistemática
75	Huang, 2019 ⁷⁵	Sim	Avaliação econômica
76	Huang, 2019 ⁷⁶	Sim	Revisão sistemática

Nº	ID	Texto completo disponível?	Motivo de exclusão
77	lafolla, 2017 ⁷⁷	Sim	Revisão sistemática
78	Imai, 2020 ⁷⁸	Sim	Observacional Estudo sem grupo comparador
79	Isono, 2021 ⁷⁹	Sim	Coorte retrospectiva n=71
80	Jahan, 2019 ⁸⁰	Sim	Resumo de congresso
81	Jiang, 2018 ⁸¹	Sim	Revisão sistemática
82	Jiang, 2021 ⁸²	Sim	Revisão sistemática
83	Julian, 2022 ⁸³	Sim	Observacional anti-PD-1/PD-L1 CPIs as 2L monotherapy
84	Kanabar, 2021 ⁸⁴	Não	Resumo de congresso
85	Khan, 2018 ⁸⁵	Sim	Revisão sistemática
86	Kim, 2019 ⁸⁶	Sim	Revisão sistemática contempla a PICO, mas desatualizada
87	Kobayashi, 2021 ⁸⁷	Não	Resumo de congresso
88	Kogure, 2021 ⁸⁸	Sim	Protocolo de ECR
89	Landre, 2019 ⁸⁹	Sim	Resumo de congresso
90	Landre, 2020 ⁹⁰	Sim	Revisão sistemática
91	Langer, 2016 ⁹¹	Sim	Resumo de congresso
92	Langer, 2017 ⁹²	Não	Resumo de congresso
93	Lee, 2021 ⁹³	Não	Resumo de congresso
94	Li, 2019 ⁹⁴	Sim	Revisão sistemática
95	Li, 2020 ⁹⁵	Sim	Revisão sistemática
96	Li, 2021 ⁹⁶	Não	Resumo de congresso
97	Liang, 2020 ⁹⁷	Sim	Revisão sistemática
98	Liang, 2020 ⁹⁸	Sim	Revisão sistemática
99	Lipp, 2021 ⁹⁹	Não	Resumo de congresso
100	Lisberg, 2018 ¹⁰⁰	Sim	ECR Apenas 1 braço
101	Liu, 2018 ¹⁰¹	Sim	Revisão sistemática
102	Liu, 2019 ¹⁰²	Sim	Revisão sistemática
103	Liu, 2019 ¹⁰³	Sim	Revisão sistemática
104	Liu, 2020 ¹⁰⁴	Sim	Revisão sistemática
105	Liu, 2021 ¹⁰⁵	Sim	Resumo de congresso
106	Lubinga, 2020 ¹⁰⁶	Sim	Avaliação econômica
107	Majem, 2021 ¹⁰⁷	Sim	Revisão sistemática
108	Mansfield, 2019 ¹⁰⁸	Sim	Resumo de congresso
109	Mansfield, 2021 ¹⁰⁹	Sim	Pooled analysis
110	Matsumoto, 2021 ¹¹⁰	Sim	Resumo de congresso
111	Matsumoto, 2022 ¹¹¹	Sim	Coorte retrospectiva

Nº	ID	Texto completo disponível?	Motivo de exclusão
			n=96
112	Mencoboni, 2021 ¹¹²	Sim	Revisão sistemática
113	Mok, 2015 ¹¹³	Não	Resumo de congresso
114	Mok, 2015 ¹¹⁴	Não	Resumo de congresso
115	Mok, 2015 ¹¹⁵	Não	Resumo de congresso
116	Mok, 2016 ¹¹⁶	Sim	Resumo de congresso
117	Mok, 2019 ¹¹⁷	Sim	Resumo de congresso
118	Morriconi, 2018 ¹¹⁸	Não	Resumo de congresso
119	Nagrial, 2021 ¹¹⁹	Não	Resumo de congresso
120	NCT01905657 ¹²⁰	Não	Protocolo de ECR já incluído (Herbst, 2016)
121	NCT02142738 ¹²¹	Não	Protocolo de ECR já incluído (Reck, 2016)
122	NCT02220894 ¹²²	Não	Protocolo de ECR já incluído
123	NCT03793179 ¹²³	Não	Protocolo de ECR
124	NCT04267848 ¹²⁴	Não	Protocolo de ECR
125	Nosaki, 2019 ¹²⁵	Sim	Pooled analysis
126	O'Brien, 2016 ¹²⁶	Não	Resumo de congresso
127	Oliveira, 2018 ¹²⁷	Não	Resumo de congresso
128	Papadimitrakopoulou, 2015 ¹²⁸	Não	Resumo de congresso
129	Papadimitrakopoulou, 2017 ¹²⁹	Não	Resumo de congresso
130	Paz-Ares, 2017 ¹³⁰	Sim	Resumo de congresso
131	Paz-Ares, 2019 ¹³¹	Sim	Resumo de congresso
132	Peng, 2021 ¹³²	Sim	Revisão sistemática
133	Powell, 2021 ¹³³	Sim	Pooled analysis
134	Ramalingam, 2021 ¹³⁴	Sim	Resumo de congresso
135	Ramos-Esquivel, 2017 ¹³⁵	Sim	Revisão sistemática
136	Reck, 2016 ¹³⁶	Sim	Resumo de congresso
137	Reck, 2018 ¹³⁷	Não	Resumo de congresso
138	Reck, 2019 ¹³⁸	Sim	Resumo de congresso
139	Riaz, 2018 ¹³⁹	Sim	Comentário
140	Rizwan, 2021 ¹⁴⁰	Não	Resumo de congresso
141	Robinson, 2021 ¹⁴¹	Sim	Resumo de congresso
142	Rossi, 2019 ¹⁴²	Sim	Revisão sistemática
143	San Tan, 2019 ¹⁴³	Sim	Resumo de congresso
144	Sasaki, 2020 ¹⁴⁴	Não	Texto em língua não acessível
145	Sasse, 2019 ¹⁴⁵	Não	Resumo de congresso
146	Satouchi, 2017 ¹⁴⁶	Sim	Resumo de congresso
147	Sehgal, 2020 ¹⁴⁷	Não	Resumo de congresso
148	Sehgal, 2021 ¹⁴⁸	Sim	Coorte retrospectiva

Nº	ID	Texto completo disponível?	Motivo de exclusão
			n=92
149	Shen, 2018 ¹⁴⁹	Sim	Revisão sistemática
150	Sheng, 2018 ¹⁵⁰	Sim	Revisão sistemática
151	Shi, 2021 ¹⁵¹	Sim	Revisão sistemática
152	Skoulidis, 2017 ¹⁵²	Sim	Resumo de congresso
153	Song, 2018 ¹⁵³	Sim	Resumo de congresso
154	Su, 2017 ¹⁵⁴	Sim	Revisão sistemática
155	Sugisaka, 2019 ¹⁵⁵	Sim	Resumo de congresso
156	Sun, 2020 ¹⁵⁶	Não	Resumo de congresso
157	Takumida, 2020 ¹⁵⁷	Sim	Resumo de congresso
158	Takumida, 2021 ¹⁵⁸	Não	Resumo de congresso
159	Takumida, 2022 ¹⁵⁹	Sim	Coorte retrospectiva n=126
160	Tamyia, 2019 ¹⁶⁰	Sim	Resumo de congresso
161	Tan, 2017 ¹⁶¹	Não	Resumo de congresso
162	Tan, 2018 ¹⁶²	Sim	Revisão sistemática
163	Tartarone, 2019 ¹⁶³	Sim	Revisão sistemática
164	Tassinari, 2018 ¹⁶⁴	Sim	Resumo de congresso
165	Thein, 2019 ¹⁶⁵	Sim	Resumo de congresso
166	Tian, 2021 ¹⁶⁶	Sim	Revisão sistemática
167	Tolu, 2019 ¹⁶⁷	Não	Resumo de congresso
168	Vita, 2019 ¹⁶⁸	Não	Resumo de congresso
169	Wagner, 2020 ¹⁶⁹	Sim	Revisão sistemática
170	Wang, 2016 ¹⁷⁰	Sim	Revisão sistemática
171	Wang, 2018 ¹⁷¹	Sim	Revisão sistemática
172	Wang, 2019 ¹⁷²	Sim	Revisão sistemática
173	Wang, 2021 ¹⁷³	Sim	Revisão sistemática
174	Wang, 2022 ¹⁷⁴	Sim	Revisão sistemática
175	Wu, 2017 ¹⁷⁵	Não	Somente resumo de congresso
176	Wu, 2019 ¹⁷⁶	Sim	Resumo de congresso
177	Wu, 2020 ¹⁷⁷	Sim	Resumo de congresso
178	Xu, 2019 ¹⁷⁸	Sim	Revisão sistemática
179	Yang, 2019 ¹⁷⁹	Sim	Resumo de congresso
180	Yang, 2020 ¹⁸⁰	Sim	Revisão sistemática
181	You, 2018 ¹⁸¹	Sim	Revisão sistemática
182	Yu, 2019 ¹⁸²	Sim	Revisão sistemática
183	Zeng, 2019 ¹⁸³	Sim	Revisão sistemática
184	Zhang, 2021 ¹⁸⁴	Não	Resumo de congresso
185	Zhao, 2018 ¹⁸⁵	Sim	Revisão sistemática
186	Zhao, 2021 ¹⁸⁶	Sim	Revisão sistemática

Nº	ID	Texto completo disponível?	Motivo de exclusão
187	Zhou, 2019 ¹⁸⁷	Sim	Revisão sistemática
188	Zhou, 2020 ¹⁸⁸	Sim	Resumo de congresso
189	Zhuansun, 2017 ¹⁸⁹	Sim	Revisão sistemática
190	Herbst, 2016 ¹⁹⁰	Sim	Comparador errado
191	Herbst, 2021 ¹⁹¹	Sim	Comparador errado
192	NCT02864394 ¹⁹²	Sim	Comparador errado
193	Guo, 2022 ¹⁹³	Sim	RS incluiu estudos sem comparador
194	Udayakumar, 2022 ¹⁹⁴	Sim	O PTC está mais atualizado

9. Lista de estudos excluídos

1. Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M. Chemotherapy with immune-checkpoint inhibitors in first-line treatment metastatic NSCLC patients: Systematic review and literature based meta-analysis. Ann Oncol [Internet]. 2019;30:ii57. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628118875&from=export>
2. Addeo A, Banna GL, Metro G, DI Maio M. Chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors for the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and literature-based meta-analysis. Front Oncol [Internet]. 2019;9(MAR). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627958131&from=export>
3. Aguiar Junior PN, De Mello R, Tadokoro H, Babiker HM, Lopes G. Cost effectiveness and estimate of economical impact of immune checkpoint inhibitors for NSCLC relative to PD-L1 expression. Ann Oncol [Internet]. 2016;27. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613912131&from=export>
4. Almutairi A, Alsaid N, Martin J, Babiker HM, McBride A, Abraham I. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: Bayesian network meta-analysis. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625970683&from=export>
5. Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, Babiker HM, Garland LL, McBride A, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Oct;142:16–25.
6. Almutairi A, McBride A, Garland LL, Abraham I. PD-1 versus PD-L1 inhibitors for previously

- treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Bayesian network meta-analysis (NMA). J Clin Oncol [Internet]. 2019;37. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629362413&from=export>
7. Ang KF, Villafuerte RJ, Regala E. Pembrolizumab + Chemo vs Chemo Alone as First Line Treatment in PD-L1 Positive Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. J Thorac Oncol [Internet]. 2018;13(12):S1070–1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001367730&from=export>
 8. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Chih-Hsin Yang J, Powell SF, et al. OP01.02 KEYNOTE-021 Cohort G Long-Term Follow-up: First-Line (1L) Pemetrexed and Carboplatin (PC) with or without Pembrolizumab for Advanced Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol [Internet]. 2021;16(1):S8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010627895&from=export>
 9. Aziz MIA, Tan LE, Tan WHG, Toh CK, Loke LPY, Pearce F, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for previously untreated advanced non-small cell lung cancer. J Med Econ. 2020 Sep;23(9):952–60.
 10. Baas P, Garon EB, Herbst RS, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC. J Clin Oncol [Internet]. 2016;34. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611751814&from=export>
 11. Bitton RJ, Jacob N, Carrera JM, Perez EC. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer patients: A network metaanalysis and a systematic review. J Clin Oncol [Internet]. 2020;38(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636644916&from=export>
 12. Bodor J, Bauman J, Handorf E, Zawislak C, Ross E, Clapper M, et al. OA05.04 Real-World Progression-Free Survival in Oncogenic Driver-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Single-Agent Immunotherapy. J Thorac Oncol [Internet]. 2021;16(1):S6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010627982&from=export>
 13. Borghaei H, Langer C, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou V, Patnaik A, Powell S, et al. Pemetrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous nsclc: Keynote-021 cohort g update. J Thorac Oncol [Internet].

- 2017;12(11):S1791. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620147794&from=export>
14. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28:v636–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619624630&from=export>
 15. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020 Nov;126(22):4867–77.
 16. Brahmer JR, Kim ES, Zhang J, Smith MM, Rangwala RA, O'Brien MER. KEYNOTE-024: Phase III trial of pembrolizumab (MK-3475) vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that expresses programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72014882&from=export>
 17. Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csomos T, Fülöp A, et al. Updated analysis of keynote-024: Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(11):S1793–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620148073&from=export>
 18. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31:S1181–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007889508&from=export>
 19. Cao R, Ma JT, Zhang SL, Sun L, Liu Y, Zhang XY, et al. Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2019 Sep;8(11):5033–46.
 20. Briceño Casado MDP, Gil-Sierra MD, Fenix-Caballero S, Dominguez-Cantero M, Alegre-Del Rey EJ. Indirect comparison between pembrolizumab monotherapy and pembrolizumab chemotherapy regimens in squamous lung cancer. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 2020;27(SUPPL 1):A82–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633107459&from=export>

=export

21. Chen R, Hou X, Yang L, Zhao D. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Thorac cancer*. 2019 Apr;10(4):607–23.
22. Chen Y, Wang Y, Yang Z, Hu M, Zhang Y, Qian F, et al. Pembrolizumab Alone or Combined With Chemotherapy in Advanced NSCLC With PD-L1 $\geq 50\%$: Results of a Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021;11:691519.
23. Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu C, Zhou J, et al. Keynote-407 China Extension study: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic squamous NSCLC. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30:ix201–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630553403&from=export>
24. Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu C, Zhou J, et al. P17.01 KEYNOTE-407 China Extension Final Analysis: Pembrolizumab Plus Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(10):S1018–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015169242&from=export>
25. Cherubini C, Papi M, Gianni L, Gianni C, Nicoletti SVL, Fantini M, et al. Role of immunotherapy (I) for advanced, pre-treated, non-squamous NSCLC (APNS-NSCLC): Preliminary data of a pooled analysis with network meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29:viii534–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628557856&from=export>
26. Cho BC, Wu Y, Lopes G, Kudaba I, Kowalski DM, Turna HZ, et al. FP13.04 KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(3):S225–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011420706&from=export>
27. Cortellini A, Di Maio M, Nigro O, Leonetti A, Cortinovis DL, Aerts JG, et al. Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab versus cytotoxic chemotherapy. *J Immunother cancer*. 2021 Apr;9(4).
28. Das P, Zhao S, Wei L, Miah A, Li M, Lopez G, et al. P09.13 Bone Metastases and Overall Survival in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Pembrolizumab. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(3):S293. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011420600&from=export>
29. De Castro G, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. KEYNOTE-042 5-year

survival update: Pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated, PD-l1-positive, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Immunother Cancer [Internet]. 2021;9(SUPPL 2):A390. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636985914&from=export>

30. Descourt R, Chouaid C, Pérol M, Besse B, Greillier L, Bylicki O, et al. First-line pembrolizumab with or without platinum doublet chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients with PD-L1 expression ≥ 50 . Future Oncol. 2021 Aug;17(23):3007–16.
31. Descourt R. P14.02 Phase III Trial of Pembrolizumab-Chemotherapy Versus Pembrolizumab in First-Line of Advanced NSCLC with PD-L1 $\geq 50\%$: PERSEE. J Thorac Oncol [Internet]. 2021;16(10):S1011. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015170245&from=export>
32. Ding H, Xin W, Tong Y, Sun J, Xu G, Ye Z, et al. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. PLoS One. 2020;15(9):e0238536.
33. Doherty M, Delos Santos S, Putri Rahmadian A, Chan K. First-Line Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in PD-L1 positive NSCLC: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Thorac Oncol [Internet]. 2018;13(10):S465–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001207320&from=export>
34. Dudnik E, Moskovitz M, Rottenberg Y, Lobachov A, Mandelboim R, Shochat T, et al. Pembrolizumab as a monotherapy (P) or in combination with platinum-based chemotherapy (PCT) in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) with PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$: A real-world data (Israeli Lung Cancer Group). Ann Oncol [Internet]. 2020;31:S854. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007890863&from=export>
35. Dudnik E, Moskovitz M, Rottenberg Y, Lobachov A, Mandelboim R, Shochat T, et al. Pembrolizumab as a monotherapy or in combination with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$: real-world data. Oncoimmunology. 2021 Jan;10(1):1865653.
36. Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Clin Lung Cancer. 2017 Sep;18(5):444-459.e1.
37. Facchinetti F, Di Maio M, Perrone F, Tiseo M. First-line immunotherapy in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a systematic review and meta-analysis. Transl lung cancer Res. 2021 Jun;10(6):2917–36.
38. Fernando HC, Yang J, Ferraro GL, Keller SM. Randomized, double-blind phase 3 study

- evaluating neoadjuvant platinum-based chemotherapy with perioperative pembrolizumab or placebo in resectable stage IIB or IIIA NSCLC: KEYNOTE-671. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625977388&from=export>
39. Frederickson AM, Arndorfer S, Zhang I, Lorenzi M, Insinga R, Arunachalam A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2019 Apr;11(5):407–28.
 40. Frost N, Kollmeier J, Misch D, Vollbrecht C, Grah C, Matthes B, et al. Pembrolizumab as First-Line Palliative Therapy in PD-L1 Overexpressing ($\geq 50\%$) NSCLC: Real-world Results with Special Focus on PS ≥ 2 , Brain Metastases, and Steroids. *Clin Lung Cancer*. 2021 Sep;22(5):411–22.
 41. Fu P, Wang C, Li X, Zheng Z, Wu J. The Overall Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Antibody and Docetaxel in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Anti-Tumor Pharm* [Internet]. 2019;9(1):155–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627748077&from=export>
 42. Fukuda N, Horita N, Namkoong H, Kaneko A, Somekawa K, Tagami Y, et al. Best regimens for treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%: A network meta-analysis. *Thorac cancer*. 2022 Jan;13(1):84–94.
 43. Fukuda N, Horita N, Katakura S, Namkoong H, Kaneko A, Somekawa K, et al. The best regimens for chemo-naïve incurable non-squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1, tumor proportion score 1-49%: a network meta-analysis. *Transl lung cancer Res*. 2021 Aug;10(8):3550–66.
 44. Fukushiro Y, Takayama Y, Kakumoto S, Sumii M, Mishima S, Masuda K, et al. The effect of pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy on the progression-free survival of non-small-cell lung cancer with a high PD-L1 expression and large baseline tumor size. *Japanese J Lung Cancer* [Internet]. 2021;61(4):289–96. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014523721&from=export>
 45. Gadgeel SM, Stevenson J, Langer CJ, Gandhi L, Borghaei H, Patnaik A, et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611751842&from=export>
 46. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Hochmair MJ, et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with

pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. J Clin Oncol [Internet]. 2019;37. Available from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629301734&from=export>

47. Gadgeel S, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Hochmair MJ, et al. O.03 KEYNOTE-189: OS Update and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) with Pembrolizumab + Chemotherapy for Metastatic Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol [Internet]. 2019;14(11):S1153. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003647865&from=export>
48. Gadgeel S, Dziubek K, Nagasaka M, Braun T, Hassan K, Cheng H, et al. OA09.03 Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Recurrent EGFR/ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol [Internet]. 2021;16(10):S863. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015169540&from=export>
49. Gadgeel S, Grey J, Rizzo MT, Peterson P, Kim J, Rodríguez-Abreu D. Pemetrexed and platinum plus pembrolizumab in patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer by tumor burden at baseline: A post-hoc efficacy analysis of KEYNOTE-189. Cancer Res [Internet]. 2021;81(13 SUPPL). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635904016&from=export>
50. Gadi HR, Gollala MK, Kethireddy K, Ganta MR, Kankanampati N. The promising role of pembrolizumab in the management of patients with PD-L1-positive non-small cell lung cancer: A systematic review. Value Heal [Internet]. 2018;21:S17. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623584035&from=export>
51. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, De Angelis F, et al. Outcomes among patients (pts) with metastatic nonsquamous NSCLC with liver metastases or brain metastases treated with pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed-platinum: Results from the KEYNOTE-189 study. Cancer Res [Internet]. 2019;79(13). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628859426&from=export>
52. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, De Angelis F, et al. PD2.02 Pembrolizumab plus Pemetrexed-Platinum for Patients with Metastatic Nonsquamous NSCLC and Liver or Brain Metastases: Results from KEYNOTE-189. J Thorac Oncol [Internet]. 2019;14(11):S1170–1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003647570&from=export>

53. García-González J, Ruiz-Bañobre J, Afonso-Afonso FJ, Amenedo-Gancedo M, Areses-Manrique MC, Campos-Balea B, et al. PD-(L)1 inhibitors in combination with chemotherapy as first-line treatment for non-small-cell lung cancer: A pairwise meta-analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(7):1–13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004661353&from=export>
54. Garon EB, Herbst RS, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han J, et al. Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611752210&from=export>
55. Gentzler RD, Langer CJ, Borghaei H, Gadgeel SM, Papadimitrakopoulou V, Patnaik A, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625968729&from=export>
56. Goto Y, Santorelli ML, Taniguchi K, Kamitani T, Irisawa M, Kanda K, et al. 1307P Real-world evaluation of first-line (1L) pembrolizumab (pembro) monotherapy for PD-L1–positive (TPS \geq 50%), advanced NSCLC in Japan. *Ann Oncol* [Internet]. 2021;32:S1008–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014622238&from=export>
57. Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, et al. FP13.02 Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(3):S224. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011421458&from=export>
58. Gristina V, Galvano A, Castellana L, Insalaco L, Cusenza S, Graceffa G, et al. Is there any room for PD-1 inhibitors in combination with platinum-based chemotherapy as frontline treatment of extensive-stage small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis with indirect comparisons among subgroups and landmark survival a. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2021;13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013236825&from=export>
59. Hall RD, Gadgeel SM, Garon EB, Bria E, Reck M, Vida J, et al. Phase 3 study of platinum-based chemotherapy with or without pembrolizumab for first-line metastatic, nonsquamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC): KEYNOTE-189. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611755017&from=export>
60. Halmos B, Luft A, Majem M, Hui R, Corre R, Gümüş M, et al. Choice of Taxane and Outcomes in the KEYNOTE-407 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Metastatic Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018;13(10):S391. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001207368&from=export>
61. Herbst RS, Gulpide A, Surmont V, Kim DW, Waqar SN, Herder J, et al. A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71526400&from=export>
62. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (Doce) for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: Updated outcomes of KEYNOTE-010. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613911697&from=export>
63. Herbst R, Garon E, Kim DW, Cho BC, Gadgeel S, Léna H, et al. Keynote-010: Durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(1):S254–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615339305&from=export>
64. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Chul Cho B, Pérez Gracia JL, Han JY, et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29:x40–1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628089772&from=export>
65. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Chul Cho B, Pérez Gracia JL, Han JY, et al. Long-term survival in patients (PTS) with advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 study overall and in pts who completed two years of pembrolizumab (Pembro). *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29:viii749. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628560592&from=export>
66. Herbst R, Garon E, Kim D, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. FP13.01 5-Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel in Previously Treated, PD-L1–Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(3):S223–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011420767&from=export>

m=export

67. 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;11:676732.
68. Hoffner B, Leighl NB, Davies M. Toxicity management with combination chemotherapy and programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitor therapy in advanced lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2020 Apr;85:101979.
69. Holtzman L, Moskovitz M, Urban D, Wollner M, Nechushtan H, Rainhorn D, et al. FP12.02 Pembrolizumab as a Monotherapy or in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in NSCLC: Correlation With Blood Biomarkers. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(10):S964. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015170171&from=m=export>
70. Horinouchi H, Nogami N, Saka H, Nishio M, Tokito T, Takahashi T, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy in Japanese patients (PTS) with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) enrolled in the phase III KEYNOTE-189 study. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30:ii56–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628120291&from=export>
71. Hsu JC, Chen YT, Lo J, Yang SC, Lee YC, Lin PC. Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for untreated and treated advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis and meta-regression analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2019;28:126. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629265745&from=export>
72. Huang M, Lou Y, Pellissier J, Burke T, Liu F, Velcheti V. Relative impact of disease management costs in the economics of pembrolizumab in previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(1):S426–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615339084&from=export>
73. Huang G, Sun X, Liu D, Zhang Y, Zhang B, Xiao G, et al. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2018;9(3):4239–48. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620164322&from=export>
74. Huang Q, Zhang H, Hai J, Socinski MA, Lim E, Chen H, et al. Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1

- immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Oncoimmunology*. 2018;7(12):e1396403.
75. Huang M, Lopes G de L, Insinga RP, Burke T, Ejzykowicz F, Zhang Y, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA. *Immunotherapy*. 2019 Dec;11(17):1463–78.
 76. Huang YF, Xie WJ, Fan HY, Du J. Comparative Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Cancer Patients: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2019;9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629580490&from=export>
 77. Iafora MAJ, Juergens RA. Update on Programmed Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibition in the Treatment of Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:67.
 78. Imai H, Wasamoto S, Yamaguchi O, Suzuki K, Sugiyama T, Uchino J, et al. Efficacy and safety of first-line pembrolizumab monotherapy in elderly patients (aged ≥ 75 years) with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Feb;146(2):457–66.
 79. Isono T, Kagiya N, Shibata S, Nakajima H, Matsui Y, Takano K, et al. A retrospective analysis of pembrolizumab plus chemotherapy versus pembrolizumab monotherapy for advanced or recurrent non-small cell lung cancer. *Thorac cancer*. 2021 May;12(9):1387–97.
 80. Jahan N, Swarup S, Sultan A, Naing T, Mogollon-Duffo F, Ball S, et al. EP1.01-10 Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(10):S917–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003407098&from=export>
 81. Jiang Q, Xie M, He M, Yan F, Zhang X, Yu S. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2018;9(7):7672–83. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620367779&from=export>
 82. Jiang P, Mao Z, Wang Q, Jia X, Geng L, Xu H, et al. An Indirect Comparison Between Nivolumab + Ipilimumab + Two Cycles of Chemotherapy vs. Pembrolizumab + Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 11, *Frontiers in oncology*. 2021. p. 698199.
 83. Julian C, Machado RJM, Girish S, Chanu P, Heinzmann D, Harbron C, et al. Real-world data prognostic model of overall survival in patients with advanced NSCLC receiving anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors as second-line monotherapy. *Cancer reports*

(Hoboken, NJ). 2022 Jan;e1578.

84. Kanabar SS, Tiwari A, Soran V, Balendran P, Turner AM. The impact of pd1 and pdl1 immunotherapy on NSCLC outcomes beyond overall survival: A Systematic review. *Thorax* [Internet]. 2021;76(SUPPL 1):A95. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634543230&from=export>
85. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(33):e11936.
86. Kim R, Keam B, Hahn S, Ock CY, Kim M, Kim TM, et al. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. 2019 Sep;20(5):331-338.e4.
87. Kobayashi M, Mizugaki H, Ikezawa Y, Morita R, Tateishi K, Yokoo K, et al. P16.05 Real World Data of First-Line Treatment With Pembrolizumab for Highly PD-L1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(10):S1017. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015169414&from=export>
88. Kogure Y, Hashimoto H, Oki M. A Randomized Phase III Study of Pembrolizumab Versus Pembrolizumab-Carboplatin-Pemetrexed for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small-cell Lung Cancer with PD-L1 50% or more (LAPLACE-50): Study Protocol. *Clin Lung Cancer*. 2021 Nov;22(6):e921–4.
89. Landre T, Des Guetz G, Vergnenegre A, Chouaid C. Clinical benefit of anti PD-1/PD-L1 plus chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30:ii60. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628119270&from=export>
90. Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Taleb C, Vergnenègre A, Chouaïd C. First-line PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy vs chemotherapy alone for negative or <1% PD-L1-expressing metastatic non-small-cell lung cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Feb;146(2):441–8.
91. Langer C, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell S, et al. PR Randomized, phase 2 study of carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613911991&from=export>
92. Langer C, Gadgeel S, Borghaei H, Papadimitrakopoulou V, Patnaik A, Powell S, et al.

- Pembrolizumab + carboplatin and pemetrexed as 1st-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: Keynote-021 cohort g. J Thorac Oncol [Internet]. 2017;12(1):S391–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615339327&from=export>
93. Lee JM, Mok T, Garrido P, Kim ES, Arslan C, Tsuboi M, et al. Canakinumab or pembrolizumab as monotherapy or in combination as neoadjuvant therapy in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: CANOPY-N trial. Cancer Res [Internet]. 2021;81(13 SUPPL). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635904572&from=export>
 94. Li S, Zhang S, Liu J, Yang C, Zhang L, Cheng Y. The effect of PD-L1/PD-1 immunotherapy in the treatment of squamous non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Thorac Dis [Internet]. 2019;11(11):4453–63. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630375826&from=export>
 95. Li X, Yan S, Yang J, Wang Y, Lv C, Li S, et al. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Oncol [Internet]. 2020;10. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633980256&from=export>
 96. Li P, Gadgeel SM, Poisson L. The real-world evidence of first-line treatment of pembrolizumab in advanced NSCLC. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39(15 SUPPL). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635589193&from=export>
 97. Liang J, Li M, Sui Q, Hu Z, Bian Y, Huang Y, et al. Compare the efficacy and safety of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a Bayesian analysis. Transl lung cancer Res. 2020 Aug;9(4):1302–23.
 98. Liang H, Lin G, Wang W, Huang J, Yang Y, Lan Y, et al. Feasibility and safety of PD-1/L1 inhibitors for non-small cell lung cancer in front-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. Transl lung cancer Res. 2020 Apr;9(2):188–203.
 99. Lipp R, Eisen A, Brecht P, Schmitz S, Tamimi O. Comparison of progression free survival (PFS) of patients with lung cancer treated with immuno-oncology (IO) drugs under real-world-conditions in oncological practices with published data of related pivotal studies. Oncol Res Treat [Internet]. 2021;44(SUPPL 2):256. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636847892&from=export>

=export

100. Lisberg AE, Cummings AL, Goldman JW, Bornazyan K, Reese ND, Wang T, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFRmutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor (TKI) naïve patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625972091&from=export>
101. Liu J, Zhong Y, Peng S, Zhou X, Gan X. Efficacy and safety of PD1/PDL1 blockades versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018;11:8623–32. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625289821&from=export>
102. Liu Y, Zhou S, Du Y, Sun L, Jiang H, Zhang B, et al. Efficacy and safety of programmed death 1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019;11:4619–30. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002200299&from=export>
103. Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2019 Jul;11(7):2899–912.
104. Liu J, Li C, Seery S, Yu J, Meng X. Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1746112.
105. Liu S V, Hu X, Li Y, Burke T, Piperdi B. Real-world time on treatment (rwToT) analysis for first-line pembrolizumab combination therapy in advanced nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(4):S756–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011485939&from=export>
106. Lubinga SJ, King SB, Betts KA, Rao S, Castriota F, Mahin M, et al. Trial-based costs of all-cause adverse events in first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: Findings from CheckMate-227. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31:S827–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007889205&from=export>
107. Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Mar;10(7).
108. Mansfield AS, Herbst RS, Castro G, Hui R, Peled N, Kim DW, et al. Outcomes with pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients (pts) with PD-L1–positive NSCLC with

- brain metastases: Pooled analysis of KEYNOTE-001, -010, -024, and -042. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30:v604–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004534262&from=export>
109. Mansfield AS, Herbst RS, de Castro GJ, Hui R, Peled N, Kim DW, et al. Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. *JTO Clin Res reports*. 2021 Aug;2(8):100205.
 110. Matsumoto H, Kobayashi N, Kano D, Somekawa K, Kaneko A, Izawa A, et al. Is combination chemotherapy with ICI and cytotoxic agents always better than monotherapy with ICI in patients with advanced NSCLC? *Respirology* [Internet]. 2021;26(SUPPL 3):308. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636652742&from=export>
 111. Matsumoto H, Kobayashi N, Somekawa K, Fukuda N, Kaneko A, Kamimaki C, et al. Pembrolizumab monotherapy versus pembrolizumab plus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A multicenter retrospective trial. *Thorac cancer*. 2022 Jan;13(2):228–35.
 112. Mencoboni M, Ceppi M, Bruzzone M, Taveggia P, Cavo A, Scordamaglia F, et al. Effectiveness and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non Small-Cell Lung Cancer in Real-World: Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar;13(6).
 113. Mok T, Wu YL, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, De Lima Lopes G. Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Randomized, open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *Ann Oncol* [Internet]. 2015;26:ix147. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72189775&from=export>
 114. Mok T, Wu YL, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, De Lima Lopes G. Phase 3 study of pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015;10(9):S554. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72233967&from=export>
 115. Mok T, Wu YL, Watson PA, Zhang J, Rangwala RA, Lopes G. Phase 3 KEYNOTE-042 trial of pembrolizumab (MK-3475) versus platinum doublet chemotherapy in treatment-naïve patients (pts) with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72014884&from=export>

116. Mok T, Wu YL, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, Kush D, et al. 195TiP: Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016;11(4):S142. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2000582162&from=export>
117. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30:ii38. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628120032&from=export>
118. Morriconi I, Cherubini C, Tamburini E, Papi M, Fantini M, Bianchi E, et al. Immunotherapy (I) for advanced, pre-treated, non-squamous NSCLC (APNS-NSCLC): Preliminary data of a pooled analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625971561&from=export>
119. Nagrial A, Ramalingam SS, De Castro Junior G, Garassino MC, Mazieres J, Sanborn R, et al. First-line (1L) maintenance therapy with niraparib (nira) + pembrolizumab (pembro) vs placebo + pembro in advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Phase 3 ZEAL-1L study. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2021;17(SUPPL 9):204–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636772212&from=export>
120. NCT01905657. Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01905657> [Internet]. 2013; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048155/full>
121. NCT02142738. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142738> [Internet]. 2014; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048158/full>
122. NCT02220894. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220894> [Internet]. 2014; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02047157/full>
123. NCT03793179. Firstline Pembrolizumab Alone or in Combination With Pemetrexed and

Carboplatin in Induction/Maintenance or Postprogression in Treating Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03793179> [Internet]. 2019; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01795707/full>

124. NCT04267848. Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267848> [Internet]. 2020; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02080393/full>
125. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro GJ, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. 2019 Sep;135:188–95.
126. O'Brien MER, Hasan B, Dafni U, Menis J, Peters S, De Waele M, et al. EORTC-ETOP randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab versus placebo for patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) after resection and standard adjuvant chemotherapy: PEARLS (NCT02504372). *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611756058&from=export>
127. Oliveira F, Lima JP. Number needed to treat (NNT) and cost of preventing an event (COPE) of PD-1/PD-L1 antibodies for previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in Brazil. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625968647&from=export>
128. Papadimitrakopoulou V, Patnaik A, Borghaei H, Stevenson J, Gandhi L, Gubens MA, et al. Pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus platinum doublet chemotherapy (PDC) as frontline therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 Cohorts A and C. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72014690&from=export>
129. Papadimitrakopoulou V, Gadgeel SM, Borghaei H, Gandhi L, Patnaik A, Powell SF, et al. First-line carboplatin and pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of KEYNOTE-021 cohort G. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617435532&from=export>
130. Paz-Ares L, Hasan B, Dafni U, Menis J, De Maio E, Oselin K, et al. A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant

- therapy (EORTC/ETOP 1416-PEARLS). Ann Oncol [Internet]. 2017;28:iii23. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619248827&from=export>
131. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. Ann Oncol [Internet]. 2019;30:v918–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004534784&from=export>
 132. Peng TR, Lin HH, Tsai FP, Wu TW. Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. Thorac cancer. 2021 Nov;12(21):2873–85.
 133. Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, Tafreshi A, Paz-Ares L, Kopp HG, et al. Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2021 Nov;16(11):1883–92.
 134. Ramalingam SS, de Castro G, Garassino MCC, Mazieres J, Sanborn RE, Smit EFF, et al. 1360TiP First-line (1L) maintenance therapy with niraparib (nira) + pembrolizumab (pembro) vs placebo + pembro in advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Phase III ZEAL-1L study. Ann Oncol [Internet]. 2021;32:S1030–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014621527&from=export>
 135. Ramos-Esquivel A, van der Laat A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. ESMO open. 2017;2(3):e000236.
 136. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$. Ann Oncol [Internet]. 2016;27:vi578. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004423717&from=export>
 137. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Vandormael K, et al. Treatment switching-adjusted overall survival (OS) in KEYNOTE-024: First-line pembrolizumab versus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol [Internet]. 2018;13(4):S112–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621998625&from=export>
 138. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. OA14.01

- KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol [Internet]. 2019;14(10):S243. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003407549&from=export>
139. Riaz R, Lande L, Zappetti D. Pembrolizumab plus chemotherapy in patients with previously untreated metastatic non-small cell lung cancer without EGFR or ALK mutations is superior to chemotherapy alone. Clin Pulm Med [Internet]. 2018;25(5):194–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624090229&from=export>
 140. Rizwan S, Alhamad K, Abel S, Rodriguez RR, Bakalov V, Khan T, et al. Comparison of survival outcomes with the use of combination chemoimmunotherapy versus immunotherapy alone in NSCLC with high PD-L1 expression. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39(15 SUPPL). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635589982&from=export>
 141. Robinson AG, Vicente D, Tafreshi A, Parra HS, Mazieres J, Cicin I, et al. 970 First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. J Thorac Oncol [Internet]. 2021;16(4):S748–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011486165&from=export>
 142. Rossi A, Noia V Di, Gkountakos A, D’Argento E, Sartori G, Vita E, et al. PD-L1 for selecting non-small-cell lung cancer patients for first-line immuno-chemotherapy combination: a systematic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2019 Jul;11(10):921–30.
 143. San Tan P, Aguiar Junior PN, Husnain M, Haaland B, Lopes G. P1.04-67 First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) – A Network Meta-Analysis by PD-L1. J Thorac Oncol [Internet]. 2019;14(10):S467. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003406309&from=export>
 144. Sasaki T, Tabata T, Nonomura R, Oshima Y, Mitomo H, Ishibashi N, et al. [Clinical Efficacy of Monotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2020 Oct;47(10):1443–7.
 145. Sasse AD, Ferreira FP, De Oliveira Scherr AJ, Cunha DP, Vasconcelos VCA, Ramalho SOB, et al. Immunotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. J Clin Oncol [Internet]. 2019;37. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629361386&from=export>

146. 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 >550%, treatment-naïve NSCLC. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28:ix73. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005058411&from=export>
147. Sehgal K, Gill RR, Bindal P, Koshy AG, McDonald DC, Rangachari D, et al. Comparison of outcomes with pembrolizumab monotherapy (P) versus combination with chemotherapy (P+C) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636605909&from=export>
148. Sehgal K, Bulumulle A, Brody H, Gill RR, Macherla S, Qilleri A, et al. Association of Extended Dosing Intervals or Delays in Pembrolizumab-based Regimens With Survival Outcomes in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2021 May;22(3):e379–89.
149. Shen K, Cui J, Wei Y, Chen X, Liu G, Gao X, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018;10(12):6636–52. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625808559&from=export>
150. Sheng Z, Zhu X, Sun Y, Zhang Y. The efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy and its comparison with EGFR-TKIs for advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 Aug;8(34):57826–35.
151. Shi Y, Chen W, Li C, Zhang Y, Bo M, Qi S, et al. Efficacy and safety of first-line treatments with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer: a meta-analysis and indirect comparison. *Ann Palliat Med*. 2021 Mar;10(3):2766–75.
152. Skoulidis F, Elamin Y, Papadimitrakopoulou V, Tong P, Wang J, Lewis J, et al. Impact of major co-mutations on the immune contexture and response of KRAS-mutant lung adenocarcinoma to immunotherapy. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(1):S361–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615339833&from=export>
153. Song J, Huang M, Kelkar SS, Zhou Z, Zhang Y. Systematic literature review of treatments for patients with untreated advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Value Heal* [Internet]. 2018;21:S15–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623583752&from=export>
154. Su Q, Sun Z, Zhang C, Hou Y, Cao B. PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option:

- Systems assessment. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(35):59677–89. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618253944&from=export>
155. Sugisaka J, Sugawara S, Toi Y, Ogasawara T, Aso M, Tsurumi K, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus pembrolizumab monotherapy for PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer in the real world. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30:ix112–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630551656&from=export>
156. Sun L, Davis C, Marmarelis ME, Jeffries S, Sulyok LF, Hwang WT, et al. Outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) with brain metastases treated with pembrolizumab-based therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636605870&from=export>
157. Takumida H, Horinouchi H, Masuda K, Shinno Y, Okuma Y, Yoshida T, et al. Benchmarking the efficacy and safety of pembrolizumab plus chemotherapy to pembrolizumab monotherapy: A consecutive analysis of NSCLC patients with high PD-L1 expression. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31:S855–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007890864&from=export>
158. Takumida H, Horinouchi H, Masuda K, Shinno Y, Okuma Y, Yoshida T, et al. Comparison of time to failure of pembrolizumab plus chemotherapy versus pembrolizumab monotherapy: A consecutive analysis of NSCLC patients with high PD-L1 expression. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15 SUPPL). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635590550&from=export>
159. Takumida H, Horinouchi H, Masuda K, Shinno Y, Okuma Y, Yoshida T, et al. Comparison of time to failure of pembrolizumab plus chemotherapy versus pembrolizumab monotherapy: a consecutive analysis of patients having NSCLC with high PD-L1 expression. *Cancer Immunol Immunother*. 2022 Mar;71(3):737–46.
160. Tamiya M, Tamiya A, Hosoya K, Taniguchi Y, Yokoyama T, Fukuda Y, et al. The efficacy and safety of pembrolizumab as a first-line therapy in PD-L1 50% positive advanced NSCLC (HOPE-001). *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30:v623–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630607346&from=export>
161. Tan P, Aguiar P, Haaland B, Lopes G. Indirect comparison between immune-checkpoint inhibitors for 2nd line non-small cell lung cancer-a network meta-analysis. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(11):S2150. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620148254&from=export>

=export

162. Tan PS, Aguiar PJ, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer - A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer*. 2018 Jan;115:84–8.
163. Tartarone A, Roviello G, Lerosé R, Roudi R, Aieta M, Zoppoli P. Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Future Oncol*. 2019 Jul;15(20):2423–33.
164. Tassinari D, Cherubini C, Pilati M, Papi M, Nicoletti SVL, Lazzari Agli LA, et al. Immunotherapy (I) for Advanced, Pre-Treated, Non-Squamous NSCLC (APNS-NSCLC). Preliminary Data of a Pooled Analysis. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018;13(10):S464. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001208826&from=export>
165. Thein K, Jahan N, Sultan A, Swarup S, Tun A, Yendala R, et al. P1.04-78 Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(10):S472–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003405787&from=export>
166. Tian Y, Huang A, Yang Y, Dang Q, Wen Q, Wang L, et al. Assessment of the Clinical Trials Safety Profile of PD-1/PD-L1 Inhibitors Among Patients With Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635197664&from=export>
167. Tolu S, Massa E, Balconi F, Camera S, Pretta A, Impera V, et al. Safety and efficacy of immunotherapy in elderly patients with NSCLC: Our experience. *Tumori* [Internet]. 2019;105(6):116. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633496731&from=export>
168. Vita E, D'Argento E, Di Noia V, Virtuoso A, Ferrara MG, Ribelli M, et al. Platinum-based chemotherapy (PCT) for advanced non-small-cell lung cancer (A-NSCLC) patients (pts) with pleural or pericardial metastases experiencing symptomatic mesothelial progression (DSP) during upfront pembrolizumab (PEMBRO): A single institution PT. *Tumori* [Internet]. 2019;105(6):112–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633496642&from=export>
169. Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncoimmunology*. 2020 Jun;9(1):1774314.

170. Wang C, Yu X, Wang W. A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(52):e5539.
171. Wang S, Hao J, Wang H, Fang Y, Tan L. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018;7(8). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621915507&from=export>
172. Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Wang T, et al. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2020 May;235(5):4913–27.
173. Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Apr;25(7):2866–84.
174. Wang L, Yang Y, Yu J, Zhang S, Li X, Wu X, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 in combination with chemotherapy or not as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Thorac cancer*. 2022 Feb;13(3):322–37.
175. Wu E, Liu F, Lou Y. Budget impact analysis of KEYTRUDA for non-small cell lung cancer: A U.S. payer perspective. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2017;23:S79. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624716764&from=export>
176. Wu Y, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhou Q, Li W, et al. MA11.02 KEYNOTE-042 China Study: First-Line Pembrolizumab vs Chemotherapy in Chinese Patients with Advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 1\%$. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(10):S290–1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003406328&from=export>
177. Wu YL, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhou Q, Li W, et al. Updated analysis from the KEYNOTE-042 China study: 1L pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) in Chinese patients (pts) with advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 1\%$. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31:S1394. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008604142&from=export>
178. Xu Y, Wan B, Chen X, Zhan P, Zhao Y, Zhang T, et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2019;8(4):413–28. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629395102&from=export>

179. Yang Y, Xie Z, Pang P, Wang N, Liang H, Zhao L. EP1.14-43 The Safety of First-line and Subsequent Monotherapy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in NSCLC: A Meta Analysis. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(10):S1048–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003406049&from=export>
180. Yang K, Li J, Bai C, Sun Z, Zhao L. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer Patients With Different Metastatic Sites: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2020;10. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L632409110&from=export>
181. You W, Liu M, Miao JD, Liao YQ, Song YB, Cai DK, et al. A Network Meta-analysis Comparing the Efficacy and Safety of Anti-PD-1 with Anti-PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer. *J Cancer*. 2018;9(7):1200–6.
182. Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, Chen Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient-Level Analysis. *JAMA Netw open*. 2019 Jul;2(7):e196879.
183. Zeng T, Qin Q, Bian Z, Li J. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 treatments in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Artif cells, nanomedicine, Biotechnol*. 2019 Dec;47(1):4194–201.
184. Zhang L, Qian Y, Li J, Cui C, Chen L, Qu S, et al. CE3 Systematic Review and Indirect Comparison of PD-(L)1 Inhibitors in Combination with Platinum-Based Doublet Chemotherapy (PT-DC) for the First-Line Treatment of Non-Squamous, Non-Small-Cell Lung Cancer (nsqNSCLC). *Value Heal* [Internet]. 2021;24:S2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2012831946&from=export>
185. Zhao Q, Xie R, Lin S, You X, Weng X. Anti-PD-1/PD-L1 Antibody Therapy for Pretreated Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Carcinomas and the Correlation between PD-L1 Expression and Treatment Effectiveness: An Update Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3820956.
186. Zhao Z, Gao Y, Xue Q, Gao S, He J. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Resectable Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Vol. 16, *Targeted oncology*. France; 2021. p. 425–34.
187. Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother cancer*. 2019 May;7(1):120.
188. Zhou C, Feng J, Ma S, Chen H, Ma Z, Huang C, et al. Randomized, open-label phase III study of pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) in patients (pts) with previously treated NSCLC with PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 1\%$: KEYNOTE-033. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31:S816. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007890002&from=export>
189. Zhuansun Y, Huang F, Du Y, Lin L, Chen R, Li J. Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017;9(3):655–65. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615123536&from=export>
 190. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2016 Apr;387(10027):1540–50.
 191. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2021 Oct;16(10):1718–32.
 192. NCT02864394. Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864394> [Internet]. 2016; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01592391/full>
 193. Guo W wei, Zhang T wei, Wang B liang, Mao L qun, Li X bo. Clinical Efficacy and Safety Analysis of PD-1/PD-L1 Inhibitor vs. Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rokaya D, editor. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022; 2022: 9500319. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/9500319>
 194. Udayakumar S, Parmar A, Leighl NB, Everest L, Arciero VS, Santos SD, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 May;173:103660.

10. BUSCA MANUAL DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS ENCONTRADAS

ID das RS (vertical)/ ID dos ECRs (horizontal)	Award 2021 (1/58)	Borghesi 2019 (5/58)	Brahmer 2017 (2/58)	Gadgel, 2019 (4/58)	Gandhi 2018 (20/58)	Herbst 2016 (14/58)	Herbst 2020	Langer 2016 (16/58)	Mok 2019 (10/58)	Paz Ares 2018 (18/58)	Paz Ares 2020 (3/58)	Reck 2016 (16/58)	Reck 2019 (5/58)	Rudin 2020 (1/58)	Wu 2021 (5/58)
Addeo, 2019					x			x		x					
Almutairi, 2019						x									
Cao, 2019					x			x		x		x			
Chen, 2019					x			x		x		x			
Ellis, 2017						x		x				x			
Facchinetti, 2021															
Frederickson, 2019					x			x							
Fukuda, 2021					x				x	x					x
Fukuda, 2021					x			x	x						x
García-González, 2020				x	x					x					
Gristina, 2021														x	
Herbst, 2021			x	x	x			x	x	x	x	x			
Hoffner, 2020		x			x			x		x					
Huang, 2018						x						x			
Huang, 2018						x									
Huang, 2019					x	x		x		x		x			

Iafolla, 2017						x		x				x			
Jiang, 2018						x									
Jiang, 2021	x			x							x				
Khan, 2018						x						x			
Kim, 2019					x					x		x			
Landre, 2020					x					x					
Li, 2019						x			x		x	x			
Li, 2020					x			x	x	x		x			
Liang, 2020					x	x		x	x	x			x		
Liang, 2020		x			x				x	x			x		
Liu, 2018		x			x	x		x		x		x	x		
Liu, 2019						x						x			
Liu, 2019						x						x			
Liu, 2020			x	x	x			x	x	x			x		
Majem, 2021									x			x	x		
Mencoboni, 2021															
Peng, 2021					x			x	x	x		x			
Ramos- Esquivel, 2017						x									
Rossi, 2019					x					x					
Shen, 2018					x			x		x					

Sheng, 2018						x									
Shi, 2021					x			x							
Su, 2017						x									
Tan, 2018						x									
Tartarone, 2019						x									
Tian, 2021						x		x	x	x		x			
Wagner, 2020		x			x	x		x	x	x		x	x		
Wang, 2016						x									
Wang, 2018						x		x				x			
Wang, 2019					x	x		x	x	x		x			
Wang, 2021				x	x		x		x	x	x	x			
Wang, 2022		x		x	x			x	x	x	x	x	x		
Xu, 2019					x	x		x	x	x		x			
Yang, 2020												x			
You, 2018						x									
Yu, 2019					x	x		x		x		x			
Zeng, 2019						x						x			
Zhao, 2018						x									
Zhao, 2021															
Zhou, 2019					x			x		x		x			



Zhuansun, 2017						x									
-------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

19 MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

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 – DF

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do pembrolizumabe para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (com mutação de PD-L1) em primeira linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente avaliação econômica em saúde (AES).

3. INTRODUÇÃO

Foi conduzido Parecer Técnico-Científico (PTC) para verificar se os tratamentos com pembrolizumabe ou pembrolizumabe associado à quimioterapia seriam mais eficazes e seguros quando comparados à quimioterapia a base de platina para pacientes com CPCNP avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) em primeira linha de tratamento (virgens de quimioterapia) cujos tumores expressam PD-L1. Foram encontrados 6 ensaios clínicos divulgados em 17 publicações (inicialmente 18 selecionadas, sendo que 1 publicação foi retratada e não entrou nos resultados). Foi possível verificar que o tratamento com pembrolizumabe, tanto em monoterapia quanto associado à quimioterapia, é mais eficaz nos desfechos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, além de promover melhor qualidade de vida, em relação à quimioterapia. No que se refere à taxa de resposta objetiva, não houve diferença entre os tratamentos. Ademais, o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia foi mais seguro do que a associação pembrolizumabe+quimioterapia e a quimioterapia somente.

Dessa maneira, o objetivo da presente avaliação econômica em saúde (AES) foi avaliar relação de custo-efetividade do pembrolizumabe (associado ou não a quimioterapia), comparado a quimioterapia à base de platina, na perspectiva do SUS para tratamento de indivíduos com CPCNP avançado ou metastático (estádios III e IV) com PD-L1 positivo.

4. MÉTODOS

Para a análise foi elaborado um modelo econômico do tipo sobrevida particionada no software TreeAge®. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de AES do Ministério da Saúde (MS) ¹. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o checklist CHEERS Task Force Report ² (Quadro 1).

Em suma, utilizou-se uma análise de custo-efetividade por meio de sobrevida particionada, com três estados de saúde: pré-progressão, pós progressão e morte (Figura 1). Essa modelagem foi a

mais frequentemente usada para perguntas de pesquisa semelhantes envolvendo o pembrolizumabe para tratamento de CPCNP avançado ³.

Quadro 1: Características da avaliação econômica do pembrolizumabe (associado ou não a quimioterapia) para pacientes com CPCNP PD-L1 positivos.

Título	Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado a quimioterapia) para pacientes câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (estádios III ou IV) com expressão de PD-L1– análise de sobrevida particionada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Antecedentes e objetivos	<p>De acordo com estimativas do ano 2018, o câncer de pulmão é o câncer com maior incidência mundialmente (2,1 milhões), sendo mais incidente em homens (risco de 35,5 a cada 100 mil) do que em mulheres (risco de 19,2 a cada 100 mil) ⁴. Por sua vez, no Brasil, estima-se que ocorrerão 30 mil novos casos de câncer de pulmão em cada ano entre 2020 e 2022, sendo 17.760 novos casos em homens (risco de 16,99 a cada 100 mil) e 12.440, em mulheres (risco de 11,56 a cada 100 mil) ⁴. Os diagnósticos de CPCNP somam cerca de 80% dos casos de câncer de pulmão e se referem a tumores epiteliais de pulmão que não apresentam pequenas células ⁵. Estes geralmente são detectados nos estádios mais avançados da doença, sendo 70% com doença localmente avançada (estádio III) ou metastática (estádio IV) ⁶. Já a prevalência da expressão de PD-L1 na população brasileira foi mensurada em estudo que reuniu dados de seis laboratórios nacionais. A prevalência de positividade de PD-L1 foi de 43,46% no total, sendo de 25,63% no escore de proporção tumoral (EPT) de 1% a 49% e 17,83% com EPT de $\geq 50\%$ ⁷.</p> <p>As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para tratamento de câncer de pulmão no âmbito do SUS trazem como possibilidades de tratamento para CPCNP cirurgia, radioterapia e quimioterapia ⁸.</p> <p>O pembrolizumabe pertence a uma classe de medicamentos conhecida como inibidores de checkpoint imunes (ICI), e pode ser considerado como tratamento padrão para pacientes com CPCNP sem mutações do gene EGFR ou rearranjos no gene ALK ^{7,9}. Discute-se que o preço de medicamentos ICI pode tornar seu uso proibitivo ⁷.</p> <p>Uma das possibilidades para seleção de pacientes seria mensurar a expressão da proteína chamada ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) ⁷.</p>
Métodos	
Plano de análise de economia da saúde	Apesar de um plano ter sido elaborado previamente à análise, o protocolo não foi disponibilizado publicamente.

População-alvo	<p>Pacientes adultos, diagnosticados com CPCNP avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) com pesquisa para PD-L1, em primeira linha de tratamento.</p> <p>Pode ser com tumor de células escamosas ou não, metastático ou não.</p>
Contexto e localização	<p>A análise será realizada para o contexto do Brasil, de pacientes atendidos pelo sistema público de saúde.</p>
Comparadores	<p>As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para tratamento de câncer de pulmão no âmbito do SUS recomendam o esquema quimioterápico padrão “medicamento à base de platina”, isto é, cisplatina ou carboplatina, e o etoposídeo.</p> <p>Logo, o comparador utilizado foi quimioterapia à base de platina.</p>
Perspectiva de análise	<p>Sistema Único de Saúde</p>
Horizonte temporal	<p>Foi adotado horizonte temporal de 20 anos ³.</p>
Taxa de desconto	<p>Aplicou-se taxa de desconto de 5%, de acordo com as diretrizes metodológicas brasileiras ¹.</p>
Seleção de desfechos	<p>Os modelos de sobrevida particionada utilizam as análises publicadas dos desfechos de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) ¹⁰.</p>
Forma de mensuração dos desfechos	<p>Sobrevida global foi mensurada como tempo desde a randomização até a morte do indivíduo.</p> <p>Sobrevida livre de progressão foi medida como tempo desde a randomização até a progressão da doença, avaliado de acordo com a revisão dos critérios radiológicos realizada por uma central independente e com cegamento, ou morte por qualquer causa, seja qual evento ocorresse primeiro ¹¹.</p> <p>Ambos os desfechos foram mensurados em meses.</p>
Custos incluídos no modelo	<p>No início do modelo, considerou-se o custo do teste diagnóstico para PD-L1, com ajuste para incorporar também o custo dos testes negativos.</p> <p>Ademais, considerou-se o custo contínuo dos tratamentos (pembrolizumabe, pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia), de acordo com os esquemas de tratamento. O custo do tratamento de eventos adversos foi incorporado ao custo de cada braço de tratamento, considerando a incidência de eventos adversos dos estudos pivotais (Reck, 2016 e Langer, 2016). Considerou-se o custo dos eventos adversos conforme o código 03.04.10.001-3 do SIGTAP (Tratamento de intercorrências clínicas do paciente oncológico).</p>

	O custo do acompanhamento dos pacientes considerou os exames e consultas previstas na DDT vigente e o custo da progressão da doença após a primeira linha considerou as opções de tratamento e acompanhamento disponíveis no SUS pelo mesmo documento.
Medida e valoração dos recursos	Os recursos foram valorados por meio de busca dos preços praticados no SUS com busca no SIGTAP ¹² e Banco de Preços em Saúde ¹³ .
Moeda, data de precificação e conversão	A moeda utilizada é o real brasileiro (R\$), a análise foi conduzida em abril de 2023. Não foi realizada conversão.
Racional e descrição do modelo	Foi utilizado um modelo de sobrevida particionada, comumente usado em submissões ao NICE no caso de cânceres avançados ou metastáticos ¹⁰ . O modelo inclui três estados de saúde (<i>state membership</i>), ou seja, livre de progressão, pós progressão e morte ¹⁰ . O racional é que os pacientes somente podem avançar progressivamente entre os estados de saúde ¹⁰ .
Análises e premissas	Foram utilizados os custos de acordo com a realidade brasileira e perspectiva do SUS. Considerou-se que cada paciente poderia ter uma intercorrência devido a eventos adversos a cada ciclo de tratamento. Já os dados de utilidade foram retirados do estudo de Barbier, 2021 ¹⁴ , que, por sua vez, empregou dados de eficácia do KEYNOTE-189.
Caracterizando os efeitos distribucionais	Todos os pacientes na presente análise seriam atendidos pelo Sistema Único de Saúde, por meio dos CACON e UNACON, de forma que se assume que não haverá distribuição diferencial entre os beneficiários.
Caracterizando incertezas	<p>Para análise de sensibilidade, foi realizada análise multivariada por meio do gráfico de Tornado e análise de sensibilidade probabilística de Monte Carlo.</p> <p>Ademais, foram realizadas três análises adicionais para endereçar cada subpopulação, a saber:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe versus quimioterapia para população com EPT > 1% (a partir do estudo KEYNOTE-042) • Pembrolizumabe versus quimioterapia para a população com EPT > 50% (a partir do estudo KEYNOTE-024) • Pembrolizumabe+quimioterapia versus quimioterapia (a partir do estudo KEYNOTE-189)
Abordagem para engajar pacientes e outros afetados pelo estudo	A atualização das DDT envolveu médicos especialistas, metodologistas, técnicos do MS e representantes de pacientes. Além disso, toda a sociedade poderá contribuir durante a consulta pública deste relatório, após a primeira apreciação pela Conitec.

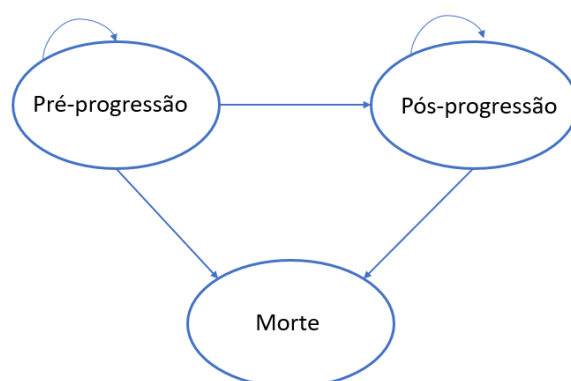


Figura 1: Estados do modelo de sobrevida particionada.

Os desfechos primários, que povoaram o modelo econômico, foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. Os pacientes foram atribuídos a cada um dos três estados de saúde mutuamente exclusivos, isto é, livre de progressão, após a progressão e morte. Sendo que o estado ‘morte’ geralmente é subentendido e omitido do modelo ¹⁰ no TreeAge®. Os dados de sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) para pacientes com CPCNP avançado ou metastático (foram considerados estádios avançados [estádio III] ou metastáticos [estádio IV]) PD-L1 positivo foram obtidos dos gráficos de Kaplan-Meier dos estudos ¹⁵KEYNOTE-42 ¹⁶ (dados de PFS e OS do braço pembrolizumabe) e do ¹⁷KEYNOTE-189 ¹⁸ (dados de PFS e OS dos braços pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia). Esses dados foram retirados dos gráficos de Kaplan-Meier por meio do aplicativo online WebPlotDigitizer ¹⁹, e posteriormente imputados no modelo na forma de tabelas que serviram de base para que o TreeAge calculasse as funções de sobrevida. Devido à ausência dos valores individuais de qualidade de vida por período dos tratamentos, os valores da utilidade foram retirados de estudo de custo-efetividade realizado na Suíça e que se baseou no KEYNOTE-189 ¹⁴. Desta forma, foram adotadas as utilidades descritas no Quadro 2.

Quadro 2: Parâmetros de utilidade do modelo de sobrevida particionada ¹⁴.

Parâmetro	Pontuação média anual de utilidade	Variação (IC 95%) para análise de sensibilidade probabilística
Estado livre de doença (primeira linha)		
Sobrevida livre de progressão com pembrolizumabe	0,808	(0,793; 0,823)
Sobrevida livre de progressão com quimioterapia à base de platina	0,757	(0,738; 0,775)
Sobrevida livre de progressão com pembrolizumabe + quimioterapia	0,768	(0,759; 0,777)
Estado de doença progressiva		
Melhor tratamento de suporte (progressão de doença)	0,47	(0,378; 0,561)

Fonte: Barbier, 2019¹⁴ adaptado e traduzido livremente.

4.1 Identificação, mensuração e valoração de custos

Foram considerados custos diretos para aquisição das alternativas, além dos custos com eventos adversos graves, custos de acompanhamento e custos com a progressão da doença. Os custos considerados na análise são apresentados na Tabela 1. O custo do tratamento dos eventos adversos considerou a incidência geral de eventos adversos por braço de tratamento, de acordo com dados dos estudos pivotais Reck, 2016¹⁵ e Langer, 2016²⁰, que foram incluídos na síntese de evidências. Dessa forma, o custo dos eventos adversos foi incorporado de acordo com sua incidência nos custos mensais de cada braço de tratamento. Os custos advindos da tabela SIGTAP também foram ajustados com o fator de correção tripartite de 2,8, conforme orientação do Ministério da Saúde.

Considerando que o teste diagnóstico deve ser realizado em todos os pacientes com CPCNP avançado ou metastático, mas apenas os pacientes com positividade para PD-L1 entram no modelo econômico, foi necessário considerar esse custo dividindo o custo do teste pela percentagem esperada de indivíduos positivos.

- Custo do teste segundo SIGTAP: R\$ 131,52

- Custo do teste para cada indivíduo positivo para PD-L1 ajustado: R\$ 131,52/ 43,46% (EPT ≥ 1%) = R\$ 302,62

Os esquemas de administração são apresentados a seguir:

- Quimioterapia à base de platina (qualquer combinação): de acordo com o SIGTAP, a quantidade máxima considerada por mês é um ciclo. Os estudos incluídos referem o uso de quimioterapia a cada 3 semanas por 4 a 6 ciclos.
- Pembrolizumabe: todos os estudos incluídos citaram o esquema de pembrolizumabe 200mg a cada 3 semanas por 35 ciclos (até 2 anos). Cabe destacar que são administrados em média 17,5 ciclos ao ano, totalizando o critério de parada de 35 ciclos em dois anos, conforme bula. Dessa forma, nessa análise considerou-se que seriam administradas 2 ampolas (100mg) de pembrolizumabe (ciclo de 200 mg) em 17 ciclos em 1 ano de tratamento. Com critério de parada após o segundo ano de tratamento, conforme bula.
- Pembrolizumabe + Quimioterapia: quimioterapia a cada 3 semanas por 4 ciclos e pembrolizumabe 200mg a cada 3 semanas por 35 ciclos (até 2 anos).

TABELA 1: Custos diretos considerados na AES.

<u>Item de custeio</u>	<u>Código SIGTAP</u>	<u>% de uso</u>	<u>quantidade mensal</u>	<u>Custo bruto unitário</u>	<u>Custo total do ciclo mensal</u>	<u>Fonte</u>
Custo do diagnóstico						
IMUNOHISTOQUÍMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR)	02.03.02.004-9	100 %	1,00	R\$ 131,52	R\$ 847,34	SIGTAP (com ajuste de quantidade e de 2,8)
Custo da quimioterapia						
QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO	03.04.02.021-4	100 %	1,00	R\$ 1.100,00	R\$ 3.080,00	SIGTAP (com ajuste de quantidade e de 2,8)
TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	03.04.10.001-3	90%	1,00	R\$ 45,93	R\$ 115,74	Reck, 2016 e Langer, 2016 (ajuste 2,8)
					R\$ 3.195,74	Cálculo
Custo do pembrolizumabe						

Pembrolizumabe 200mg - frasco-ampola(100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL)	-	100 %	1,42	R\$ 13.092,65	R\$ 18.547,92	BPS e bula do medicamento
TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	03.04.10.001-3	73%	1	R\$ 45,93	R\$ 94,40	Reck, 2016 (ajuste 2,8)
					R\$ 18.642,32	Cálculo
Custo do pembrolizumabe + quimioterapia						
Pembrolizumabe 200mg - frasco-ampola(100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL)	-	100 %	1,42	R\$ 13.092,65	R\$ 18.547,92	BPS e bula do medicamento
QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO	03.04.02.021-4	100 %	1	R\$ 1.100,00	R\$ 3.080,00	SIGTAP (com ajuste de quantidade e de 2,8)
TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	03.04.10.001-3	93%	1	R\$ 45,93	R\$ 119,60	Langer, 2016 (ajuste 2,8)
					R\$ 21.747,52	Cálculo
Custo do acompanhamento						
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2	100 %	1,00	R\$ 10,00	R\$ 28,00	SIGTAP/ DDT vigente
Dosagem de Transaminase glutamico-oxalacetica (mensal)	02.02.01.064-3	100 %	1,00	R\$ 2,01	R\$ 5,63	
Dosagem de Transaminase glutamico-piruvica (mensal)	02.02.01.065-1	100 %	1,00	R\$ 2,01	R\$ 5,63	
Dosagem de bilirrubina total e fracoes (mensal)	02.02.01.020-1	100 %	1,00	R\$ 2,01	R\$ 5,63	
Dosagem de desidrogenase latica (mensal)	02.02.01.036-8	100 %	1,00	R\$ 3,68	R\$ 10,30	
Dosagem de gama-glutamyl-transferase (mensal)	02.02.01.046-5	100 %	1,00	R\$ 3,51	R\$ 9,83	
Dosagem de 5-nucleotidase (mensal)	02.02.01.009-0	100 %	1,00	R\$ 3,51	R\$ 9,83	
Hemograma completo (mensal)	02.02.02.038-0	100 %	1,00	R\$ 4,11	R\$ 11,51	

Dosagem de cálcio (mensal)	02.02.01 .021-0	100 %	1,00	R\$ 1,85	R\$ 5,18	
Dosagem de sódio (mensal)	02.02.01 .063-5	100 %	1,00	R\$ 1,85	R\$ 5,18	
Dosagem de fosforo (mensal)	02.02.01 .043-0	100 %	1,00	R\$ 1,85	R\$ 5,18	
Dosagem de amilase (mensal)	02.02.01 .018-0	100 %	1,00	R\$ 2,25	R\$ 6,30	
Determinação de tempo e atividade da protrombina (mensal)	02.02.02 .014-2	100 %	1,00	R\$ 2,73	R\$ 7,64	
TC de tórax (cada seis meses)	02.06.02 .003-1	100 %	0,17	R\$ 136,41	R\$ 63,66	
					R\$ 179,49	Cálculo
Custo da progressão						
Consulta médica em atenção especializada (mensal)	03.01.01 .007-2	100 %	1,00	R\$ 10,00	R\$ 28,00	SIGTAP/Datasus e ajuste de correção 2,8
TC de tórax (cada dois meses)	02.06.02 .003-1	100 %	0,50	R\$ 136,41	R\$ 190,97	
TC de crânio (cada dois meses)	02.06.01 .007-9	100 %	0,50	R\$ 97,44	R\$ 136,42	
RADIOTERAPIA DE TRAQUEIA, BRÔNQUIO, PULMÃO, PLEURA E MEDIASTINO	03.04.01 .038-3	10%	1,00	R\$ 3.563,00	R\$ 997,64	
Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (trimestral)	02.02.03 .096-2	100 %	0,33	R\$ 13,35	R\$ 12,46	
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)	03.04.10 .001-3	90%	0,33	R\$ 45,93	R\$ 38,58	
Tratamento clínico de paciente oncológico (hospitalização)	03.04.10 .002-1	100 %	0,33	R\$ 367,44	R\$ 342,94	
					R\$ 1.747,02	Cálculo

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: BPS: Banco de preços em saúde; TC: tomografia computadorizada;

*Considerou-se o menor preço de compras públicas do Banco de Preços em Saúde (BPS) da base SIASG, do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) no período de 24 de outubro de 2021 a 24 de abril de 2023 (data de consulta: 24 de abril de 2023). Código da compra BR0440269.

4.2 Pressupostos utilizados no modelo

Como todo modelo econômico, foi necessário assumir algumas premissas que podem representar limitações à validade externa da análise:

- i) O custo do teste diagnóstico foi imputado somente no primeiro ano de tratamento das opções “pembrolizumabe” e “pembrolizumabe + quimioterapia”. Não foi imputado ao braço de quimioterapia, por não ser necessário para este tratamento.
- ii) Considerou-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até sua interrupção, não sendo possível a troca de tratamentos;
- iii) As probabilidades de sobrevida global e sobrevida livre de progressão são oriundas dos estudos identificados no PTC e, portanto, representam valores médios para a população com idade média de 64 anos ^{17,21};
- iv) Assume-se que pacientes utilizando quimioterapia fazem 4 ciclos por ano;
- v) Assume-se que pacientes utilizando pembrolizumabe fazem 17 ciclos, com 2 ampolas por ciclo, ao ano;
- vi) Assume-se que pacientes utilizando pembrolizumabe associado à quimioterapia fazem os primeiros 4 ciclos de ambas as terapias e, então, seguem os demais 13 ciclos somente com pembrolizumabe até completar 1 ano;
- vii) Assume-se que os custos de monitoramento e acompanhamento multiprofissional mensais são adicionados ao custo de aquisição dos medicamentos, e o custo do manejo de eventos adversos é adicionado a cada braço de tratamento conforme a incidência observada na síntese de evidências. Pelo SIGTAP, seria possível a ocorrência de 8 intercorrências médicas para cada paciente oncológico em 1 mês. A premissa desta AES é que cada paciente poderia ter 1 intercorrência médica por ciclo de tratamento. Dessa forma, a quantidade de intercorrências foi calculada da seguinte forma, como exemplo do braço pembrolizumabe: 73% dos pacientes teriam eventos adversos * 1 intercorrência médica mensal * R\$ 45,93 (custo de 1 intercorrência) * 2,8 (fator de correção tripartite) = R\$ 94,40 (custo de intercorrências devido a eventos adversos no braço de tratamento com pembrolizumabe).
- viii) O limiar de disposição a pagar (sigla em inglês: WTP, *willingness to pay*) foi determinado em R\$ 40.000 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY), adotado pelo Ministério da Saúde para o ano de 2022 ²².

4.3 Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística foi apresentada pelo Diagrama de Tornado no qual avaliou quais variáveis mais impactavam o modelo. Os parâmetros de utilidade, tempo de sobrevida global (SG) e tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) foram alterados conforme

os dados de literatura, quando disponíveis. Os dados de utilidade de acordo com a análise de Barbier, 2019¹⁴ e os dados de tempo de SG e SLP, conforme os valores mínimos e máximos encontrados na síntese de evidências do PTC. Já os dados de custo foram variados em 20% para mais ou para menos, conforme já realizado em outras análises de pembrolizumabe^{3,23}. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada por meio da simulação de Monte Carlo para gerar as curvas de aceitabilidade e plano de custo-efetividade incremental, sendo utilizado o IC 95% para construção dos hiperparâmetros. As variáveis incluídas na análise de sensibilidade estão disponíveis no Quadro 3.

Por fim, considerou-se também subpopulações de acordo com o ETP de positividade para PD-L1. Dessa forma, elaborou-se análises adicionais entre:

- Pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para população com PD-L1>1% (dados de sobrevida do KEYNOTE-042, dados de Mok, 2019¹⁶);
- Pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para população com PD-L1>50% (dados de sobrevida do KEYNOTE-024, dados de Reck, 2021²⁴);
- Pembrolizumabe+quimioterapia e quimioterapia à base de platina para população considerada por intenção de tratar no estudo KEYNOTE-189 (Dados de Rodriguez-Abreu, 2021¹⁸);

Quadro 3: Variáveis incluídas nas análises de sensibilidade.

Variável	Análise de sensibilidade determinística			Análise de sensibilidade probabilística
	Valor mínimo	Valor de base (mensal)	Valor máximo	Distribuição
Custo do pembrolizumabe mensal	R\$ 14.913,85	R\$ 18.642,32	R\$ 22.370,78	Gamma
Custo de pembrolizumabe+quimioterapia mensal	R\$ 17.398,02	R\$ 21.747,52	R\$ 26.097,03	Gamma
Custo da quimioterapia mensal	R\$ 2.556,59	R\$ 3.195,74	R\$ 3.834,89	Gamma
Custo da doença pós progressão mensal	R\$ 1.397,61	R\$ 1.747,02	R\$ 2.096,42	Gamma
Custo do teste diagnóstico	R\$ 677,87	R\$ 847,34	R\$ 1.016,80	Gamma
Utilidade do pembrolizumabe livre de progressão	0,793	0,808	0,823	Beta
Utilidade de pembrolizumabe+quimioterapia livre de progressão	0,759	0,768	0,777	Beta
Utilidade de quimioterapia livre de progressão	0,738	0,757	0,775	Beta
Utilidade da doença pós progressão	0,378	0,47	0,561	Beta
Tempo de sobrevida livre de progressão em meses usando pembrolizumabe	4,3	5,4	6,2	Normal
Tempo de sobrevida global em meses usando pembrolizumabe	16,7	20,1	30	Normal
Tempo de sobrevida livre de progressão em meses usando pembrolizumabe+quimioterapia	8	8,8	13	Normal
Tempo de sobrevida global em meses usando pembrolizumabe+quimioterapia	10,8	17,97	34,5	Normal
Tempo de sobrevida livre de progressão em meses usando quimioterapia	4,9	6	8,9	Normal
Tempo de sobrevida global em meses usando quimioterapia	9,7	12,33	21,2	Normal
Taxa de desconto	0,04	0,05	0,06	Gamma
Custo de acompanhamento anual	R\$ 143,60	R\$ 179,49	R\$ 215,39	Gamma

Legenda: os tempos de SG e SLP foram representados em meses.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados determinísticos do caso-base

A análise principal levou em consideração os dados de sobrevida de pembrolizumabe vindos do estudo KEYNOTE-042(23) ($EPT \geq 1\%$) em 12 meses de acompanhamento, e os dados de sobrevida de pembrolizumabe+quimioterapia e quimioterapia de KEYNOTE-189(22) da população geral. A análise demonstrou que a quimioterapia apresenta a menor efetividade (1,68 QALY) e menor custo anual (R\$ 17.602); pembrolizumabe teve custo incremental de R\$ 891.479 e melhor efetividade (2,31 QALY); e pembrolizumabe + quimioterapia, o maior custo incremental (R\$ 1.190.879) e efetividade intermediária (1,75 QALY) (Quadro 4). Dessa forma, o uso de pembrolizumabe monoterapia tem razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.426.264,47 por QALY, e o uso de pembrolizumabe + quimioterapia apresenta RCEI de R\$ 17.012.563,70 por QALY ganho. Ambos os RCEI ultrapassam o limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000 por QALY ganho, praticado no ano de 2022 pelo Ministério da Saúde (37). Portanto, o pembrolizumabe+quimioterapia foi uma alternativa com maior custo e menor efetividade, sendo considerada dominada, quando comparada com pembrolizumabe monoterapia, que foi dominante. O Quadro 4 e a Figura 2 demonstram o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e RCEI de todos os tratamentos avaliados.

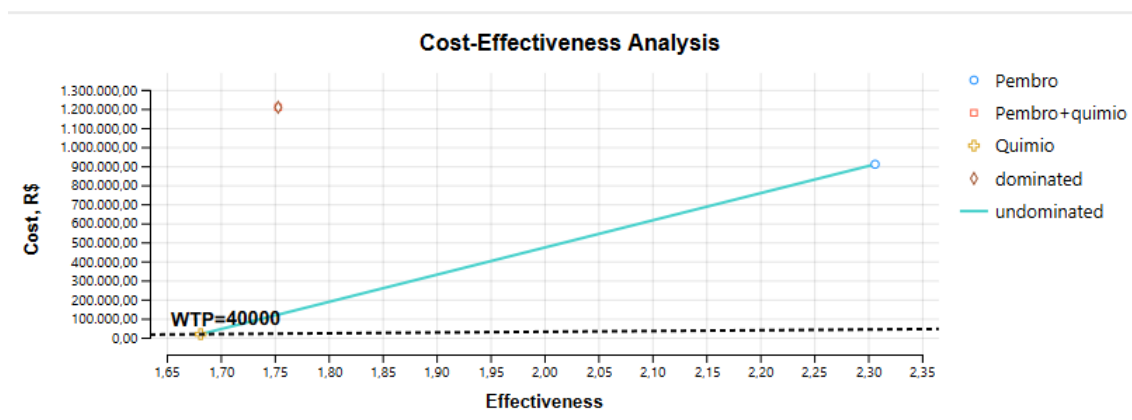


Figura 2: Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo.

Quadro 4: Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia	R\$ 17.602,54	-	1,68	-	-
Pembrolizumabe	R\$ 909.082,20	R\$ 891.479,66	2,31	0,63	R\$ 1.426.264,47/ QALY
Pembrolizumabe + Quimioterapia	R\$ 1.208.482,33	R\$ 1.190.879,46	1,75	0,07	R\$ 17.012.563,70/ QALY

Em exercício teórico, realizou-se o cálculo reverso, colocando como RCEI de pembrolizumabe+quimioterapia como o limiar empregado pelo Ministério da Saúde (R\$ 40.000/QALY), para então descobrir o custo incremental e o custo anual de tratamento, o custo anual de pembrolizumabe e quimioterapia seria R\$ 65.159. Deste montante, retirou-se os valores anuais do tratamento das intercorrências com eventos adversos e da quimioterapia, e encontramos o custo anual de R\$ 50.806 para pembrolizumabe. Por último, o custo unitário do frasco-ampola de pembrolizumabe foi obtido ao dividir o valor anual (R\$ 50.806) pela quantidade de 34 ampolas (2 ampolas por ciclo, em 17 ciclos ao ano). Desta maneira, o custo unitário de pembrolizumabe deveria ser de R\$ 1.494 para que o RCEI do tratamento de pembrolizumabe + quimioterapia seja equivalente ao limiar de disposição a pagar adotado pelo SUS.

5.2 Resultados das análises de sensibilidade

Na comparação entre pembrolizumabe versus pembrolizumabe+quimioterapia (Figura 3), os valores de custo de tratamento anual da associação (pembrolizumabe e quimioterapia), seguido do custo do tratamento anual com pembrolizumabe são as variáveis que mais têm potencial de influenciar o modelo.

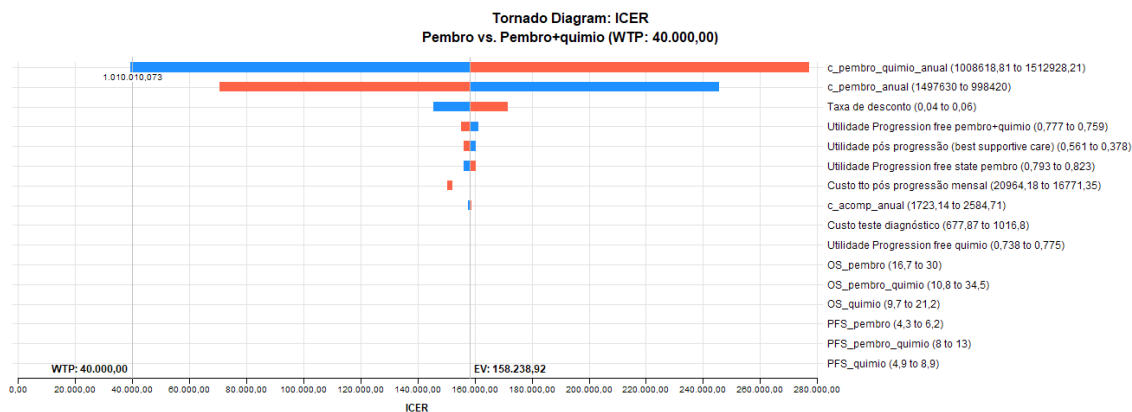


Figura 3: Diagrama de tornado para rcei – anos de vida ajustados pela qualidade para pacientes com cpcnp avançado ou metastático PD-L1 positivo, na comparação dos tratamentos pembrolizumabe versus pembrolizumabe+quimioterapia.

Já na comparação pembrolizumabe+quimioterapia versus quimioterapia (Figura 4), as variáveis utilidade pós progressão, seguido do custo anual de pembrolizumabe+quimioterapia foram as que influenciaram mais fortemente o modelo, em termos de incerteza e potencial de influenciar o resultado.

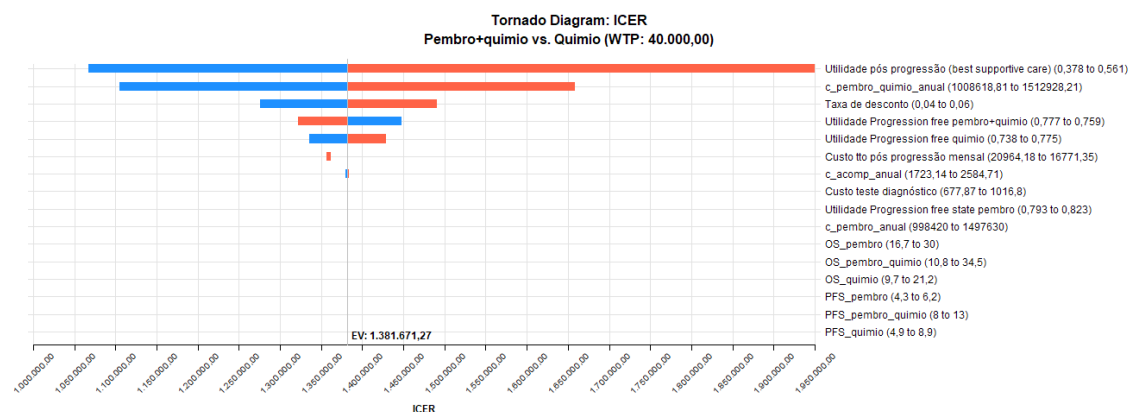


Figura 4: Diagrama de tornado para RCEI – anos de vida ajustados pela qualidade para pacientes com CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo, na comparação dos tratamentos pembrolizumabe+quimioterapia versus quimioterapia.

Da mesma forma, na comparação pembrolizumabe versus quimioterapia (Figura 5), a utilidade pós progressão, seguido do custo anual de pembrolizumabe tiveram maior probabilidade de influenciar o resultado, de acordo com o gráfico de tornado.

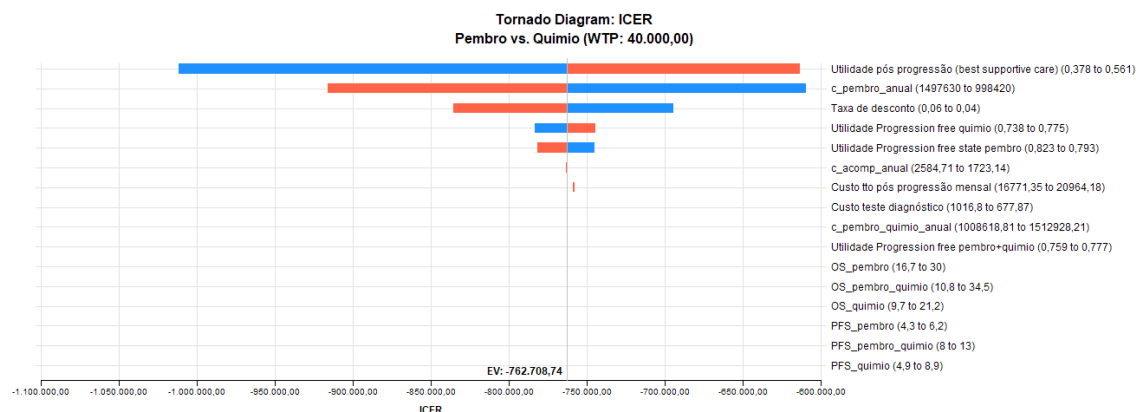


Figura 5: Diagrama de tornado para RCEI – anos de vida ajustados pela qualidade para pacientes com CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo, na comparação dos tratamentos pembrolizumabe versus quimioterapia.

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que após 1.000 alterações aleatórias das variáveis, a quimioterapia foi a melhor terapia de escolha até ultrapassar o limiar de disposição a pagar de aproximadamente um milhão e quatrocentos mil reais. Já no limiar acima desse valor, pembrolizumabe seria a melhor terapia de escolha (Figura 6). As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 7, a qual apresenta cada uma das 1.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que o tratamento com pembrolizumabe em associação com a quimioterapia tem maior probabilidade de ser mais efetivo do que a quimioterapia sozinha, porém com custo mais elevado (Figura 7).

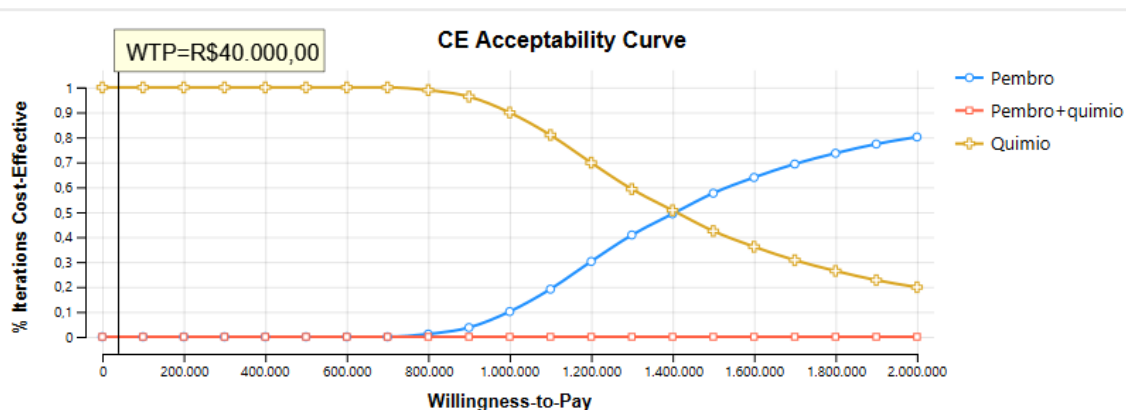


Figura 6: Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – anos de vida ajustados pela qualidade para pacientes com CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo.

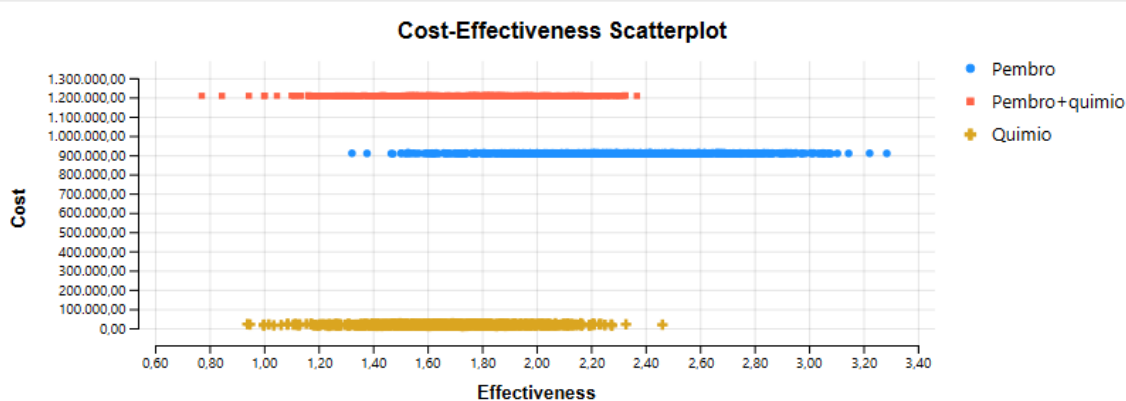


Figura 7. Gráfico de dispersão de custo-efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade para pacientes com CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo.

Comparação entre pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para população com PD-L1>1%

De forma a investigar especificamente o ICER entre pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para a população com PD-L1>1%, foram extraídos os dados de sobrevida do estudo KEYNOTE-042, a partir do estudo com maior população, isto é, Mok, 2019¹⁶. O outro estudo incluído que investigava esse estudo (Wu, 2021²⁵) abordava somente o sub estudo chinês. Considerando exclusivamente a comparação entre pembrolizumabe monoterapia e quimioterapia, o ICER foi de R\$ 1.188.844,39/ QALY, o que excede o limiar atualmente adotado pelo SUS (R\$ 40.000/ QALY), mais informações no Quadro 5.

Quadro 5: Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo >1% (KEYNOTE-042)

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia	R\$ 16.425,28	-	1,77	-	-
Pembrolizumabe	R\$ 909.375,23	R\$ 892.949,95	2,52	0,75	R\$ 1.188.844,39/ QALY

Comparação entre pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para população com PD-L1>50%

De forma a investigar especificamente o ICER entre pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina para a população com PD-L1 > 50%, foram extraídos os dados de sobrevida do estudo KEYNOTE-024, a partir do estudo com maior tempo de seguimento, isto é, Reck, 2021²⁴. Considerando exclusivamente a comparação entre pembrolizumabe monoterapia e quimioterapia, o ICER foi de R\$ 1.530.800/ QALY, o que excede o limiar atualmente adotado pelo SUS (R\$ 40.000/ QALY), mais informações no Quadro 6.

Quadro 6: Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançando PD-L1 positivo >1% (KEYNOTE-042)

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia	R\$ 12.552,47	-	2,24	-	-
Pembrolizumabe	R\$ 1.162.543,48	R\$ 1.149.991,01	2,99	0,75	R\$ 1.530.800,93/ QALY

Comparação entre pembrolizumabe+quimioterapia e quimioterapia à base de platina para população por intenção de tratar

De forma a investigar especificamente o ICER entre pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia à base de platina para a população elegível do estudo KEYNOTE -189, foram extraídos os dados de sobrevida do estudo com maior tempo de seguimento, isto é, Rodriguez-Abreu, 2021²⁴. Considerando exclusivamente a comparação entre pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia, o ICER foi de R\$ 14.064.290/ QALY, o que excede o limiar atualmente adotado pelo SUS (R\$ 40.000/ QALY), mais informações no Quadro 7.

Quadro 7: Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos com qualidade para pacientes com CPCNP avançado com pesquisa para PD-L1 (KEYNOTE-189).

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental
Quimioterapia	R\$ 17.494,20	-	1,67	-	-
Pembrolizumabe + Quimioterapia	R\$ 1.211.840,61	R\$ 1.194.346,41	1,75	0,08	R\$ 14.064.290 / QALY

Conclusões e limitações da avaliação econômica

Ao comparar pembrolizumabe com a quimioterapia, a razão custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 1.426.264/ QALY. Já o uso de pembrolizumabe + quimioterapia apresenta uma RCEI de R\$ 17.012.563/ QALY. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que a quimioterapia foi a terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar de aproximadamente um milhão e quatrocentos mil reais. Já no limiar acima desse valor, pembrolizumabe monoterapia seria a terapia de escolha. Ademais, comparando exclusivamente pembrolizumabe e quimioterapia para a população com PD-L1 > 1%, o ICER foi de R\$ 1.188.844,39/ QALY; já para a população com PD-L1 > 50%, o ICER foi de R\$ 1.530.800,93/ QALY. Ao considerar exclusivamente a comparação entre pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia, o ICER foi de R\$ 14.064.290,30/ QALY.

A análise de custo-efetividade apresenta limitações, pois inclui premissas para auxiliar na análise que nem sempre são representativas da realidade. Dessa forma, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

Especificamente, a análise utilizou dados dos gráficos de Kaplan-Meier ao invés de derivar as curvas de sobrevida, como escolha de análise. Essa escolha pode limitar a representatividade do modelo. Entretanto, ambas as escolhas podem não representar adequadamente a proporção de pacientes em cada estado de saúde ao longo do tempo. Ademais, outra limitação desse tipo de modelo é considerar que as curvas de sobrevida de PFS e OS se comportam de forma independente, o que também pode acarretar em erro ¹⁰, e é endereçado pelo próprio software de análise (Treeage®).

Dessa forma, os dados de sobrevida (PFS e OS) foram oriundos de estudos clínicos incluídos no Parecer Técnico Científico, e cuja confiança na evidência foi muito baixa. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição de sobrevida livre de progressão e sobrevida geral, conforme os menores e maiores valores encontrados nos estudos do PTC. Ademais, a utilidade utilizada foi proveniente de outro estudo¹⁴, o qual foi calculado com base nos estudos KEYNOTE-189 e KEYNOTE-024, mas que poderia se comportar de forma diferente da população brasileira. A utilização do menor custo praticado para o pembrolizumabe (custo da ampola R\$ 13.092,65) pode subestimar o valor da análise de custo-efetividade, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando variações nesses custos de 20% para mais e para menos.

Considerando a perspectiva do SUS, os custos de aquisição dos medicamentos podem sofrer alterações conforme o tipo de aquisição. Ademais, o RCEI encontrado na comparação da quimioterapia com a associação de pembrolizumabe e quimioterapia (R\$ 1.276.935,27 / QALY) excedeu o limiar de disposição a pagar adotado pelo governo brasileiro de R\$ 40.000/QALY. Ressalta-se que os custos médicos diretos dos eventos adversos foram considerados juntamente com cada opção de tratamento, além dos custos com acompanhamento e pós progressão, os quais também foram incorporados na análise.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicos, Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd editio. 2a edição. Brasília. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health. 2022 Jan;25(1):3–9.
3. Qiao N, Insinga R, de Lima Lopes Junior G, Cook J, Sénécal M. A Review of Cost-Effectiveness Studies of Pembrolizumab Regimens for the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Pharmacoecon Open. 2021 Sep 19;5(3):365–83.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019.
5. Melo AC de. Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão não pequenas células [Internet] [Dissertação]. Instituto Nacional de Câncer - INCA; 2011. Available from: https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estudo_epidemiologico_de_biomarcadores_em_cancer_de_pulmao_nao_pequenas_celulas_Melo_Andreia_Cristina_de.pdf
6. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2018 Feb;44(1):55–64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000100055&lng=en&tlng=en
7. 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.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. 2014.
9. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jul;16(7):807–21.
10. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? Value in Health. 2020;23(12):1613–21.
11. 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. N Engl J Med. 2018 May;378(22):2078–92.
12. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus.gov. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

13. Brasil. Banco de Preços em Saúde. Dados das compras do SIASG (sistema de aquisições governamentais) [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 8]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
14. Barbier MC, Pardo E, Panje CM, Gautschi O, Lupatsch JE. A cost-effectiveness analysis of pembrolizumab with or without chemotherapy for the treatment of patients with metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression in Switzerland. *Eur J Health Econ*. 2021 Jul;22(5):669–77.
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1823–33.
16. 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. *Lancet*. 2019 May;393(10183):1819–30.
17. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019 Jan;14(1):124–9.
18. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. 2021 Jul;32(7):881–95.
19. Rohatgi A. WebPlotDigitizer version 4.5. 2021.
20. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497–508.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016;27:vi578. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004423717&from=export>
22. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATEGICOS EM SAUDE, DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. BRASILIA; 2022.

23. Norum J, Antonsen MA, Tollåli T, Al-Shibli K, Andersen G, Svanqvist KH, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in non-small cell lung cancer in northern Norway: budget impact and expected gain-a model-based analysis. ESMO Open. 2017;2(3):e000222.
24. 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. J Clin Oncol. 2021 Jul;39(21):2339–49.
25. Wu YL, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. Int J Cancer. 2021 May;148(9):2313–20.

MATERIAL SUPLEMENTAR 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário Incremental

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 – DF

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do pembrolizumabe para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (com mutação de PD-L1) em primeira linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AIO.

3. INTRODUÇÃO

Racional da análise de impacto orçamentário

Foi conduzido Parecer Técnico-Científico (PTC) para verificar se o tratamento com pembrolizumabe ou desse associado à quimioterapia seriam mais eficazes e seguros quando comparados à quimioterapia a base de platina para pacientes com CPCNP avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) em primeira linha de tratamento cujos tumores expressam PD-L1. Foram encontrados 6 ensaios clínicos divulgados em 18 publicações. Cabe destacar que uma dessas publicações foi retratada e, portanto, seus resultados foram desconsiderados para a síntese de evidências. Foi possível verificar que o tratamento com pembrolizumabe, tanto em monoterapia quanto associado à quimioterapia, é mais eficaz nos desfechos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, além de promover melhor qualidade de vida. No que se refere à taxa de resposta objetiva, não houve diferença entre os tratamentos. Ademais, o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia foi mais seguro do que a associação pembrolizumabe+quimioterapia e a quimioterapia somente.

Dessa maneira, em complementação ao PTC e à avaliação econômica (AE), o objetivo da presente análise de impacto orçamentário foi avaliar qual o impacto financeiro a ser onerado pelo Sistema de Saúde caso o pembrolizumabe (em monoterapia ou em associação com quimioterapia) seja incorporado para esta indicação terapêutica.

4. MÉTODOS

Apresentação do modelo

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹. Além disso, estudos do tipo AIO são consideradas análises de custo em saúde incompletas, uma vez que consideram apenas dados de custo e não de efetividade. Portanto, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1: Características da análise de impacto orçamentário.

Título	Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado a quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) com expressão de PD-L1 – análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Antecedentes objetivos e	<p>De acordo com estimativas do ano 2018, o câncer de pulmão é o câncer com maior incidência mundialmente (2,1 milhões), sendo mais incidente em homens (risco de 35,5 a cada 100 mil) do que em mulheres (risco de 19,2 a cada 100 mil) ². Por sua vez, no Brasil, estima-se que ocorrerão 30 mil novos casos de câncer de pulmão em cada ano entre 2020 e 2022, sendo 17.760 novos casos em homens (risco de 16,99 a cada 100 mil) e 12.440, em mulheres (risco de 11,56 a cada 100 mil) ².</p> <p>Os diagnósticos de CPCNP somam cerca de 80% dos casos de câncer de pulmão e se refere a tumores epiteliais de pulmão que não apresentam pequenas células³. Estes geralmente são detectados nos estádios mais avançados da doença, sendo 70% com doença localmente avançada (estádio III) ou metastática (estádio IV) (15). Já a prevalência da expressão de PD-L1 na população brasileira foi mensurada em estudo que reuniu dados de seis laboratórios nacionais. A prevalência de positividade de PD-L1 foi de 43,46% no total, sendo de 25,63% no escore de proporção tumoral (EPT) de 1% a 49% e de 17,83% com EPT de ≥50%⁴.</p> <p>As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para tratamento de câncer de pulmão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) trazem como possibilidades de tratamento para CPCNP cirurgia, radioterapia e quimioterapia⁵.</p> <p>O pembrolizumabe pertence a uma classe de medicamentos conhecida como inibidores de checkpoint imunes (ICI), e pode ser considerado como tratamento padrão para pacientes com CPCNP sem mutações do gene EGFR ou rearranjos no gene ALK ^{4,6}. Discute-se que o preço de medicamentos ICI pode tornar seu uso proibitivo ⁴.</p> <p>Uma das possibilidades para seleção de pacientes seria mensurar a expressão da proteína chamada ligante de morte células programada 1 (PD-L1) ⁴.</p>
População-alvo	<p>Adultos.</p> <p>Pacientes diagnosticados com CPCNP avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV) com pesquisa para PD-L1, em primeira linha de tratamento.</p> <p>Pode ser com tumor de células escamosas ou não, metastático ou não.</p>
Contexto localização e	A análise foi realizada para o contexto do Brasil, de pacientes atendidos pelo sistema público de saúde.
Comparadores	<p>As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para tratamento de câncer de pulmão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) trazem como esquema quimioterápico padrão medicamento à base de platina, isto é, cisplatina ou carboplatina, e o etoposídeo.</p> <p>Logo, o comparador utilizado foi quimioterapia à base de platina.</p>
Perspectiva análise de	Sistema Único de Saúde
Horizonte temporal	Foi adotado horizonte de 5 anos ¹
Taxa de desconto	Não aplicável, segundo as diretrizes metodológicas ¹
Seleção de desfechos	Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos.
Medida e valoração dos recursos e custos	Os custos foram os de compras públicas com busca no SIGTAP ⁷ e Banco de Preços em Saúde ⁸ .

Moeda, data de precificação e conversão	A moeda utilizada é o real (R\$), a análise foi conduzida em janeiro de 2023. Não foi realizada conversão.
Racional e descrição do modelo	Foi utilizado um modelo com população dinâmica no Microsoft Excel. Uma vez que a sobrevida livre de progressão é inferior a um ano, foi necessário imputar ao modelo as perdas na população beneficiária, além da incidência e crescimento populacional. A população de interesse compreende somente pacientes em primeira linha de tratamento. Isso significa que, uma vez que o paciente progride, ele já é considerado de segunda linha, sendo excluído do modelo. Ao mesmo tempo, os dados de incidência permitem que pacientes recém diagnosticados entrem no modelo a cada ano.
Análises e premissas	Quatro estudos forneceram dados de 12 meses de seguimento para o desfecho de sobrevida livre de progressão, a saber, Langer, 2016 ⁹ pelo KEYNOTE-021, Gandhi, 2018 ¹⁰ pelo KEYNOTE-189, Mok, 2019 ¹¹ pelo KEYNOTE-042 e o Paz-Ares, 2020 ¹² pelo KEYNOTE-407. Foi realizada média ponderada da sobrevida livre de progressão em meses para cada braço de comparação para imputação no modelo.
Caracterizando homogeneidade	A prevalência do marcador PD-L1 (EPT) foi usada para realizar análise de subgrupos.
Caracterizando os efeitos distribucionais	Todos os pacientes na presente análise seriam atendidos pelo Sistema Único de Saúde, por meio dos CACON e UNACON, de forma que se assume que não haverá distribuição diferencial entre os beneficiários.
Caracterizando incertezas	A quantidade de ciclos de quimioterapia e o custo de pembrolizumabe serão variados na análise de sensibilidade.
Abordagem para engajar pacientes com outros afetados pelo estudo	A atualização das DDT envolveu médicos especialistas, metodologistas, técnicos do MS e representantes de pacientes. Além disso, toda a sociedade poderá contribuir durante a consulta pública deste relatório, após a primeira apreciação pela Conitec.

Fonte: CHEERS 2 statement¹³.

AIO: análise de impacto orçamentário; DDT: diretrizes diagnósticas e terapêuticas; MS: Ministério da Saúde.

Parâmetros do estudo

Os valores dos parâmetros adotados estão descritos em detalhe na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Valores dos parâmetros imputados no modelo de análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Valor	Fonte
Porcentagem da população brasileira que é utiliza exclusivamente o SUS ^a	75%	da Silva Barbosa, 2022 ¹⁴
Incidência de câncer de pulmão em homens	16,99 a cada 100mil	Instituto Nacional do Câncer ¹⁵
Incidência de câncer de pulmão em mulheres	11,56 a cada 100mil	Instituto Nacional do Câncer ¹⁵

Porcentagem de casos de câncer de pulmão que são de “células não pequenas”	80%	Melo, 2011 ³
Porcentagem de casos de CPCNP que são avançados (estádio III) ou metastáticos (estádio IV)	70%	Araujo, 2018 ¹⁶
Porcentagem de casos de CPCNP avançados que são PD-L1 positivos	43,46%	Gelatti, 2020 ⁴

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: BPS=banco de preços em saúde; CPCNP=câncer de pulmão de células não pequenas; PD-L1=programmed death ligand 1; SIGTAP= Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; SUS=sistema único de saúde. a – Considerada a porcentagem, tendo em vista a disponibilidade de pembrolizumabe na saúde suplementar.

População

Uma vez que não há dados nacionais sobre a demanda aferida de pacientes com CPCNP em estágio avançado ou metastático e com marcador PD-L1 positivo, foram utilizados dados epidemiológicos de estudos internacionais e, quando existentes, de estudos nacionais para definição da população beneficiária (Tabela 2). Foi identificada a projeção de brasileiros entre 2023 e 2027 de acordo com o site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Considerou-se que 75% desses cidadãos utilizariam exclusivamente o SUS ¹⁴. Sobre esse total, utilizou-se os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) sobre a incidência de câncer de pulmão para cada triênio de 2020 a 2022 ². Em seguida aplicou-se sobre o montante estimado de casos de câncer de pulmão, a porcentagem de casos do subtipo “células não pequenas” ³, e, em seguida, a porcentagem com doença localmente avançada (estádio III) ou metastática (estádio IV) ¹⁶. Por fim, aplicou-se a porcentagem de pacientes que teriam biópsia de tumor positiva para o biomarcador PD-L1, de acordo com estudo conduzido em seis laboratórios brasileiros ⁴. Para os cenários de 1 a 4, utilizou-se toda a população positiva para PD-L1, isto é, 43,16% de casos de CPCNP avançados. Somente para o cenário 5 utilizou-se a última linha da Tabela 2, referente a 17,83% de casos de CPCNP avançados com positividade de PD-L1 maior ou igual a 50%.

Tabela 2: Estimativa da população elegível a partir de dados de incidência para 2023-2027.

	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	105.681.529	106.345.043	106.981.304	107.589.495	108.168.830
Mulheres	110.602.740	111.339.419	112.047.789	112.727.035	113.376.404
Total	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
75% da população brasileira usuária do SUS (Barbosa, 2022¹⁴)					
Homens	79.261.147	79.758.782	80.235.978	80.692.121	81.126.623
Mulheres	82.952.055	83.504.564	84.035.842	84.545.276	85.032.303
Total	162.213.202	163.263.347	164.271.820	165.237.398	166.158.926
Incidência de câncer de pulmão (INCA, 2020²)					
Incidência (homens) = 16,99 a cada 100.000					
Incidência (mulheres) = 11,56 a cada 100.000					
Homens	13.466	13.551	13.632	13.710	13.783
Mulheres	9.589	9.653	9.715	9.773	9.830
Total	23.056	23.204	23.347	23.483	23.613
80% de casos de CP que são CPCNP (Melo, 2011³)					
Total	18.445	18.563	18.677	18.786	18.891
70% de casos de CPCNP que são avançados ou metastáticos (Araujo, 2018¹⁶)					
Total	12.911	12.994	13.074	13.150	13.223
43,16% de casos de CPCNP avançados que são PD-L1 positivos (Gelatti, 2020⁴)					
Total	5.611	5.647	5.682	5.715	5.747
17,83% de casos de CPCNP avançados que são PD-L1 positivos ≥50% (Gelatti, 2020⁴)					
Total	2.302	2.317	2.331	2.345	2.358

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: CP=câncer de pulmão; CPCNP=câncer de pulmão de células não pequenas; PD-L1=programmed death ligand 1; Pembro=pembrolizumabe; Quimio=quimioterapia; SLP=sobrevida livre de progressão; SUS=Sistema Único de Saúde;

Entretanto, utilizou-se como premissa que os tratamentos são mantidos até que progressão do câncer seja identificada (população em primeira linha de tratamento). Dessa forma, realizando uma estimativa simples de média ponderada, a população tratada com pembrolizumabe teria

sobrevida livre de progressão (SLP) de 5,4 meses (duração do tratamento), a população tratada com pembrolizumabe + quimioterapia, 8,8 meses, e aqueles tratados com quimioterapia, 6 meses (Tabela 3). Uma vez que o paciente tenha progressão de doença, ele já seria elegível para segunda linha. Dessa forma, nos cálculos de impacto orçamentário essas variações de SLP foram consideradas de forma a não haver superestimação.

Sobre a sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com pembrolizumabe + quimioterapia, cabe destacar que somente três estudos trouxeram esse dado em 12 meses de seguimento. São eles: KEYNOTE-021 (SLP=13,0, IC 95%: 8,3 – não alcançado); KEYNOTE -189 (SLP: 8,8, IC 95%: 7,6 – 9,2) e KEYNOTE-407 (SLP: 8,0, IC 95%: 6,3 – 8,4). A partir destes dados, a maior estimativa de sobrevida livre de progressão em 12 meses seria de 13,0 meses, porém o KEYNOTE-021 é o estudo com menor tamanho amostral, e maior incerteza associada à estimativa (amplitude do intervalo de confiança). O custo de pembrolizumabe pode variar conforme a modalidade de compra pública. Para esta análise, utilizamos o menor valor praticado, desconsiderando valores considerados outliers (fora da normalidade).

Tabela 3: Mediana de sobrevida livre de progressão em 12 meses por braço de tratamento.

Autor, ano	ESTUDO	Ponto no tempo	Tratamento	Tamanho de amostra	Mediana em meses
Quimioterapia					
Langer, 2016 ⁹	KEYNOTE-021	10 meses	Quimio	63	8,9
Gandhi, 2018 ¹⁰	KEYNOTE-189	12 meses	placebo + quimio	206	4,9
Mok, 2019 ¹⁷	KEYNOTE-042	12 meses	Quimioterapia	637	6,5
Paz-Ares, 2020 ¹²	KEYNOTE-407	12 meses	quimioterapia	281	5,1
Cálculo média ponderada da SLP	((63*8,9)+(206*4,9)+(637*6,5)+(281*5,1)) / (63+206+637+281) = 6,02 SLP (Quimioterapia) = 6,02				
Pembrolizumabe					
Mok, 2019 ¹⁷	KEYNOTE-042	12 meses	pembrolizumabe	637	5,4
Cálculo média ponderada da SLP	SLP(pembrolizumabe) = 5,4				
Pemnrolizumabe + quimioterapia					
Langer, 2016 ⁹	KEYNOTE-021	10 meses	Pembro+quimio	60	13

Gandhi, 2018 ¹⁰	KEYNOTE-189	12 meses	pembro + quimio	410	8,8
Paz-Ares, 2020 ¹²	KEYNOTE-407	12 meses	pembro + quimioterapia	278	8
Cálculo média ponderada da SLP	$((60*13)+(410*8,8)+(278*8)) / (60+410+278) = 8,84$ SLP (pembrolizumabe + quimioterapia) = 8,84				

Market share

O market share representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à cada tecnologia dentro da população elegível¹. Dessa forma, no primeiro cenário alternativo (quimioterapia vs pembrolizumabe), a taxa de difusão do pembrolizumabe foi variada de 30% a 70% nos cinco anos subsequentes. Essa mesma variação foi aplicada para o segundo cenário alternativo (quimioterapia vs. pembrolizumabe + quimioterapia) (Tabela 4). Já para o terceiro cenário, que admitiria os três braços de tratamento, o market share foi representado pela Tabela 5. Por fim, verificou-se, na literatura internacional, publicações de impacto orçamentário para esta tecnologia. Dois estudos reportaram market share de 100% para a primeira linha de CPCNP^{18,19}. Desta maneira, fizemos ainda um cenário alternativo 4, com pembrolizumabe monoterapia com 100% de difusão nos cinco anos e um cenário 5 com 100% de difusão, mas somente para pembrolizumabe monoterapia em pacientes com $\geq 50\%$ (Tabela 6). Destaca-se que este último cenário foi elaborado com base no conselho de especialistas, que acreditam que esta população seria a mais beneficiada, mesmo com a tecnologia sendo tão dispendiosa.

Tabela 4: Market share dos cenários alternativos 1 (quimioterapia vs pembrolizumabe) e 2 (quimioterapia vs. pembrolizumabe + quimioterapia).

Cenário alternativo 1					
Tratamento/ Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia	70%	60%	50%	40%	30%
Pembrolizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Cenário alternativo 2					
Quimioterapia	70%	60%	50%	40%	30%
Pembrolizumabe + quimioterapia	30%	40%	50%	60%	70%

Tabela 5: Market share do cenário alternativo 3 (quimioterapia vs pembrolizumabe vs pembrolizumabe + quimioterapia).

Cenário alternativo 3					
Tratamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia	40%	30%	20%	10%	0%
Pembrolizumabe	30%	35%	40%	45%	50%
Pembrolizumabe + quimioterapia	30%	35%	40%	45%	50%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6: Market share do cenário alternativo 4 (quimioterapia vs pembrolizumabe monoterapia), com 100% de incorporação.

Cenário alternativo 4					
Tratamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Pembrolizumabe	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário alternativo 5					
Quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Pembrolizumabe	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Elaboração própria.

Custos

Considerou-se os custos médicos diretos com a aquisição de pembrolizumabe e do teste diagnóstico por biomarcador requerido em bula ²⁰, além do custo das intercorrências clínicas (consideradas como eventos adversos) de acordo com a incidência por braço de tratamento. As estimativas de custo anual de tratamento estão contidas na Tabela 7.

Considerando que o teste diagnóstico deve ser realizado em todos os pacientes com CPCNP avançado (estádio III) ou metastático (estádio IV), mas apenas os pacientes com positividade para

PD-L1 entram no modelo econômico, foi necessário considerar esse custo dividindo o custo do teste pela percentagem esperada de indivíduos positivos.

- Custo do teste segundo SIGTAP: R\$ 131,52
- Custo do teste para cada indivíduo positivo para PD-L1 ajustado: R\$ 131,52/ 43,46% (TPS \geq 1%) = R\$ 302,62

Os esquemas de administração são apresentados a seguir:

- Quimioterapia à base de platina (qualquer combinação): de acordo com o SIGTAP, a quantidade máxima considerada por mês é um ciclo. Os estudos incluídos referem o uso de quimioterapia a cada 3 semanas por 4 a 6 ciclos.
- Pembrolizumabe: todos os estudos incluídos citaram o esquema de pembrolizumabe 200mg a cada 3 semanas por 35 ciclos (até 2 anos).
- Pembrolizumabe + Quimioterapia: quimioterapia a cada 3 semanas por 4 ciclos e pembrolizumabe 200mg a cada 3 semanas por 35 ciclos (até 2 anos).

Cabe destacar, ainda, que todos os valores retirados do SIGTAP foram reajustados pelo fator de correção tripartite de 2,8, conforme orientação do Ministério da Saúde. Os custos de tratamento de cada braço, assim como o custo do manejo de eventos adversos estão pormenorizados na Tabela 6.

Tabela 7: Custos imputados no modelo de análise de impacto orçamentário.

Item de custeio	Código SIGTAP	% de uso	quantidade mensal	Custo bruto unitário	Custo total do ciclo mensal	Fonte
Custo do diagnóstico						
IMUNOHISTOQUÍMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR)	02.03.02.004-9	100 %	1,00	R\$ 131,52	R\$ 847,34	SIGTAP (com ajuste de quantidade e de 2,8)
Custo da quimioterapia						
QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO	03.04.02.021-4	100 %	1,00	R\$ 1.100,00	R\$ 3.080,00	SIGTAP (com ajuste de quantidade e de 2,8)
TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	03.04.10.001-3	90%	1,00	R\$ 45,93	R\$ 115,74	Reck, 2016 e Langer, 2016 (ajuste 2,8)

					R\$ 3.195,74	Cálculo
Custo do pembrolizumabe						
Pembrolizumabe 200mg - frasco-ampola (100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL)	-	100 %	1,42	R\$ 13.092,65	R\$ 18.547,92	BPS e bula do medicamento
TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	03.04.10 .001-3	73%	1	R\$ 45,93	R\$ 94,40	Reck, 2016 (ajuste 2,8)
					R\$ 18.642,32	Cálculo
Custo do pembrolizumabe + quimioterapia						
Pembrolizumabe 200mg - frasco-ampola (100 mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL)	-	100 %	1,42	R\$ 13.092,65	R\$ 18.547,92	BPS e bula do medicamento
QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO	03.04.02 .021-4	100 %	1	R\$ 1.100,00	R\$ 3.080,00	SIGTAP (com ajuste de quantidade e de 2,8)
TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	03.04.10 .001-3	93%	1	R\$ 45,93	R\$ 119,60	Langer, 2016 (ajuste 2,8)
					R\$ 21.747,52	Cálculo

Observação: Os custos advindos da tabela SIGTAP foram ajustados com o fator de correção tripartite de 2,8, conforme orientação do Ministério da Saúde.

Fonte: Elaboração própria.

BPS: Banco de preços em saúde.

* Referente ao menor valor das consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) do período de 24 de outubro de 2021 a 24 de abril de 2023 (data de consulta: 24 de abril de 2023). Código da compra BR0440269, realizada em 28/01/2022 por dispensa de licitação pelo município de Santa Rita do Passa Quatro.

Premissas utilizadas no modelo

Nesse modelo, assumiu-se como premissa que os pacientes permaneceriam em tratamento pelo tempo correspondente à sobrevida livre de progressão, isto é, pelo tempo desde o início do tratamento até a progressão da doença ou morte por qualquer causa, seja qual evento ocorresse

primeiro⁹. Essa premissa foi adotada pois o pembrolizumabe está sendo avaliado para primeira linha de tratamento.

A adesão ou descontinuação de tratamentos devido a eventos adversos não foram consideradas no modelo. O custo dos eventos adversos foi imputado assumindo-se que cada paciente teria uma intercorrência a cada ciclo de medicamento, conforme a incidência observada em estudos pivotais.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais (cenários) e multidirecionais (representação de gráfico de Tornado).

Para análises de sensibilidade multidirecionais foram consideradas variações (+/-20%) nos preços do pembrolizumabe, prevalência de PD-L1, tempo de SLP de cada braço de tratamento, e porcentagem da população brasileira usuária do SUS. As variações das variáveis utilizadas na análise de sensibilidade do impacto orçamentário se encontram resumidas na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Variações das variáveis da análise de sensibilidade do impacto orçamentário.

Variável	Cenário conservador	Cenário 3	Cenário arrojado
Custo do tratamento (em reais)			
Pembrolizumabe	R\$ 10.474,12	R\$ 13.092,65	R\$ 15.711,18
Prevalência de EPT de PD-L1 (%)			
Expressão de PD-L1	34,77%	43,46%	52,15%
Sobrevida livre de progressão (em meses)			
Quimioterapia	4,82	6,02	7,22
Pembro	4,32	5,4	6,48
Pembro+quimio	7,07	8,84	10,61
Porcentagem usuária do SUS			
% usuária SUS	60%	75%	90%

Fonte: Elaboração própria.

EPT: escore de proporção tumoral (o limite de positividade é ser maior do que 1%).

5. RESULTADOS

Cenário alternativo 1 (quimioterapia e pembrolizumabe)

O cenário de referência seria o cenário atual, em que todos os pacientes diagnosticados com CPCNP avançado ou metastático recebem quimioterapia à base de platina. O PTC indicou que, no desfecho de sobrevida global, ambos o pembrolizumabe em monoterapia e pembrolizumabe+quimioterapia foram mais eficazes em relação à quimioterapia. Ademais, o pembrolizumabe monoterapia teve perfil mais eficaz de segurança. Sendo assim, o cenário alternativo 1 propõe o pembrolizumabe monoterapia progressivamente substituindo a quimioterapia na Tabela 9. De acordo com esse cenário, o montante em cinco anos após a introdução do pembrolizumabe monoterapia seria de R\$ 7.908.808.749 com o market share de 30% no primeiro ano até 70% no último.

Tabela 9: Cálculo do impacto orçamentário para o cenário alternativo 1 (quimioterapia vs pembrolizumabe).

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	R\$ 35.983.526	R\$ 36.215.166	R\$ 36.437.555	R\$ 36.650.420	R\$ 36.853.504	R\$ 182.140.172
Cenário proposto	R\$ 971.226.015	R\$ 1.291.232.491	R\$ 1.614.842.672	R\$ 1.941.801.676	R\$ 2.271.846.067	R\$ 8.090.948.921
Impacto orçamentário	R\$ 935.242.488	R\$ 1.255.017.325	R\$ 1.578.405.117	R\$ 1.905.151.256	R\$ 2.234.992.563	R\$ 7.908.808.749

Cenário alternativo 2 (quimioterapia e pembrolizumabe + quimioterapia)

No desfecho de sobrevida livre de progressão, a associação de pembrolizumabe + quimioterapia foi superior em relação à quimioterapia tanto em 12 meses de seguimento, quanto em 24 meses. Sendo assim, o cenário alternativo 2 propõe o pembrolizumabe + quimioterapia dividindo o mercado de utilização com a quimioterapia na Tabela 10. De acordo com esse cenário, o montante em cinco anos após a introdução de pembrolizumabe + quimioterapia seria de R\$ 13.078.990.338.

Tabela 10: Cálculo do impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	R\$ 35.983.526	R\$ 36.215.166	R\$ 36.437.555	R\$ 36.650.420	R\$ 36.853.504	R\$ 182.140.172
Cenário proposto	R\$ 1.582.616.889	R\$ 2.111.667.993	R\$ 2.646.684.677	R\$ 3.187.245.618	R\$ 3.732.915.333	R\$ 13.261.130.510
Impacto orçamentário	R\$ 1.546.633.362	R\$ 2.075.452.827	R\$ 2.610.247.123	R\$ 3.150.595.198	R\$ 3.696.061.829	R\$ 13.078.990.338

Cenário alternativo 3 (pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia)

O PTC verificou que o tratamento com pembrolizumabe, tanto em monoterapia quanto associado à quimioterapia, é eficaz nos desfechos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, além de promover melhor qualidade de vida. No que se refere à taxa de resposta objetiva, não houve diferença entre os tratamentos. Sendo assim, o cenário alternativo 3 propõe a substituição gradual de quimioterapia pelas alternativas pembrolizumabe e pembrolizumabe + quimioterapia na Tabela 11. De acordo com esse cenário, o montante em cinco anos seria de R\$ 16.775.236.288.

Tabela 11: Cálculo do impacto orçamentário para o cenário alternativo 3.

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	R\$ 35.983.526	R\$ 36.215.166	R\$ 36.437.555	R\$ 36.650.420	R\$ 36.853.504	R\$ 182.140.172
Cenário proposto	R\$ 2.517.859.377	R\$ 2.950.376.549	R\$ 3.387.359.347	R\$ 3.828.460.261	R\$ 4.273.320.927	R\$ 16.957.376.460
Impacto orçamentário	R\$ 2.481.875.850	R\$ 2.914.161.383	R\$ 3.350.921.792	R\$ 3.791.809.840	R\$ 4.236.467.423	R\$ 16.775.236.288

Cenário alternativo 4 (100% de market share de pembrolizumabe)

Em outros estudos de impacto orçamentário publicados, considerou-se que 100% dos pacientes usariam o pembrolizumabe como primeira linha de tratamento para CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo. Sendo assim, o cenário alternativo 4 propõe o pembrolizumabe monoterapia substituindo plenamente a quimioterapia na Tabela 12. De acordo com esse

cenário, o montante em cinco anos após a introdução do pembrolizumabe + quimioterapia seria de R\$ 15.779.927.120.

Tabela 12: Cálculo do impacto orçamentário para o cenário alternativo 4.

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	R\$ 35.983.526	R\$ 36.215.166	R\$ 36.437.555	R\$ 36.650.420	R\$ 36.853.504	R\$ 182.140.172
Cenário proposto	R\$ 3.153.458	R\$ 3.173.758.480	R\$ 3.193.247.790	R\$ 3.211.902.513	R\$ 3.229.700.022	R\$ 15.962.067.292
Impacto orçamentário	R\$ 3.117.474.960	R\$ 3.137.543.314	R\$ 3.156.810.235	R\$ 3.175.252.093	R\$ 3.192.846.518	R\$ 15.779.927.120

Cenário alternativo 5 (100% de market share de pembrolizumabe, PD-L1 ≥50%)

Em consulta a especialistas envolvidos na atualização da DDT de Câncer de Pulmão, considerou-se que 100% dos pacientes usariam o pembrolizumabe como primeira linha de tratamento para CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo, com positividade de PD-L1 igual ou maior do que 50%. Sendo assim, o cenário alternativo 5 propõe o pembrolizumabe monoterapia substituindo plenamente a quimioterapia na Tabela 13, para esta população. De acordo com esse cenário, o montante em cinco anos após a introdução do pembrolizumabe + quimioterapia seria de R\$ 6.473.909.355.

Tabela 13: Cálculo do impacto orçamentário para o cenário alternativo 5.

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário atual	R\$ 14.762.685	R\$ 14.857.718	R\$ 14.948.955	R\$ 15.036.286	R\$ 15.119.604	R\$ 74.725.248
Cenário proposto	R\$ 1.293.745.164	R\$ 1.302.073.486	R\$ 1.310.069.215	R\$ 1.317.722.545	R\$ 1.325.024.192	R\$ 6.548.634.602
Impacto orçamentário	R\$ 1.278.982.479	R\$ 1.287.215.768	R\$ 1.295.120.260	R\$ 1.302.686.259	R\$ 1.309.904.588	R\$ 6.473.909.355

Comparação entre os cenários

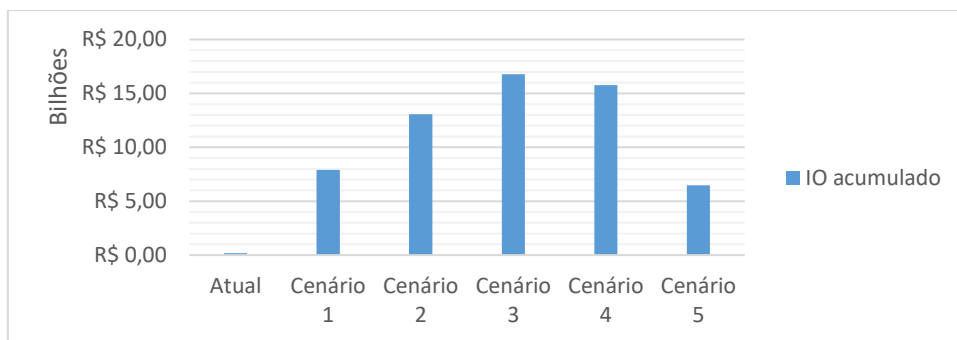


Figura 1: Histograma comparativo do montante acumulado em cinco anos dos cenários referência e alternativos.

Resultados da análise de sensibilidade determinística multidirecional

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo (Tabela 8), os parâmetros que mais influenciaram no impacto orçamentário ao longo dos cinco anos estão representados na Figura 2. Para o cenário referência, foi adotado o cenário alternativo 3, que propõe a substituição gradual de quimioterapia pelas alternativas pembrolizumabe e pembrolizumabe + quimioterapia. As variáveis que mais influenciam o modelo são o custo do pembrolizumabe, a porcentagem da população usuária do SUS e a positividade para PD-L1.

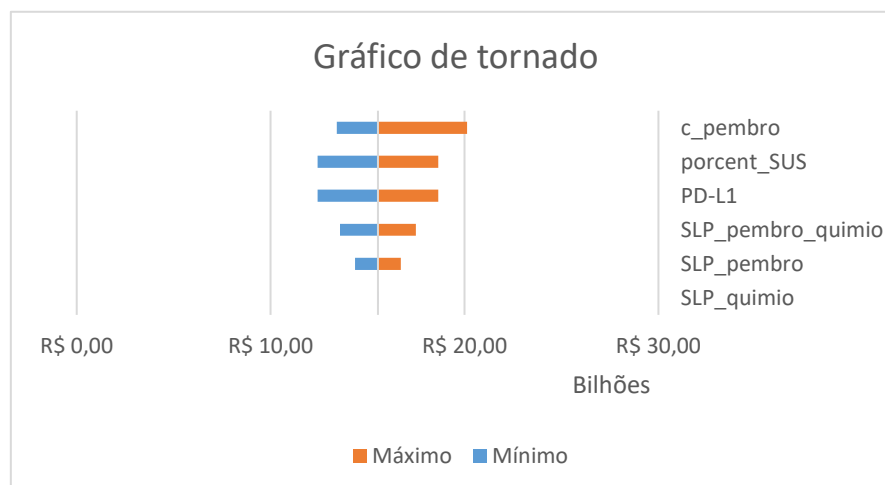


Figura 2: Análise de sensibilidade determinística multidirecional do impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de pembrolizumabe + quimioterapia para indivíduos com CPCNP PD-L1 positivos.

6. Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário

A presente análise de impacto orçamentário explorou 4 cenários alternativos para a possível incorporação do pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia para tratamento do CPCNP avançado ou metastático PD-L1 positivo, com análise de sensibilidade por meio de gráfico de Tornado. Segundo a análise, o gasto atual com a quimioterapia em primeira linha de tratamento (cenário de referência) acumulado em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 182 milhões de reais (R\$ 182.140.171). Caso o pembrolizumabe em monoterapia dividir o mercado com a quimioterapia à base de platina, o gasto acumulado em cinco anos seria de aproximadamente 7 bilhões de reais (R\$ R\$ 7.908.808.749,42). Por outro lado, se a associação de pembrolizumabe e quimioterapia compartilhar espaço com a quimioterapia, o impacto acumulado é esperado em torno de 13 bilhões de reais (R\$ R\$ 13.078.990.338,10). Por outro lado, se pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia substituírem totalmente a quimioterapia, o impacto em cinco anos esperado é de cerca de 16 bilhões de reais (R\$ R\$ 16.775.236.288,09). Se pembrolizumabe monoterapiasubstituir totalmente a quimioterapia desde o primeiro ano de incorporação, o impacto acumulado em cinco anos pode ser esperado em cerca de 15 bilhões de reais (R\$ 15.779.927.120). Se somente a população com PD-L1 \geq 50% for beneficiada, o impacto acumulado em cinco anos seria de cerca de 6 bilhões (R\$ 6.473.909.354,57), sendo, portanto, o cenário com menor gasto acumulado em comparação com os demais.

Segundo a análise de sensibilidade, as incertezas que têm maior probabilidade de influenciar os resultados são o custo de pembrolizumabe, a positividade de PD-L1 e a porcentagem de pessoas usuárias do SUS. O custo do pembrolizumabe foi citado como proibitivo em outras análises de impacto orçamentário publicadas em outros contextos¹⁸. Inclusive, já foi alvo de contrato de confidencialidade de preço em jurisdições que permitem tal acordo¹⁹.

A porcentagem da população que utiliza o SUS pode variar conforme as variações da economia mundial, que impactam a inflação do mercado brasileiro e, portanto, podem tornar o custo de planos de saúde proibitivos.

Por fim, apenas um estudo explorou a prevalência de positividade de PD-L1 em pacientes brasileiros⁴. Este estudo reportou que a positividade de PD-L1 em EPT de 1 a 49% seria de 25,63% e de EPT \geq 50% seria de 17,83%⁴. Essas porcentagens somadas são os 43,46% usados para estimar a população elegível. Dessa forma, a população elegível para receber pembrolizumabe (positivos

para PD-L1) soma menos do que 50% do total de pacientes com CPCNP avançado ou metastático. Somente mais estudos de prevalência do biomarcador poderiam esclarecer se existe maior incerteza associada à estimativa. Como o estudo foi conduzido em seis centros de referência com amostras já coletadas para biópsia, é possível que um estudo nacional trouxesse resultados mais fidedignos.

Por fim, a presente análise tem limitações, a mais importante seria partir de dados epidemiológicos para estimativa da população elegível. Sabe-se, a partir da literatura, que essa metodologia pode superestimar a população elegível e que o método preferível seria o de demanda aferida. Entretanto, este método não foi possível pela paucidade de dados.

7. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019.
3. Melo AC de. Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão não pequenas células [Internet] [Dissertação]. Instituto Nacional de Câncer - INCA; 2011. Available from: https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estudo_epidemiologico_de_biomarcadores_em_cancer_de_pulmao_nao_pequenas_celulas_Melo_Andreia_Cristina_de.pdf
4. 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.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. 2014.
6. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jul;16(7):807–21.
7. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus.gov. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
8. Brasil. Banco de Preços em Saúde. Dados das compras do SIASG (sistema de aquisições governamentais) [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 8]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
9. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-

small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1497–508.

10. 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. *N Engl J Med.* 2018 May;378(22):2078–92.
11. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology.* 2019;30:ii38.
12. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020 Oct;15(10):1657–69.
13. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health.* 2022 Jan;25(1):3–9.
14. da Silva Barbosa R, Fagnani E. The unified health system of Brazil and the effectiveness of health services. *J Public Health (Bangkok)* [Internet]. 2022;30(5):1273–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01404-x>
15. INCA. Incidência de câncer no Brasil - Estimativa 2019.
16. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2018 Feb;44(1):55–64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000100055&lng=en&tlng=en
17. 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. *Lancet.* 2019 May;393(10183):1819–30.
18. Aziz MIA, Tan LE, Tan WHG, Toh CK, Loke LPY, Pearce F, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Med Econ.* 2020 Sep;23(9):952–60.
19. Norum J, Antonsen MA, Tollåli T, Al-Shibli K, Andersen G, Svanqvist KH, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in non-small cell lung cancer in northern Norway: budget impact and expected gain-a model-based analysis. *ESMO Open.* 2017;2(3):e000222.
20. Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda. Bula de medicamento KEYTRUDA – pembrolizumabe. 2022.





**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136